



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES TEDAVİSİNDE TÜMÖR
MİKROÇEVRESİNİN HİPOKSİK YANITI**

DR. FATİH KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES TEDAVİSİNDE TÜRÖR
MİKROÇEVRESİNİN HİPOKSİK YANITI

DR. FATİH KILIÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. İLKAY ÖZER

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan, her aşamada desteklerini gördüğüm, tezimin planlanması, yürütülmesi ve tamamlanmasında kıymetli katkılarını esirgemeyen değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. İlkey Özer'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Recep Dursun, sayın Prof. Dr. Munise Daye ve sayın Doç. Dr. Selami Aykut Temiz'e katkıları, destekleri ve emekleri için teşekkür ederim.

Tezimin patoloji kısmındaki değerlendirmelerde bilgi, görüş ve katkılarıyla sayın Prof. Dr. Pembe Oltulu'ya ve çalışmamın istatistiksel analizinde değerli katkılarıyla sayın Doç. Dr. Mehmet Uyar'a

Asistanlık sürecimde özverileri, iş birliği ve desteğiyle çalışma ortamını güzelleştiren tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine

Çalışmanın yürütülmesi sırasında değerli emekleri ve katkılarıyla Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına

Sabri, anlayışı ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgisi ve varlığıyla güç bulduğum canım eşim sevgili Melek Bozdoğan Kılıç'a

Hayatım boyunca sevgileriyle yolumu aydınlatan desteklerini her an hissettiğim her zaman yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerim Ayşe ve Ahmet'e

Teşekkür ederim.

Dr. Fatih KILIÇ

ÖZET

Erken Evre Mikozis Fungoides Tedavisinde Tümör Mikroçevresinin

Hipoksik Yanıtı

Amaç

Mikozis fungoides kutanöz T hücreli lenfomaların (KTHL) en sık görülen alt tipini oluşturur. Hastalığın gelişiminde malign çoğalan hücrelerle birlikte, malign olmayan diğer bağışıklık hücreleri, derinin stromal ve epidermal hücreleri arasındaki etkileşimin oluşturduğu spesifik tümör mikroçevresinin etkili olduğu düşünülmektedir. Tümör mikroçevresinde gelişen hipoksi, malign T lenfositlerin hücresel enerji ihtiyaçlarını karşılamada glikolitik yolağa yönelmesini teşvik ederken hipoksi ile ilişkili HIF-1 α ve glikoz taşıyıcıları olan GLUT-1 ve GLUT-3'ün hücre proliferasyonu, enerji metabolizması ve tümör progresyonunda önemli rollere sahip olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, erken evre MF hastalarında GLUT-1, GLUT-3 ve HIF-1 α ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirerek, klinik ve prognostik parametrelerle ilişkilerini ve bu belirteçlerin hastalıktaki potansiyel rolünün ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda takip edilen, klinik ve histopatolojik olarak erken evredeki Mikozis Fungoides tanısı doğrulanmış toplam 57 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışma, retrospektif kesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Histopatolojik doğrulama ve değerlendirme için Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki doku blokları kullanıldı. Tüm preparatlar ve immün boyanma özellikleri, Mikozis Fungoides tanı kriterleri açısından tekrar gözden geçirildi. İmmünohistokimyasal analizlerde GLUT-1, GLUT-3 ve HIF-1 α ekspresyonu epidermal ve dermal düzeyde boyanan H-skoru (boyanma yoğunluğu \times yüzde) yöntemiyle hesaplandı. Klinik evreleme ISCL/EORTC kriterlerine göre, prognostik değerlendirme ise CLiPi skorlamaları kullanılarak yapıldı. GLUT-1/3 ve HIF-1 α ekspresyonu ile klinik evre, laboratuvar bulguları ve prognostik risk grupları arasındaki ilişkiler uygun istatistiksel testlerle analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen erken evre MF hastalarının ortalama yaşı $52,0 \pm 13,8$ yıl olup, erkek/kadın oranı 0,78 olarak saptandı. Histopatolojik remisyon sağlanan biyopsilerde tanı anına göre epidermal ve dermal GLUT-1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmezken, boyanma paterninde belirgin farklılık saptanmıştır. Özellikle tanı anındaki biyopsilerde epidermotropizm alanlarına komşu rete uçlarında izlenen fokal GLUT-1 kaybının, histopatolojik remisyon sonrası doku kesitlerinde gerilediği belirlenmiştir. Epidermal ve dermal GLUT-3 ekspresyonu histopatolojik remisyon sonrası tüm evrelerde tanı anına göre belirgin şekilde düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0,001$). Doku hipoksisi ve glikolitik yolağı değerlendirmek amacıyla çalışmaya eklenen HIF-1 α boyamalarında yeterli immünreaktivite saptanamaması nedeniyle, bu belirtece ait bulgular istatistiksel analiz ve evreler arası karşılaştırma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Sonuçlar

Tanı anında ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde GLUT-1'in epidermal ve dermal ekspresyonunda anlamlı bir farklılık saptanmazken, tanı anında epidermotropizm izlenen alanlara komşu rete uçlarında saptanan fokal GLUT-1 kaybının remisyonla birlikte gerilediği ve GLUT-1 boyanmasının izlenmesi, boyanma paternindeki değişimlerin ekspresyon düzeylerinden daha özgün ve ayırt edici bir bulgu olabileceği değerlendirilmiştir. Bu durumun MF'te GLUT-1 ekspresyonunun büyük ölçüde fizyolojik glikoz kullanımını yansıttığını desteklediği düşünülmektedir.

Histopatolojik remisyon sağlanan dokularda GLUT-3 ekspresyonunun neredeyse tamamen kaybolması ve tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermesi, bu belirtecin tedavi etkinliğini ve histopatolojik iyileşmeyi doğrulamada duyarlı ve güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi düşündürmektedir.

HIF-1 α değerlendirmesinde saptanan düşük immünreaktivitenin antikor ya da retrospektif süreçlere bağlı antijenik kayıptan kaynaklanabileceği, mevcut kısıtlı verinin istatistiksel analizde yanıltıcı sonuçlara neden olabileceği değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin yeterli örneklem sayısında olmaması neden ile HIF-1 α ile ilgili daha ileri çıkarımda bulunulmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikozis Fungoides, Tumor Mikroçevresi, Hipoksi, GLUT-1, GLUT-3, HIF-1 α

ABSTRACT

Hypoxic Response of the Tumor Microenvironment in the Treatment of Early-Stage Mycosis Fungoides

Objective

Mycosis fungoides (MF) represents the most common subtype of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL). Increasing evidence suggests that, in addition to the malignant T-cell clone, interactions among non-malignant immune cells and the stromal and epidermal components of the skin shape a distinct tumor microenvironment that contributes to disease pathogenesis. Hypoxia within this microenvironment promotes a metabolic shift of malignant T lymphocytes toward glycolysis, while hypoxia-related molecules, including HIF-1 α and the glucose transporters GLUT-1 and GLUT-3, are thought to play key roles in cellular proliferation, metabolic regulation, and tumor progression. This study aimed to evaluate the immunohistochemical expression of GLUT-1, GLUT-3, and HIF-1 α in early-stage MF, investigate their associations with clinical and prognostic parameters, and elucidate their potential biological relevance.

Materials and Methods

Our study was conducted on a total of 57 patients who were followed at the Department of Dermatology and Venereology of Necmettin Erbakan University School of Medicine and who had a clinically and histopathologically confirmed diagnosis of early-stage mycosis fungoides. The study was designed as a retrospective cross-sectional investigation. For histopathological confirmation and evaluation, tissue blocks retrieved from the archives of the Department of Pathology were utilized. All slides and immunostaining characteristics were re-examined in accordance with the diagnostic criteria of mycosis fungoides. In the immunohistochemical analyses, epidermal and dermal expression of GLUT-1, GLUT-3, and HIF-1 α was quantified using the H-score method (staining intensity \times percentage of positive cells). Clinical staging was performed according to ISCL/EORTC criteria, while prognostic assessment was carried out using CLIPi scoring. The relationships between GLUT-1/3 and HIF-1 α expression and clinical stage, laboratory parameters, and prognostic risk groups were analyzed using appropriate statistical tests.

Results

The mean age of the early-stage MF patients included in the study was 52.0 ± 13.8

years, and the male-to-female ratio was determined to be 0.78. In biopsy specimens demonstrating histopathological remission, no statistically significant change was observed in epidermal or dermal GLUT-1 expression compared with diagnostic biopsies; however, a notable difference in the staining pattern was identified. Specifically, the focal loss of GLUT-1 observed at the rete ridges adjacent to foci of epidermotropism at diagnosis was found to regress in remission biopsies. Epidermal and dermal GLUT-3 expression was markedly decreased across all stages after histopathological remission compared with diagnostic samples, and this difference was statistically significant ($p < 0.05$). HIF-1 α , which was included to evaluate tissue hypoxia and glycolytic pathway activation, demonstrated insufficient immunoreactivity; therefore, HIF-1 α findings were excluded from statistical analyses and interstage comparisons.

Conclusion

The absence of significant quantitative changes in epidermal and dermal GLUT-1 expression between diagnostic and remission biopsies, together with the remission-associated restoration of focal GLUT-1 loss adjacent to epidermotropic foci, suggests that alterations in staining patterns may constitute a more informative and distinctive histopathological feature. These findings also support the interpretation that GLUT-1 expression predominantly reflects physiological glucose utilization. The near-complete loss of GLUT-3 expression in remission specimens and its statistically significant decline relative to diagnostic biopsies indicate that GLUT-3 may serve as a sensitive and reliable biomarker for treatment response and histopathological improvement. The limited and inconsistent immunoreactivity of HIF-1 α precluded meaningful interpretation; therefore, no further conclusions regarding HIF-1 α expression were drawn.

Keywords: Mycosis fungoides, tumor microenvironment, hypoxia, GLUT-1, GLUT-3, HIF-1 α

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
KISALTMALAR VE SİMGELER	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Primer Deri Lenfomaları	3
2.2 Mikozis Fungoides.....	5
2.2.1 Tanım	5
2.2.2 Tarihçe.....	5
2.2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.2.4 Etiyoloji	6
2.2.5 İmmünopatogenez.....	7
2.2.6 Klinik özellikler	9
2.2.7 Histopatoloji.....	13
2.2.8 Klinikopatolojik Varyantlar	15
2.2.9 İmmüfenotiplendirme	24
2.2.10 Moleküler Biyolojik Yöntemler.....	25
2.2.11 Tanı	25

2.2.12	Evreleme	26
2.2.13	Prognoz	29
2.2.14	Tedavi.....	30
2.2.15	Tümör Mikroçevresi	39
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1	Çalışma tasarımı ve Araştırmanın Tipi	42
3.2	Hasta Popülasyonu.....	42
3.3	Demografik Verilerin Toplanması.....	43
3.4	Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması	43
3.5	Radyolojik Görüntülemelerin Toplanması.....	44
3.6	Histopatolojik Verilerin Toplanması	44
3.7	Başlangıç Tedavilerinin Belirlenmesi	44
3.8	Tedaviye Yanıtın, Remisyon ve Nüksün Değerlendirilmesi	44
3.9	İmmünohistokimyasal Çalışma.....	45
3.10	Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	45
3.11	İstatistiksel Yöntem	46
4.	BULGULAR.....	48
4.1	Demografik ve Klinik Bulgular.....	48
4.2	Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular.....	53
4.2.1	GLUT-1 Ekspresyonu	53
4.2.2	GLUT-3 Ekspresyonu	57
4.2.3	HIF-1 α Ekspresyonu	62
5.	TARTIŞMA.....	68
6.	SONUÇLAR	76
7.	KAYNAKÇA	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. WHO-HAEM5 primer deri lenfomalarının 2022 sınıflandırılması	4
Tablo 2. Erken Evre MF Tanı Algoritması.....	26
Tablo 3. ISCL/EORTC'nin MF ve SS için revize TNMB sınıflandırması.....	27
Tablo 4. ISCL/EORTC tarafından revize edilen MF ve SS evrelemesi.....	28
Tablo 5. Hastaların evrelere göre tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı	48
Tablo 6. Evrelere göre CLIP-i prognostik risk sınıflandırılması.....	49
Tablo 7. Komorbidite varlığının evrelere göre dağılımı	49
Tablo 8. Olguların tanı zamanındaki ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal parametreleri	50
Tablo 9. Evrelere ve cinsiyete göre ilk histopatolojik remisyona ulaşma süreleri	52
Tablo 10. Hipertansiyon ve Normotansif hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve evrelere göre karşılaştırılması.....	52
Tablo 11. GLUT-1 Ekspresyonunun tanı zamanı ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki epidermal ve dermal immün boyanma seviyeleri.....	57
Tablo 12. GLUT-3 Ekspresyonunun tanı zamanı ve histopatolojik remisyondaki doku kesitlerinde epidermal ve dermal immün boyanma seviyeleri	62
Tablo 13. Evrelere göre tanı anındaki Epidermal ve Dermal GLUT-1, GLUT-3 Boyanma Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	64
Tablo 14. GLUT-1, GLUT-3 tanı zamanı ve histopatolojik remisyon zamanındaki epidermal ve dermal boyanma seviyelerindeki değişiminin evrelere göre karşılaştırılması	64
Tablo 15. GLUT-1 ve GLUT-3 tanı zamanı ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki HT ve Normotansif hasta gruplarındaki boyanmasının epidermal ve dermal düzeyinin karşılaştırılması	65
Tablo 16. Kan LDH düzeylerine göre tanı zamanındaki doku kesitlerinde epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması.....	65
Tablo 17. Kan beta2-mikroglobulin düzeylerine göre tanı anındaki epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması	66

Tablo 18. Diyabetes Mellitus tanılı hastalar ve normoglisemik hastaların tanı anındaki epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması..... 67

Tablo 19. CLIP-i risk skoruna göre tanı anındaki Epidermal ve Dermal GLUT-1, GLUT-3 Boyanma Düzeylerinin Karşılaştırılması 67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. MF hastasında sol uyluk arka yüzde yerleşimli yama, sağ bacak arka yüz yerleşimli plak lezyon	10
Şekil 2 Bir arada görülen plak ve tümöral lezyon	10
Şekil 3. MF hastasında gövdede, aksillar kıvrımlarda çok sayıda dağınık yerleşimli üzerinde skuamlar bulunan yama lezyonlar	11
Şekil 4. MF hastasında gövdede, aksillar kıvrımlarda çok sayıda dağınık yerleşimli plak lezyonlar	12
Şekil 5. MF hastasında sol göz kapağı ve göz çevresinde izlenen plak lezyon	12
Şekil 6. MF hastasında bacakta tümöral lezyon	13
Şekil 7. Bülloz MF olgusu, her iki uyluk ile bacakta büller ile erozyonlar	23
Şekil 8. Plantar tutulum ile başlangıç gösteren MF olgusu	23

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1 MF tanılı olgunun histopatolojisinde, x20 büyütmede epidermotropizm gösteren, hiperkromatik çekirdekli ve perinükleer halo izlenen atipik lenfositler14
- Resim 2. Tanı anındaki histopatolojide epidermis ve dermiste GLUT-1 boyanması, rete uçlarındaki komşu keratinositlerde GLUT-1 kaybı (yeşil ok), dermal papillalara komşu keratinositlerde devam eden GLUT-1 boyanması (siyah ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme, C:x20 büyütme, D:x40 büyütme).....55
- Resim 3. Histopatolojik remisyon sonrası rete uçlarına komşu keratinositlerde GLUT-1 boyanmasının orta yoğunlukta tekrar izlenmesi (mavi ok), dermal papilla komşuluğundaki keratinositlerde yoğun GLUT-1 boyanması (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme, C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)56
- Resim 4. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerde GLUT-3 boyanması (siyah ok), rete uçlarında atipik lenfositlerde GLUT-3 boyanması (mavi ok), intradermal lenfositlerde GLUT-3 boyanması (yeşil ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme)58
- Resim 5. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerde ve dermiste atipik lenfositlerdeki GLUT-3 boyanması (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme) GLUT-3 boyanması (C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)59
- Resim 6. Histopatolojik olarak remisyonadaki biyopside epidermiste GLUT-3 boyanmasının izlenmemesi, dermiste intradermal reaktif lenfositlerde GLUT-3 boyanması (yeşil ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme).....59
- Resim 7. Histopatolojik olarak remisyonadaki biyopside epidermiste GLUT-3 boyanmasının izlenmemesi, dermiste intradermal reaktif lenfositlerde GLUT-3 boyanması (mavi ok) (A:x20 büyütme, B:x40 büyütme).....60
- Resim 8 Doku kesitinde HIF-1 α boyanmasına karşın immünreaksiyon izlenmemesi (A:x10 büyütme) İmmün boyanma izlenen doku kesitinde epidermotropizm gösteren lenfositlerde (yeşil ok) ve intradermal lenfositlerde (mavi ok) HIF-1 α boyanması (B:x10 büyütme).....63
- Resim 9. Doku kesitinde HIF-1 α boyanmasına karşın immünreaksiyon izlenmemesi (A:x4 büyütme, B:x10 büyütmeC:x20 büyütme, D:x40 büyütme).....63

KISALTMALAR VE SİMGELER

5-FU: 5-Florourasil

ADCC: Antikor Bağımlı Hüresel Sitotoksisite (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)

ANOVA: Varyans Analizi (Analysis of Variance)

APC: Antijen Sunucu Hücreler (Antigen Presenting Cells)

ATP: Adenozin Trifosfat

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CD: Farklılaşma Kümesi (Cluster of Differentiation)

CHOP: Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon

CLA: Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen

CLiPi: Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index)

CMV: Sitomegalovirüs

dbUVB: Dar Bant Ultraviyole B

DC: Dendritik Hücreler (Dendritic Cells)

DIF: Direkt İmmünfloresan

DLBCL: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EBV: Epstein-Barr Virüsü

ECP: Ekstrakorporeal Fotoferez

EGF: Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor)

EMA: Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

EMF: Eritrodermik Mikozis Fungoides

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

FDG: Florodeoksiglikoz

FMF: Folikülotropik Mikozis Fungoides

GGD: Granülomatöz Gevşek Deri

GLUT: Glikoz Taşıyıcı Proteinler (Glucose Transporter)

HE: Hematoksilen-Eozin

HHV: İnsan Herpes Virüsü (Human Herpes Virus)

HIF-1 α : Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör-1 Alfa

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human İmmündeficiency Virus)

HK-II: Heksokinaz-II

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)

HMF: Hipopigmente Mikozis Fungoides

HT: Hipertansiyon

HTLV-1: İnsan T Hücreli Lenfotropik Virüs-1

IFN: İnterferon

Ig: İmmüoglobulin

IL: İnterlökin

ISCL: Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (International Society for Cutaneous Lymphomas)

İMF: İktiyoiform Mikozis Fungoides

KTHL: Kutanöz T Hücreli Lenfomalar

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LyP: Lenfomatoid Papülozis

MCPyV: Merkel Hücreli Poliomavirüs

MDR1: Çoklu İlaç Direnci-1 (Multi Drug Resistance-1)

MF: Mikozis Fungoides

MFCG: Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu (Mycosis Fungoides Collaboration Group)

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

MiTF: Mikroftalmi İlişkili Transkripsiyon Faktörü

MRP1: Çoklu İlaç Direnciyle İlişkili Protein 1 (Multidrug Resistance-Associated Protein 1)

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute)

NGS: Yeni Nesil Dizileme (Next Generation Sequencing)

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma

NK: Doğal Öldürücü (Natural Killer)

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PL: Pitriazis Likenoides

PLEVA: Pitriazis Likenoides et Varioliformis Akuta

PLK: Pitriazis Likenoides Kronika

PMF: Poikilodermik Mikozis Fungoides

PPD: Pigmente Purpurik Dermatozlar

PROCLIP: Prospektif Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index)

PUVA: Psoralen ve Ultraviyole A

RAR: Retinoik Asit Reseptörleri

RNA: Ribonükleik Asit

RT: Radyoterapi

RXR: Retinoid X Reseptörü

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi (Statistical Package for the Social Sciences)

SS: Sezary Sendromu

STAT: Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü (Signal Transducer and Activator of Transcription)

TCM: Merkezi Hafıza T Hücreleri

TCR: T-Hücre Reseptörü

TDEI: Total Deri Elektron Işın Tedavisi

TEM: Efektör Hafıza T Hücreleri

Th: Yardımcı T Hücre (T Helper)

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

TNMB: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz, Kan (Tumor, Node, Metastasis, Blood)

TRM: Dokuya Yerleşik Hafıza T Hücreleri

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

WHO-HAEM5: Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırmasının 5. Baskısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz lenfomalar, lenfoid neoplaziler içerisinde deriyi infiltre etme eğiliminde olan atipik lenfositlerin klonal proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu grupta en sık karşılaşılan alt tip primer kutanöz T-hücreli lenfomalardır. Primer kutanöz T-hücreli lenfomaların yarısından fazlasını ise Mikozis Fungoides (MF) oluşturmaktadır. MF çoğunlukla erişkin yaş grubunda görülmekte ve tanı anında hastalar ortalama 50 yaş ve üzerindedir. Hastalığın insidansı yaklaşık olarak milyonda 5-6 kişi olup erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir [1].

MF, genellikle uzun süreli, yavaş ilerleyen klinik seyir göstermektedir. Hastalığın tanısı, klinik bulgular ile histopatolojik özelliklerin eş zamanlı olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ancak özellikle hastalığın erken evresinde hem klinik bulgular hem de histopatolojik özellikler açısından benign dermatozları taklit edebilmekte ve bu durum tanısal zorluklara neden olmaktadır. MF'nin klinik evresi, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde, prognozun öngörülmesinde ve genel sağkalımın değerlendirilmesinde önemli bir faktördür [2]. Erken evrede tanı alarak tedaviye başlanan olguların büyük çoğunluğunda, hastalığın ileri kutanöz evrelere veya lösemik form olarak bilinen Sézary sendromuna progresyon göstermesi beklenmemektedir. Bu nedenle hastalığın progrese olmadan erken evrede tanınması, uygun tedavinin başlanması ve düzenli takibinin yapılması, prognoz ve sağkalım açısından kritik öneme sahiptir [3].

Hastalığın etiyopatogenezi günümüzde henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin bu süreçte rol aldığı düşünülmektedir. Kronik antijen uyarımına yol açan bu süreçlerin, CD4+ yardımcı hafıza T-hücrelerinin kontrolsüz klonal çoğalmasına neden olarak, hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir [4].

MF, deride CD4+ T-hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize olmakla birlikte, hastalığın patogenezinde ve progresyonunda tümör mikroçevresinin de önemli bir rol oynadığına dair bulgular son yıllarda artmaktadır [5]. Hastalığın gelişiminde yalnızca atipik CD+ T-hücreler değil, aynı zamanda malign olmayan bağışıklık hücreleri ile derinin stromal ve epidermal hücreleri arasındaki etkileşimlerden oluşan özgün tümör mikroçevresi de etkili olmaktadır. Hipoksik mikroçevre, birçok malign tümörün karakteristik bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Hipoksi, tümör mikroçevresinin

yapısal ve fonksiyonel bileşenlerinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler yalnızca kanser hücrelerinin biyolojik özelliklerini değil, aynı zamanda stromal hücrelerin fonksiyonel davranışlarını da etkilemektedir. Doku hipoksisinin göstergelerinden biri olan HIF-1 α (hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa) ile glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan ve glikoz alımını sağlayan membran taşıyıcı proteinler olan GLUT'lar, dokuda saptanabilen önemli biyobelirteçlerdir [6].

Bu çalışmada, erken evre (IA–IIA) Mikozis Fungoides tanısı alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası deri biyopsi örneklerinin HIF-1 α , GLUT-1 ve GLUT-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanması ve bu belirteçlerin dokudaki ekspresyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece hastalık seyri sırasındaki değişimlerin ortaya konulması ve farklı tedavi yöntemlerinin tümör mikroçevresi üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Primer Deri Lenfomaları

Hematolenfoid Tümörler içerisinde yer alan Lenfomalar; T lenfositler, NK/T hücreleri, veya B lenfositlerden birinin kontrolsüz klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan neoplazilerdir [7]. Lenfomalar, Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olmak üzere 2'ye ayrılır. NHL'ler, lenfomaların %90'nını oluştururken HL'ler ise %10'unu oluşturmaktadır [8]. NHL'ler çoğunlukla lenf nodlarından başlarken, lenf nodu dışından başlayan NHL'ler primer ektranodal NHL olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalarda, primer ektranodal Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) vakalarında en sık tutulum yeri gastrointestinal sistem olduğu bildirilirken deri tutulumunun sıklığı ise çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir [9, 10].

Primer deri lenfomaları, tanı anında sıklıkla deriye sınırlı kalan, deri dışı tutulum göstermeyen lenfomalardır. Bu lenfomalar, lenfositlerin anormal proliferasyonu sonucu ortaya çıkar ve primer olarak deride belirti verir. Çoğunluğu B lenfositlerden oluşan diğer NHL alt tiplerinden farklı olarak; primer deri lenfomalarının yaklaşık %70'ini kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) oluşturmaktadır. En sık kutanöz T hücreli lenfoma alt tipi ise Mikozis fungoides (MF)'tir. MF primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini, kutanöz T hücreli lenfomaların ise %60'ını oluşturmaktadır [11].

Primer deri lenfomaları, sekonder cilt tutulumu yapabilen diğer nodal lenfomalardan farklı histolojik, klinik özelliklere ve prognoza sahiptir. Bu sebeple primer deri lenfomaları, mevcut sınıflandırmalarda diğer lenfomalardan ayrı bir antite olarak kabul edilmiştir. Primer deri lenfomaları, genellikle yavaş seyirli (indolent) veya agresif olarak sınıflandırılır ve klinik özellikleri, histolojik alt tipleri ve prognozları farklılık gösterir. Daha önce nodal lenfomalar için kullanılan Kiel sınıflamasına dahil edilen primer deri lenfomaları için ilk özgün sınıflandırma, 1997 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırma ile primer deri lenfomaları, diğer nodal lenfomalardan ayrı olarak değerlendirilmiş ve ilk özgün sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur [12]. EORTC ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2005 yılında WHO-EORTC kutanöz lenfoma için sınıflandırması yayınlanmış, 2016 ve 2018 yıllarında ise güncellenmiştir. 2022 yılında WHO tarafından

Hematolenfoid Tümörler Sınıflandırmasının 5. Baskısı (WHO-HAEM5) yayınlanan primer deri lenfomalarının sınıflandırılması tekrar gözden geçirilmiştir [7]. (Tablo 1)

Tablo 1. WHO-HAEM5 primer deri lenfomalarının 2022 sınıflandırılması

WHO-HAEM5 2022
<p>Kutanöz T hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Mikozis fungoides▪ Mikozis fungoides alt tipleri<ul style="list-style-type: none">Folikülotropik MFPagetoid RetikülozGranülomatöz Gevşek Deri▪ Sezary Sendromu▪ CD30+ Lenfoproliferatif bozukluk: Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma▪ CD30+ Lenfoproliferatif bozukluk: Lenfomatoid Papüloz▪ Subkutanöz Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma▪ Primer kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma▪ Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ sitotoksik T hücreli lenfoma▪ Primer kutanöz CD4+ küçük/orta boy T hücreli lenfoproliferatif bozukluk▪ Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoproliferatif bozukluk▪ Ekstranodal NK/T-Hücreli Lenfoma▪ EBV pozitif T/NK hücreli lenfoid proliferasyonlar ve çocukluk çağı lenfomaları<ul style="list-style-type: none">Hydroa vacciniforme - Lenfoproliferatif bozuklukŞiddetli sivrisinek ısırığı alerjisi▪ Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, başka yerde sınıflanmamış <p>Kutanöz B hücreli lenfomalar</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Primer Kutanöz Marjinal Zon Lenfoması▪ Primer Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma▪ Primer Kutanöz Büyük B-Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi▪ İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

Mikozis Fungoides

4.2.1 Tanım

Mikozis Fungoides (MF), epidermotropizm (lenfositlerin epidermise yönelmesi) gösteren, küçük-orta boyutlu, serebriform çekirdekli malign CD4+ T lenfositlerin deri içinde klonal proliferasyonu ile karakterize, primer kutanöz T hücreli lenfomalarının en sık görülen alt tipidir [11].

4.2.2 Tarihçe

MF, ilk defa Fransız hekim Baron Jean-Louis Alibert, tarafından tanımlanmıştır. Alibert, MF’i başlangıçta yaws hastalığının bir varyantı olarak düşünse de 1829 yılında şiddetli vakalardaki tümöral lezyonları görünüş olarak doğadaki mantarlara benzeterek hastalığın adını mantar benzeri mantar hastalığı anlamına gelen ‘*mycosis fungoides*’ olarak tanımlamıştır [13]. 1870 yılında Ernest Bazin tarafından klasik MF olarak bilinen hastalığın ilerleyici bir hastalık olduğunu; hastalığın yama, plak ve tümör olarak ilerlediği klinik evreleri tanımlanmıştır [1]. Hastalığın klinik alt tiplerinden biri olan eritrodermik formu ise 1892’de eritrodermik mikozis fungoides, olarak Besnier ve Hallopeau tarafından tanımlanmıştır.

1938 yılında Albert Sezary ve Bouvrain tarafından eritrodermi, lenfadenopati ve dolaşımda *cellules monstrueuses*(*canavar hücreler*) olarak isimlendirdikleri atipik hücrelerin eşlik ettiği Sezary Sendromu (SS) tanımlanmış ardından 1968 yılında Lutzner ve Jordan, SS’deki dolaşımdaki bu hücrelerin serebriform görünümlü atipik lenfositler olduğunu belirtmişlerdir [14]. 1975 yılında ise MF ve SS’deki atipik lenfosit hücrelerinin T hücre fenotipinde olduğu gösterilmiş ve bu iki antite, kutanöz T hücreli lenfomaların içinde adlandırılmıştır [15].

4.2.3 Epidemiyoloji

MF, primer kutanöz lenfomalar içinde en sık görülen alt tip olup yapılan çalışmalarda insidansı 100,000 kişide 0,3-0,4 olarak izlenmektedir [16]. MF olgularının büyük çoğunluğu erişkin dönemde tanı almakta olup, Amerika Birleşik Devletleri’nde retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada MF tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşının 60 yıl olduğu bildirilmiştir [17].

Her ne kadar MF olgularının büyük çoğunluğu erişkin yaşta tanı alsada, hastalık çocukluk çağında da görülebilmekte ve bu dönemin en sık rastlanan primer kutanöz T hücreli lenfoma alt tipini oluşturmaktadır. Çocukluk çağında tanı alan MF olguları, tüm MF tanılarının yaklaşık %0,5-5'ini oluşturmaktadır. Çocukluk çağı MF olguları da genellikle erişkinlerde olduğu gibi erken evrede tanı almakta olup; tümör evresi, eritrodermi ve büyük hücreli transformasyon çocuklarda erişkinlere kıyasla daha nadir izlenmektedir. Çocukluk çağındaki MF olguları erişkin yaş grubundaki gibi çoğunlukla erken evrede tanı alır ve ancak tümör evresi, eritrodermi ve büyük hücre transformasyonu yetişkinlere göre daha nadir izlenir. MF her iki cinsiyette de görülebilmekle birlikte, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat daha sık rastlanmaktadır [18]. MF'li olgular tanıları sıklıkla hastalığın erken evresinde almakta Amerika Birleşik Devletleri'nde Talpur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MF'li olguların %71,5'inin tanı anında evre IA-IIA oldukları görülmüştür [19].

4.2.4 Etiyoloji

MF etiyojisi günümüzde henüz tam olarak aydınlatılamamış olup; genetik, antijenik, immünolojik, moleküler ve çevresel faktörlerin hastalığın etiyojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Kronik antijen uyarımına yol açan bu süreçlerin, yardımcı hafıza T-hücrelerinin kontrolsüz klonal çoğalmasına neden olarak, hastalığın ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünülmektedir [4].

Yapılan çalışmalarda erken evre MF'te kronik antijenik uyarımına bağlı antijen sunumunda görevli antijen sunucu hücrelerin (antigen presenting cells: APC) sayısında ve antijen sunumlarında görevli B7 ve CD40 ligandlarıyla CD4+ T lenfositlerindeki CD28 ve CD40L ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir [20]. MF'de yer alan malign CD4+ T lenfositlerin de benzer şekilde APC ilişkili ligandları üretebildiği ve bu sürekli "self" uyarımın kontrolsüz klonal genişlemeye yol açarak, ciltte CD4+ T yardımcı bellek hücrelerinin birikimine neden olduğu düşünülmektedir [21].

MF'de bildirilen ailesel olgular, hastalığın gelişiminde genetik yatkınlığın rol oynayabileceğini düşündürmektedir. CD4+ T lenfositlerinin antijen sunumunda görev alan Sınıf II MHC proteinlerinin kodlandığı gen lokusu HLA kompleksi olarak isimlendirilir. HLA kompleksi ile MF arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, bazı HLA alt tiplerinin hastalığın prognozu, remisyon süresi ve relapsların sıklığı üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür [22]. Özellikle HLA-A24, HLA-A68, HLA-A69, HLA-

B35 ile HLA-DQB105, *HLA-DRB111* ve HLA-DQB1*03 gen lokuslarının MF'le ilişkili olabileceği sürülmüştür [22] [23].

MF etiolojisinde geçirilen viral veya bakteriyel enfeksiyonların rol oynayabileceği öne sürülmüştür [24]. Onkogenik viral etkenler içerisinde yer alan İnsan T hücreli lenfotropik virüs-1 (HTLV-1), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve Merkel hücreli Poliomavirüs (MCPyV) ile birlikte sitomegalovirüs (CMV), human herpes virüs 6 (HHV-6) ve HHV-8'in MF ilişkili olabileceği üzerinde durulmuş ancak, viral etiyojolojiyi destekleyen henüz doğrudan bir ilişki saptanamamıştır [25]. Bakteriyel etkenler arasında en çok *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ile *S. aureus* ilişkili süperantijenler üzerinde durulmuştur. MF'li hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek *S. aureus* kolonizasyonu saptanmasına ve *S. aureus* kolonizasyonu olan hastalarda eradikasyon tedavisiyle remisyon sağlanmasına rağmen, bu bakterinin hastalık progresyonunda etkili olabileceği; ancak doğrudan karsinogenezi tetikleyen bir faktör olduğuna dair kanıtların yetersiz olduğu bildirilmiştir [26].

HIV pozitif bireylerde veya organ transplantasyonu sonrasında immünsüprese olgularda MF gelişmesi ve transplantasyon sonrası MF'nin daha agresif seyretmesi, MF ile immünsüpresyon arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgular olarak değerlendirilmektedir [27-29].

Çevresel etkenlerin ve mesleki maruziyetin, MF gelişimi üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmada metal endüstrisi, petrokimya, tekstil ve cam endüstrisinde çalışanların MF gelişimi açısından riske sahip olabileceği saptanmıştır [30]. Avrupa'da gerçekleştirilen çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonlara, kimyasal çözücülere ve pestisitlere mesleki maruziyetin hastalık için bir risk faktörü olabileceği değerlendirilmiştir [31].

4.2.5 İmmünopatogenez

MF'de neoplastik hücreler, deriye yönelim gösteren CD4+ CD45RO+ T yardımcı hafıza hücreleridir. Ancak erken evre MF'te histopatoloji çoğunlukla spesifik değildir ve bu durum tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Erken evrede, CD4+ T hücreleri ile beraber, reaktif CD8+ T hücreleri immünohistokimyasal boyamada sıklıkla izlenmektedir [32].

MF'de malign klonal T-hücrelerinin etyopatogenezini tam olarak açıklanamamış, mevcut çalışmalar deriye yerleşik hafıza T hücrelerinden (TRM) köken aldığına işaret

etmektedir. TRM'ler benzer antijenlerle tekrar karşılaştığında hızlı immün yanıt oluşturmak amacıyla dokularda yerleşik bellek T hücresi alt grubudur. Deri immünesinde görev alan APC'ler tarafından, deriyi drene eden lenf nodlarındaki naif T hücrelerine antijen sunulmasıyla, aktive T hücrelerinin klonal proliferasyonu ile efektör ve hafıza T hücrelerine ve çeşitli alt gruplarına farklılaşmaktadır. Özellikle SS'de görülen merkezi hafıza T hücreleri (TCM), periferik kan ve lenf nodları arasında dolaşım yeteneğine sahipken; efektör hafıza T hücreleri (TEM), dokuya yerleşik hafıza TRM alt kümesi dışında, deri ve diğer ektranodal bölgelerde lokalize olma eğilimi göstermektedir. TCM, L-selektin, CCR7, CCR4 ve CLA ekspresyonları sayesinde deri, kan ve lenf düğümleri arasında aktif dolaşım yapabilirken TRM'ler CCR4 ve CLA pozitif olmakla birlikte, deri dışına migrasyonda rol oynayan L-selektin ve CCR7 ekspresyon etmedikleri için, deri dışına migrasyon yetenekleri sınırlı, deriye kalıcı olarak yerleşme eğilimindedirler. Migratuar hafıza T hücreleri (TMM) ise CCR7 (+) L-selektin (-) özellikleriyle deri dışına yavaş olarak migrasyon yeteneğine sahiptir [33].

T hücrelerinin deriye yönelimlerini sağlayan kutanöz lenfosit ilişkili antijenin (CLA), dermal postkapiller venüllerin endotel hücrelerinde ekspresyon gösteren E-selektin ile etkileşimi CLA(+) T hücrelerinin deriye göç etmesine neden olmaktadır. Kronik antijen uyarımının, TRM'lerde veya TEM'lerde klonal genişlemeye ve malign dönüşüme yol açarak KTHL gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir [34].

CLA, hücrelerin kapillerlerden dermise göçünde etkili olsa bile, MF'te karakteristik epidermotropizmin, başlıca kemokin ailesine ait sinyal molekülleri aracılığıyla gerçekleşmekte bu kemokinlerin potansiyel kaynakları arasında keratinositler ve dendritik hücreler (DC) yer almaktadır. MF lezyonlarında önemli oranda CLA ve çeşitli kemokin reseptörleri ile bunların ligandları tanımlanmıştır; bunlar arasında CCR4 CCR10 ve CXCR3 öne çıkan kemokinlerdir [35].

Literatürde yapılan çalışmalar, tümör mikroçevresindeki değişimlerin MF ve SS progresyonunda etkili olabileceğini göstermektedir. Erken evrelerde Tip-1 yardımcı T-hücre (Th1)'lerin dominant olduğu bir tümör mikroçevresi görülürken hastalık ilerledikçe Tip-2 yardımcı T-hücre (Th2)'lerin baskın bir tümör mikroçevreye değişim göstermektedir. Th1 hücrelerindeki IL-2, IL-12 ve IFN- γ gibi sitokinlerin artışı; CD8(+) T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve dendritik hücrelerde anti-tümöral yanıtı güçlendirirken, Th2 hücrelerine ait IL-4, IL-5, IgE ve IL-10 gibi sitokinlerdeki artış ise

sitotoksik T-hücreleri ile ilişkili immünitenin ve anti-tümöral yanıtın zayıflamasına yol açmaktadır. Transkripsiyon faktörleri olarak görev yapan STAT protein ailesinin, özellikle STAT3, STAT4, STAT5 ve STAT6 üyelerinin ekspresyonu ve fonksiyonu tümör mikroçevresindeki bu değişikliklerde etkili olabilmektedir. STAT4 ekspresyonunun devamı, Th1 ağırlıklı anti-tümöral mikroçevreyi desteklerken; STAT4 ekspresyonunun azalması ve STAT6 ekspresyonundaki artış, tümör mikroçevresinin Th2 fenotipine kaymasına neden olabilmektedir [36]. Tümör mikroçevresinde Th1 sitokinlerinin azalması ile Th2 sitokinlerindeki artış eş zamanlı olmakta, progrese olan hastalıkta Th1/ Th2 dengesinin bozulduğu ve Th2 yönüne kayan bir mikroçevre görülmektedir [37].

Özellikle erken evre hastalıkta MF'ye yönelik bir tümör hücre belirteci veya patogenezinde spesifik genetik mutasyon günümüzde henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte kapsamlı genomik çalışmalar ve gen ekspresyon analizleri MF patogenezinde rol oynayabilecek sinyal iletim yollarının genetik temellerine dair önemli bulgular sunmaktadır. Literatürde özellikle MYC lokusunun amplifikasyonunun ve tümör baskılayıcı genler TP53 ile CDKN2A veya CDKN2B'nin (p15 / p16) kaybının MF patogenezinde ve progresyonunda önemli rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [35].

4.2.6 Klinik özellikler

MF, primer kutanöz T hücreli lenfomalar arasında en sık görülen neoplazidir. Erken evrelerde sıklıkla deriye sınırlı olan neoplazi yavaş ve kronik seyir göstermektedir. İleri evre hastalıkta daha hızlı ve agresif bir seyir, ekstrakutanöz tutulumlar, lenf nodları, viseral organ tutulumu veya büyük hücre transformasyonu görülebilmektedir [38].

Klasik MF ya da 'Alibert-Bazin' tipi MF, klinik olarak yama-plak-tümör evresi olarak 3 evreye ayrılır. Deri tutulumu çoğunlukla yama veya plaklar ile prezente olur. Ancak aynı anda yama, plak ve tümöral evre MF lezyonları ortaya çıkabilmektedir [39].

Erken evre MF'de görülen yamalar genellikle hastalığın başlangıcında ortaya çıkmakta, farklı boyutlarda, anüler veya düzensiz şekilli, ince skuamli ve eritemli tek veya çoklu yamalar şeklinde olabilmektedir. Lezyonların yüzeyi genellikle ince skuamli kaplı olup, atrofik, kaşıntılı veya asemptomatik olabilmektedirler. MF'nin erken döneminde görülen bu lezyonlar skar bırakmadan kendiliğinden regresyon gösterebilir. Ancak, bazı hastalarda zamanla ilerleyerek plak ve tümör evresine geçiş

yapabilir. Erken evre MF’de deri lezyonları çoğunlukla güneşe doğrudan maruz kalmayan vücut bölgelerinde görülme eğilimindedir. En sık tutulan bölgeler gövde, uyluk, kalça başta olmak üzere ekstremitelerin fleksural kısımlarıdır [40].

Şekil 1. MF hastasında sol uyluk arka yüzde yerleşimli yama, sağ bacak arka yüz yerleşimli plak lezyon (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)



Şekil 2 Bir arada görülen plak ve tümöral lezyon (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)





Şekil 3. MF hastasında gövdede, aksillar kıvrımlarda çok sayıda dağınık yerleşimli üzerinde skuamlar bulunan yama lezyonlar (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)

Plaklar, MF'nin yamalarının evresi sonrası hastalığın progrese olması sonucu gelişebileceği gibi yamalar ile aynı anda görülebilir. Plakların vücutta yerleşim yerleri yamalara benzer şekilde çoğunlukla güneşten korunan bölgelerde görülmektedirler. Plaklar asimetrik yerleşimli, infiltratif, keskin sınırlı, koyu kırmızı-mor renkli birleşme eğilimi gösterebilen farklı boyutlarda görülmektedir [39]. Plak lezyonlar kendiliğinden gerileyebilir, uzun süre sabit kalabilir, yayılım gösterebilir ya da progrese olarak tümör evresine ilerleyebilmektedir [41].



Şekil 4. MF hastasında gövdede, aksillar kıvrımlarda çok sayıda dağınık yerleşimli plak lezyonlar (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)



Şekil 5. MF hastasında sol göz kapağı ve göz çevresinde izlenen plak lezyon (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)

MF'te tümöral lezyonlar bir ile birkaç cm arasında değişebilen boyutta, kırmızı-kahverengi veya mor renklere, sert nodüler lezyonlardır. Tümöral lezyonlara yama ve plaklar da eşlik edebilir. Tümörlerde, yama ya da plakların aksine ülserleşme daha sık izlenir. Tümörler yüz, akral bölgeler, inguinal, aksillar, meme altı gibi fleksural kıvrımlarda görülebileceği gibi nadiren mukozalarda da izlenebilmektedir. Klasik MF'te tümör evresi hastalığın progrese olduğu gösterir. Lenf nodu tutulumu ve deri dışına yayılım yamalara eşlik etmezken, plaklarda nadiren görülebilir. Tümör evresinde ise deri dışı tutulum daha sık izlenir ve genellikle deriyi drene eden bölgesel lenf nodlarından başlar. Progrese olan hastalık, viseral organlara ve kemik iliğine yayılım gösterebilmektedir [41, 42] .



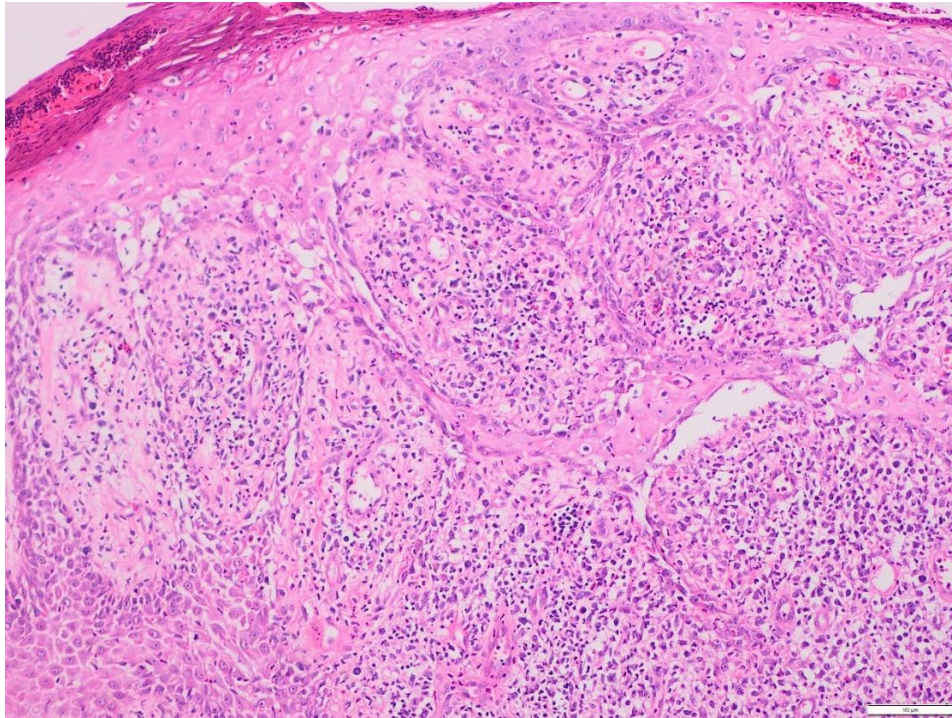
Şekil 6. MF hastasında bacakta tümöral lezyon (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)

4.2.7 Histopatoloji

MF'nin histopatolojik bulguları , hastalığın evresine ve varyantına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Histopatolojik olarak Klasik MF; genellikle CD4+,

CD45RO+, serebriform ve hiperkromatik çekirdekli küçük-orta büyüklükteki yardımcı T hücrelerinin klonal proliferasyonu ve neoplastik infiltrasyonu ile karakterizedir. Ancak klasik MF’te yama, plak ve tümör evrelerindeki değişen klinik özellikler ile birlikte histopatolojik bulguları da hastalığın evresiyle birlikte değişebilmektedir [39]. Erken dönemde histopatolojik bulgular her zaman karakteristik özellikler göstermeyebilmektedir. Erken evrede yamalarda çoğunlukla; fibrozisin eşlik ettiği papiller dermiste küçük-orta boy lenfositlerden oluşan likenoid veya bant benzeri görünümde bir infiltrat izlenmektedir. Epidermal değişiklikler belirgin olmamakla birlikte epidermiste akantoz ve hiperkeratoz görülebilmekte epidermis; normal, hiperplastik veya atrofik görünümde olabilmektedir [43].

Epidermiste atipik lenfositlerin varlığı, MF için önemli bir histopatolojik bulgudur. Atipik lenfositik hücrelerin epidermise göçüyle oluşan epidermotropizmin yanı sıra, bu hücrelerin fokal kümelenmesiyle meydana gelen Pautrier mikroabseleri de histopatolojik incelemeler de izlenebilmektedir. Histolojik incelemede sitoplazması dar ve çekirdek etrafında halo oluşumu gösteren intraepidermal atipik lenfositlerin görülmesi tanısal açıdan oldukça anlamlı bir bulgudur [44]. Ayrıca, epidermotropik lenfositlerin epidermisin bazal tabakasına dizilimi (bazal hizalanma ya da baziller epidermotropizm) de tanıyı destekleyen değerli histopatolojik kriterlerden birisidir [45].



Resim 1 MF tanılı olgunun histopatolojisinde, x20 büyütmede epidermotropizm gösteren, hiperkromatik çekirdekli ve perinükleer halo izlenen atipik lenfositler

Plak evresinde histopatolojik bulgular yama evresi ile benzer özellik göstermektedir. Lenfositik infiltrasyon daha yoğun olup yüzeysel retiküler dermise uzanan geniş, bant benzeri infiltratlar oluşturur ve atipik serebriform çekirdekli lenfositler daha yaygındır [39]. Histolojide eozinofiller ve plazma hücreleri gibi diğer inflamatuvar hücreler de görülebilmektedir. Atipik lenfositlerle önemli bir epidermotropizm görülebilmekle beraber Pautrier mikroabseleri olguların yaklaşık üçte birinde saptanmaktadır [41, 43].

Tümöral lezyonlarda, dermis boyunca uzanan ve belirgin nükleollere sahip küçük serebriform çekirdekli lenfositlerden oluşan diffüz veya nodüler lenfoid infiltrasyon izlenmektedir. Lenfositik infiltrat daha yoğun olmakla birlikte dermisi geçip subkutan dokuyu da tutabilmektedir. Tümör evresi MF'de epidermis genellikle atrofik hale gelir ve epidermotropik lenfositlerin varlığı belirgin şekilde azalır veya tamamen epidermotropizmin kaybı izlenmektedir [46].

Olguların yaklaşık %25'inde görülen ve daha çok ileri evre MF ile ilişkili olan büyük hücre transformasyonu, nadir de olsa yama ve plak evresindeki MF'de de saptanabilmektedir. Bu durum agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Histopatolojik tablo, öncesinde MF olmadan ortaya çıkan karşılık gelen birincil kutanöz lenfomada görülenle aynıdır. Dönüşümün morfolojik spektrumu geniştir ve en yaygın tip CD30 negatif büyük hücreli pleomorfik lenfomadır [46, 47].

4.2.8 Klinikopatolojik Varyantlar

Klasik MF (Alibert-Bazin) dışında da tanımlanan çeşitli MF varyantları bulunmaktadır. Klasik MF'ten klinik olarak farklı ancak histopatolojik olarak benzer klinik varyantlar olduğu gibi, hem klinik hem de histopatolojik olarak farklılık gösteren MF varyantları mevcuttur [48]. WHO-HAEM5 sınıflandırılmasında daha önceki sınıflandırmalara benzer şekilde; farklı klinik davranışa, histopatolojiye ve prognoza sahip üç farklı MF varyantı (folikülotropik MF, pagetoid retikülozis ve granümatöz gevşek deri) kabul edilmektedir [49].

2.2.1.1 Folikülotropik Mikozis Fungoides

Folikülotropik Mikozis Fungoides (FMF), kendine özgü klinik ve histopatolojik özellikleri nedeniyle klasik formdan ayrı sınıflandırılmıştır [7]. Yapılan çalışmalarda en sık görülen MF varyantı olan FMF'nin, erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.

Hastaların çoğu yetişkin yaş grubunda olmakla birlikte, çocukluk çağında da görülebilmektedir [39].

FMF, klasik MF gibi geniş bir klinik spektrum sergiler. En sık izlenen klinik bulgular arasında, foliküler belirginleşmenin eşlik ettiği eritematöz yamalar ve/veya plaklar yer alır. Lezyonel veya perilezyonel bölgelerde komedon benzeri papüller, akneiform eritemli papüller, foliküler tıkaçlar, foliküler hiperkeratoza bağlı dikensi çıkıntılar ile gövde veya yüzde gelişen çok sayıda milia da gözlenebilen bulgulardandır. Tutulum bölgelerinde alopesi gelişimi, FMF için tipik olup özellikle kaş tutulumuna bağlı alopesi, hem hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilmesi hem de ayırıcı tanı açısından belirgin özellik taşıması nedeniyle önemli bir bulgudur. Pruritus ise özellikle erişkin yaş grubunda sık görülür; yapılan çalışmalarda hastaların çoğunun orta şiddette kaşıntıdan yakındığı bildirilmektedir [50].

Klasik MF'ten farklı olarak FMF'te en sık predileksiyon yeri baş ve boyun bölgesidir ancak yapılan çalışmalarda gövde ve ekstremitelerde tutulumlarının hastalarda sık gözlemlendiği görülmüştür [51]. Çocuklarda görülen FMF daha nadir görülmekle birlikte, yetişkinlerden klinik olarak daha hafif seyirlidir. Komedon benzeri lezyonlar, kistler ve apseler genelde yoktur, gövde tutulumu keratozis pilaris benzeri bir görünüme sahip olabilmektedir [50].

Histopatolojide; kıl foliküllerinde perifoliküler ve foliküler olarak küçük ya da orta büyüklükteki serebriform çekirdekli atipik T hücreleri tarafından gerçekleştirilen lenfositik infiltrat ile karakterizedir. İnterfoliküler epidermis ise sıklıkla bu infiltrasyondan korunmuştur. Biyopsilerde bazı vakalarda, foliküler tutulumuna benzer şekilde ekrin epitelde de lenfositik infiltrasyon yapabildiği görülmüştür. FMF'de epidermotropizm yaygın değildir. FMF'nin karakteristik özelliklerinden biri olarak kabul edilen ve foliküler müsinoz şeklinde tanımlanan folikül epitelindeki müsün birikimi, biyopsi örneklerinin yaklaşık %75'inde saptanmaktadır [48].

Erken evre FMF, klinik olarak daha çok yamalar, foliküler papüller, ince plaklar, keratozis pilaris benzeri lezyonlar ve akneiform döküntülerle karakterizedir; bu grupta kaşıntı genellikle daha hafiftir ve hastalık daha iyi bir prognozla seyreder. Buna karşın, ileri evre FMF olgularında baş ve boyun bölgesi tutulumu ön plandadır; alopesinin eşlik edebildiği infiltre plaklar ve/veya tümörler ile daha şiddetli kaşıntı mevcuttur. Bu tablo

genellikle klasik MF'nin tümöral evresi benzeri daha kötü prognoz ve tedaviye dirençle ilişkili değerlendirilmektedir [52].

FMF, klasik olarak kötü prognozlu bir mikozis fungoides varyantı olarak kabul edilmekte ve klasik MF'nin tümöral evresiyle benzer bir prognozla ilişkilendirilmektedir. Ancak güncel çalışmalarda, daha iyi seyir gösteren FMF alt tiplerinin de mevcut olduğu bildirilmektedir. Güncel WHO-HAEM5 sınıflamasında da, FMF için prognostik değerlendirme ve tedavi yaklaşımı açısından erken ve ileri evre paternlerinin ayırt edilmesi gerektiği vurgulanmıştır [7, 49].

2.2.1.2 Granülomatöz Gevşek Deri

Granülomatöz gevşek deri (GGD), MF'nin son derece nadir görülen bir varyantı olup, klinikopatolojik özellikleriyle diğer MF alt tiplerinden ayrılmaktadır. Genç hastalarda daha sık görülen bu varyant, klinik olarak özellikle koltuk altı ve kasık gibi fleksural bölgelerde gelişen eritematöz plaklarla birlikte, gevşek, sarkık ve hipoelastik deri katlantıları ile karakterizedir [53]. Histopatolojik olarak, dermisin tamamını ve bazen subkutan dokuyu da içine alan, lenfositler ve histiyositlerden oluşan yoğun, diffüz granülomatöz infiltrasyon gözlenir. Dermiste yer alan çok çekirdekli dev hücrelerde; *emperipolesis* (lenfoid hücrelerin fagositozu), elastofagositoz ve nekrobiyoz görülebilmektedir. Ayrıca elastik liflerde yaygın kayıp mevcuttur. Epidermotropizm ve Pautrier mikroapseleri ise genellikle görülmez [39].

GGD genellikle yavaş seyirli bir klinik tablo sergiler ve lokal eksizyon sonrasında tekrarlama eğilimi gösterebilir. Bildirilen olguların yaklaşık üçte birinde Hodgkin lenfoma ile birliktelik saptanmış olup, klasik MF ile ilişkili vakalar da literatürde yer almaktadır [3].

2.2.1.3 Pagetoid Retikülozis

Pagetoid retikülozis, WHO-HAEM5 sınıflamasında klinikopatolojik olarak farklı kabul edilen üç mikozis fungoides (MF) alt tipinden biri olup, nadir görülen bir varyanttır. Literatürde "Woringer-Kolopp hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır. Genellikle yavaş seyirli bir klinik tabloya sahiptir ve iyi prognoz ile ilişkilidir. Lezyonlar sıklıkla ekstremitelerin distal bölgelerinde, özellikle akral alanlarda (avuç içi, ayak tabanı, parmaklar) lokalize olur. Klinik olarak psoriasiform, hiperkeratotik görünümlü eritematöz plaklar şeklinde ortaya çıkabilmektedir [54, 55].

Histopatolojik olarak, epidermiste belirgin epidermotropizm gösteren atipik T lenfosit infiltrasyonu, parakeratoz, akantoz ve epidermal hiperplazi ile birlikte izlenir. Pagetoid retikülozis ile klasik MF arasında immünofenotipik farklılıklar da mevcuttur. Özellikle klasik MF'den farklı olarak, lenfositik infiltratların CD4 negatif / CD8 pozitif ve CD30 pozitif olması ile ayrılmaktadır. [54].

Hastalığın uzun süreli seyrinde mortalite ve ekstrakutanöz yayılım bildirilmemiştir. Ancak, tedavi sonrası lokal nüks ve kutanöz yayılım olasılığı mevcuttur [39].

2.2.1.4 Hipopigmente Mikozis Fungoides

Hipopigmente Mikozis Fungoides (HMF), klasik Mikozis Fungoides'in (MF) nadir görülen bir varyantıdır. Hastalık çoğunlukla koyu tenli bireyleri (Fitzpatrick deri tipi IV–VI) etkilemekle birlikte, açık tenli bireylerde de bildirilen vakalar mevcuttur. Klinik olarak klasik MF'ten farklılık gösteren HMF, özellikle çocukluk ve adolesan dönemlerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca klasik MF'ten farklı olarak, HMF'de cinsiyetler arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır [56].

Klinik olarak daha çok gövdede, ekstremitelerin proksimal kısımlarında, kalçalarda ve alt ekstremitelerde dağılan hipopigmente, makül, yama ya da plak şeklinde lezyonlar izlenmektedir. Baş, boyun ve ekstremitelerin distal kısımlarının tutulumu nadirdir. Lezyonlara bazen hafif skuamlar, kaşıntı, hassasiyet, telenjiektazi ve/veya atrofi eşlik edebilir. Hipopigmente lezyonlar tek başına veya MF'nin diğer varyantları ile bir arada bulunabilmektedirler [57].

Histopatolojik bulgular genel olarak klasik MF ile benzerlik göstermektedir; ancak klasik MF'den farklı olarak, atipik lenfoid infiltratta CD8(+) T-hücrelerinin baskınlığı ve belirgin epidermotropizm dikkat çekmektedir [39]. Hipopigmentasyonun gelişim mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Güncel patogeneze yaklaşımlarından biri, hipopigmente Mikozis Fungoides'te (HMF) gelişen hipopigmentasyonun, vitiligoya benzer bir mekanizma ile ortaya çıktığını öne sürmektedir. Bu görüşe göre, melanositlerde melanin sentezi ile melanosit fonksiyonlarının sürekliliğini düzenleyen mikroftalmi ilişkili transkripsiyon faktörü (MiTF) ile bu faktörün modülasyonunda rol oynayan CD117 (c-Kit) arasındaki fizyolojik etkileşim, neoplastik veya reaktif CD8(+) T hücrelerinin etkisiyle bozulmakta ve bu durum CD117/MiTF disfonksiyonu aracılığıyla pigment kaybına neden olmaktadır [58].

Ayrıca literatürde, hipopigmentasyonun sitotoksik CD8(+) T lenfositler tarafından oluşturulan antitümöral immün yanıtın bir sonucu olarak gelişebileceğini savunan görüşler de bulunmaktadır [57].

Hipopigmente MF'de prognoz, klasik varyanta kıyasla genellikle daha iyi olarak kabul edilmektedir. Tedavi sonrasında deri lezyonlarında repigmentasyon gelişimi sık görülen bir özelliktir ve bu durum, hastalığın tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde ve klinik takibinde faydalı bir gösterge olarak kullanılmaktadır [57].

2.2.1.5 Eritrodermik Mikozis Fungoides

Eritrodermik Mikozis Fungoides (EMF), Mikozis Fungoides'in nadir görülen fakat klinik olarak ciddi seyreden bir varyantıdır ve deri yüzeyinin %80'inden fazlasını tutan yaygın eritem ve skuamasyon ile karakterizedir. EMF, bazı hastalarda MF'nin ilerleyici klinik seyri sırasında gelişirken, bazı olgularda hastalığın ilk klinik bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Klinik tabloya sıklıkla şiddetli ve yaygın kaşıntı eşlik edebilir. Ayrıca alopesi, tırnak distrofileri, palmoplantar keratoderma, ektropion gibi dermatolojik bulgular da eşlik edebilir. Lenfadenopati (özellikle bölgesel veya yaygın lenf nodu büyümesi) nadir olmakla birlikte, ilerleyen hastalıkta izlenebilir. Eritrodermi, lenf nodu tutulumu, MF benzeri cilt tutulumu SS'de de görülebilen bir tablo olup, EMF ve SS'nin klinik bulguları örtüşebilmektedir. MF'nin CCR4 ve CLA ekspresyonuna sahip, CCR7 ve L-selectin yoksun TRM'lerden , SS'nin CCR4, CLA ,CCR7 ve L-selektin, ekspresyonuna sahip TCM hücrelerinden köken aldığı düşünülmekte, ancak MF hastalarında SS benzeri yama-plakların olduğu periferik kanda atipik lenfositlerin görüldüğü klinik tablo da görülebilmektedir [59].

Bu nedenle, bu iki antitenin ayırıcı tanısında periferik kanda malign klonal T hücre varlığının değerlendirilmesi önerilmektedir. EMF, genellikle düşük tümör yüküyle karakterize olup B0 veya B1 düzeyinde periferik kan tutulumu gösterirken buna karşılık, SS yüksek tümör yüküne sahip olup, B2 düzeyinde tanımlanmaktadır [60].

2.2.1.6 İktiyoziform Mikozis Fungoides

İktiyoziform Mikozis Fungoides (İMF), MF'nin nadir görülen klinik alt tiplerinden biri olup, daha çok iktiyozis benzeri deri değişikliklerinin ön planda olduğu atipik prezantasyonla karakterizedir. Hastalığın tek belirtisi olabileceği gibi klasik veya foliküler MF lezyonlarıyla birlikte de görülebilmektedir [61].

Histopatolojik olarak, MF'e özgü tipik histolojik bulgulara, ek olarak iktiyoziform değişiklikleri destekleyen epidermal parakeratoz, hipogranüloz ve fokal ortokeratoz bulguları da izlenmektedir [39].

2.2.1.7 Pigmente Purpurik Dermatoz Benzeri Mikozis Fungoides

Pigmente purpurik dermatoz benzeri Mikozis Fungoides (PPD-benzeri MF), hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında bildirilen, oldukça nadir görülen MF varyantlarından biridir. Klinik olarak, pigmente purpurik dermatozları (PPD) andıran bir görünüm sergileyen bu varyant; altın-kahverengi pigmentasyon, peteşiyal döküntüler, purpurik alanlar ve pigmente maküler lezyonlarla karakterizedir. Klasik PPD'de lezyonlar çoğunlukla alt ekstremitelerle sınırlı bir dağılım gösterirken, PPD-benzeri MF olgularında bu lezyonlar genellikle daha yaygın bir vücut dağılımı sergilemekte ve klinik spektrum içerisinde parapsoriyaziform döküntüler, klasik MF'ye benzer plak lezyonlar ve retiküler (ağsı) bir yerleşim düzeni de gözlenebilmektedir [1].

Histopatolojik olarak, PPD-benzeri MF olgularında klasik MF'ye özgü atipik T lenfosit infiltrasyonuna ek olarak, papiller dermiste eritrosit ekstrasvazasyonu ve hemosiderin yüklü makrofajların (siderofajlar) varlığı görülmektedir. Günümüzde PPD ile MF arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Güncel literatür verilerinde, pigmente purpurik döküntülerin MF'nin erken bir klinik belirtisi olabileceğini ve uzun yıllar süren takiplerde bazı PPD olgularının KTHL'ye progresyon gösterebileceğini ileri süren görüşler mevcuttur [62, 63].

2.2.1.8 Poikilodermik Mikozis Fungoides

Poikilodermik mikozis fungoides (PMF) klinik olarak koyu-kahverengi yama ya da plaklara eşlik eden; retiküler dağılım gösterebilen hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, atrofi ve teleanjiektaziler ile seyredabilen bir MF alt tipidir. Poikilodermatoz lezyonlar, klinik olarak lokalize sınırlı alanlarda olabileceği gibi, daha geniş vücut yüzeyine yayılmış şekilde de izlenebilir. Lezyonlar sıklıkla gövde, kalçalar ve fleksural bölgeler gibi güneşten korunmuş alanlarda yerleşim gösterir. Bazı olgularda poikilodermatoz alanlar, klasik MF'ye özgü yamalarla birlikte bulunabilmektedir [64].

Poikilodermik MF'nin histopatolojik özellikleri arasında epidermal atrofi, dermiste genişlemiş kapillerler, melanofajlar ve melanin inkontinansı yer alır. Atipik lenfositlerin epidermotropizmi sıklıkla gözlenebilmektedir. İmmünotipik olarak,

atipik epidermotropik lenfositler çoğunlukla CD3+, CD4+ fenotipindedir. Bununla birlikte, literatürde CD8 baskınlığı gösteren veya çift negatif (CD4- / CD8-) immünofenotipe sahip nadir olgular da tanımlanmıştır [65]. Poikilodermmanın belirgin olduğu büyük plak parapsoriasis; lupus eritematozus ve dermatomyozit gibi bağ dokusu hastalıkları; Civatte poikiloderması; topikal glukokortikoidlerin aşırı kullanımı PMF'nin ayırıcı tanısına girmektedir [66].

2.2.1.9 Granülomatöz Mikozis Fungoides

Granülomatöz MF, granülomatöz infiltratlarla karakterize nadir bir histopatolojik MF varyantıdır. Granülom oluşumu, diğer lenfomlardan farklı olarak primer kutanöz lenfomalarda oldukça az rastlanmakla beraber en sık görülen şekli Granülomatöz MF'dir. İlk tanı sırasında veya yıllar sonra MF'li (eritrodermik MF dahil) hastaların histolojik kesitlerinde granülom oluşumu izlenebilmektedir [67]. Granülomatöz MF, klasik MF'nin yama, plak veya tümöral evrelerindeki lezyonlarda görülebileceği gibi, bazı olgularda klinik tablo granülomatöz dermatozları taklit edecek şekilde atipik bir seyir izleyebilir. Fleksural kıvrımlarda gevşek sarkık deri görünümünün eşlik etmemesi GGD'den ayırımında önemli bir klinik bulgudur. Bazı olgularda lezyonlar, klasik MF'deki tipik pullu yamalardan farklı olarak, skuamsız, kalın plaklar ya da nodüler oluşumlar şeklinde prezente olabilir. Bu klinik görünümler, sıklıkla granüloma annulare, sarkoidoz ya da granülomatöz rosacea gibi neoplastik olmayan granülomatöz cilt hastalıklarıyla karışabilmektedir [1].

Granülomatöz MF'nin histopatolojik incelemesinde, dermis boyunca interstisyel histiositlerle ve çok çekirdekli dev hücrelerle perivasküler sarkoid benzeri granülom oluşumu izlenir. EORTC tarafından tanımlanan histopatolojik tanı kriterlerinde belirgin granülom oluşumu ya da histiositlerden zengin bir infiltrasyonun, tüm hücrel infiltratın %25'inden fazlasını oluşturması yer almaktadır. Epidermotropizm ise vaka serilerinin yaklaşık yarısında izlenmektedir ve tanı güclüğü olan olgularda yardımcı bir belirteç olarak değerlendirilebilmektedir. Elastik liflerin kaybı görülebilir ancak elastofagositoz nadiren izlenmektedir [68]. Granülomatöz reaksiyon gelişiminin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Güncel literatürde, MF'nin interferon veya beksaroten tedavisiyle ilişkilendirildiği vakalar mevcut olduğu gibi, psoriasis tanısı ile TNF- α inhibitör tedavisi alan bir olguda da granülomatöz MF gelişimi bildirilmiştir [1, 69]. Granülomatöz MF, daha kötü prognozlu ve tedaviye daha dirençli bir varyant olarak görülmektedir [70].

2.2.1.10 Bülöz Mikozis Fungoides

MF ile ilişkili vezikülobülöz lezyonlar oldukça nadirdir. Bülöz MF, klasik MF'e özgü tipik yama, plak veya tümöral lezyonlarla birlikte gelişebileceği gibi, bunlar olmaksızın yalnızca vezikülobülöz lezyonlarla da başlangıç gösterebilir. Daha çok ileri yaşlarda gövde ve ekstremitelerde yerleşim gösteren vezikülobülöz lezyonlar sağlam deriden gelişebileceği gibi, MF'nin tipik yama plak ya da tümörlerinin üzerinden de ortaya çıkabilmektedir [71].

Histopatolojik bulgular atipik T hücrelerinin görülebildiği epidermotropizm ve Pautrier mikroapseleri içerebilen subkorneal, intraepitelyal veya subepidermal veziküller ile karakterizedir. Direkt immünfloresan (DIF) incelemede, bülöz lezyonların tabanında veya tavanında immünoglobulin ya da kompleman birikimi saptanmaz. DIF'te birikim olmaması, bülöz MF'nin otoimmün bülöz dermatozlardan ayırt edilmesinde önemli bir bulgudur. MF'te bülöz lezyonların varlığı, olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde Bülöz MF vakalarının önemli bir kısmında, bülöz lezyonların gelişimini takiben ilk 1 yıl içerisinde mortalite oranının yaklaşık %50'ye ulaştığı bildirilmiştir [72].



Şekil 7. Bülloz MF olgusu, her iki uyluk ile bacakta büller ile erozyonlar
(*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)

2.2.1.11 MF Palmaris et Plantaris

Palmar veya plantar bölgelere baskın olarak sınırlı ya da hastalığın ilk bulgusu olarak bu alanlarda ortaya çıkan MF olguları oldukça nadirdir. Bu nadir varyant, literatürde MF palmaris et plantaris olarak tanımlanmıştır . Farklı klinik görünümlemler ile seyredabilen MF palmaris et plantaris'te, lezyonlar psoriasiform, eritematöz, hiperkeratotik, dishidrotoform, ülsere, püstüler ve verrüköz bir görünüme sahip olabilir . Histopatolojik bulgular klasik MF ile benzerdir [39]. Klinik olarak yavaş seyirli olan hastalık genellikle ilk tutulum yerine sınırlı kalır. El ve ayakta uzun süreli dermatoz öyküsü olan ve tedavilere yanıt alınamayan hastalarda ayırıcı tanı da MF palmaris et Plantaris de göz önünde bulundurulması önerilmektedir [73] .



Şekil 8. Plantar tutulum ile başlangıç gösteren MF olgusu (*Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği Arşivinden*)

2.2.1.12 Papüller Mikoziis Fungoides

Papüller MF'yi yama-plak evresindek klasik MF'den ayıran klinik özelliği , yama ya da plaklar yerine hastalığın başlangıcındaki papüllerin varlığıdır. Literatürde bu lezyonların; klinik seyir açısından genellikle stabil olduğu, spontan regresyon,

progresyon veya ülserasyon eğilimi göstermediği bildirilmiştir. Bu hastalardaki histopatolojik ve immünohistokimyasal, bulgular klasik MF' nin erken evresi ile benzerdir. Bu yönüyle papüler MF, indolent seyirli bir alt tip olarak değerlendirilmekte ve klasik MF'nin erken evre formu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [74].

Papüller MF için ayırıcı tanıya lenfomatoid papülozis tip B (LyP) ile Pitriazis likenoides (PL), grubunda yer alan pitriazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA) ve pitriazis likenoides kronika (PLK) girmektedir. LyP'nin deri lezyonları polimorfizm göstermekte, Papüller MF'ten farklı olarak ülserasyon ve kabuklanma ve kendiliğinden iyileşme ile karakterizedir. LyP tip B'nin histopatolojik özellikleri Papüller MF'ye benzer olmakla beraber CD30(+) ayırıcı tanı açısından anlamlı olabilese bile bu bulgu ayırıcı tanıda tek başına yeterli değildir. Literatürde LyP tip B'nin MF'den ayırt edilmesinin mutlaka klinikopatolojik korelasyon ile yapılması gerektiği vurgulanmaktadır [74, 75]. PL' de ise klinik bulgular birkaç ay içinde spontan olarak gerileyebilir. Histopatolojide Papüller MF'den farklı olarak parakeratoz, nekrotik keratinositler, eritrosit ekstrevasasyonu ve nötrofillerin ekzositozu görülmektedir. PL–MF arasındaki ilişki tartışmalıdır. Başlangıçta atipik PLEVA tanısı alıp daha sonra MF'ye dönüştüğü bildirilen olgular bulunsa da, bu vakaların en başından itibaren MF olup yanlış tanı almış olabileceği görüşü de mevcuttur. Öte yandan, aynı hastada her iki hastalığın eşzamanlı olarak izlenebildiği olgular da literatürde tanımlanmıştır. Özellikle atipik histolojik özellikler taşıyan PL olgularının, potansiyel bir kutanöz T hücreli lenfomaya dönüşme riski nedeniyle dikkatle değerlendirilmesi ve uzun süreli klinik ve histopatolojik takibi önerilmektedir [74, 76, 77].

MF'nin iyi tanımlanmış bu varyantlarına ek olarak, literatürde yalnızca az sayıda olguda bildirilmiş olan, klinik açıdan atipik özellikler taşıyan pek çok nadir varyantı da mevcuttur. Bunlar arasında hiperpigmente, psoriasiform, püstüler, verrüköz, anetodermik, unilateral, interstisyel, dishidrotik, atopik dermatit benzeri, tek bulgusu kaşıntı olan veya “görünmez MF” olarak tanımlanan klinik ya da histolojik varyantlar da bulunmaktadır [1, 41].

4.2.9 İmmünofenotiplendirme

MF'teki neoplastik lenfoid infiltratın immünofenotiplendirmesi, sıklıkla CD3+ , CD4+ , CD45RO+ , CD8-, içeren T-yardımcı hafıza hücresi fenotipi göstermektedir. Bu hücreler aynı zamanda T-hücre reseptörü (TCR) düzeyinde genellikle TCR- $\alpha\beta$

ekspresyonu ifade eder. Nadiren neoplastik hücrelerde CD4 ve CD8'in birlikte ikili pozitif veya ikili negatif ekspresyonları görülebilmektedir [78]. Ayrıca sitotoksik T hücre fenotipinde CD8 ve TIA-1 pozitif vakalar ile γ/δ tipi T hücre fenotipinde olan MF olguları da bildirilmiştir [79].

Hastalığın seyrinde CD2, CD3, CD5 ve CD7 gibi bazı T-hücresi yüzey antijenlerinde kayıplar görülebilmektedir. CD7 kaybı başta olmak üzere yüzeyel T hücre antijenlerindeki kayıplar özellikle birlikte olduklarında tanısız açıdan destekleyici bulgu olabilmektedir [80].

4.2.10 Moleküler Biyolojik Yöntemler

Moleküler biyolojide T hücre klonalitesinin araştırılması için en sık kullanılan yöntemler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Southern blot ile gerçekleştirilebilen TCR gen yeniden düzenleme analizleridir. Ancak erken evre MF vakalarında monoklonalite daha düşük oranda izlenmekte olup, literatürde bazı inflamatuvar dermatozlarda da monoklonal T hücre popülasyonlarının saptanabildiği bildirilmiştir [41]. Farklı vücut bölgelerinden alınan biyopsilerde özdeş klonların tespitinin MF için oldukça spesifik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda, özellikle TCR- γ üzerinde yapılan yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı T hücre klonalite testlerinin, histopatolojik tanı ile karşılaştırıldığında %88'lik bir duyarlılığa sahip olduğu ve hastalığın progresyonu ile nüksünü izlemek amacıyla da kullanılabileceği öne sürülmektedir [81].

4.2.11 Tanı

MF tanısı; klinik bulgular, histopatolojik değerlendirme, immünohistokimyasal inceleme ve moleküler biyolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Bununla birlikte, özellikle erken evrede MF'nin hem klinik görünüm hem de histopatolojik özellikler açısından birçok benign inflamatuvar dermatolojik hastalıkla benzerlik göstermesi, tanıda güçlükler neden olabilmektedir. Erken evrelerde özellikle epidermotropizm ve atipik lenfosit infiltrasyonu gibi histopatolojik bulguların minimal düzeyde olması, tanının gecikmesine veya yanlış tanıya yol açabilmektedir. Bu nedenle MF tanısı konurken, yalnızca tek bir biyopsi ve bulguya dayanmak yerine tekrarlayan biyopsiler yapılması ve hastaların klinik olarak izlenmesi önerilmektedir [32].

Erken dönem MF tanısı için 2005 yılında Pimpinelli ve ark. tarafından oluşturulan ve Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği (ISCL) tarafından desteklenen; klinik,

histopatolojik, immünofenotipik ve moleküler kriterleri birleştirerek erken dönem MF tanı algoritması oluşturulmuştur [82] (Tablo 2).

Tablo 2. Erken Evre MF Tanı Algoritması

Kriterler	Skorlama Sistemi
Klinik	
<p>Temel kriter: Persistan ve/veya progresif yama/ince plaklar</p> <p>Ek kriterler: 1) Güneş görmeyen alanlarda lokalizasyon 2) Boyut/şekil farklılığı 3) Poikiloderma</p>	<p>2 puan=Temel kriter + 2 ek kriter 1 puan=Temel kriter + 1 ek kriter</p>
Histopatolojik	
<p>Temel kriter: Yüzeyel lenfoid infiltrasyon</p> <p>Ek kriterler: Epidermotropizm Lenfositik atipi</p>	<p>2 puan=Temel kriter + 2 ek kriter 1 puan=Temel kriter + 1 ek kriter</p>
Moleküler	
Klonal T hücre reseptör geni düzenlemesi	Klonalite=1 puan
İmmünopatolojik	
<p>1) < %50 CD2 (+) CD3 (+) ve/veya CD5 (+) T hücreler 2) < %10 CD7 (+) T hücreler 3) CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu</p>	1 ya da daha fazla kriter için 1 puan
*Klinik, histopatolojik, moleküler ve immünopatolojik kriterlerin toplamından elde edilen puanın MF tanısı için 4 puan olması gerekmektedir.	

4.2.12 Evreleme

MF tanısı sonrası evreleme hastalığın yaygınlığını, prognozunu, tedavi seçimini belirlemede önemli bir yere sahiptir. MF/SS ile dahil olmak üzere primer KTHL'lerin tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) tutulumlarını değerlendiren evreleme sistemi ilk olarak 1975'te Mikozis Fungoides İşbirliği Grubu (Mycosis Fungoides Collaboration Group:

MFCG) tarafından oluşturulmuş, 1979'da ise bu evreleme sistemi ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü, (National Cancer Institute: NCI) önerileriyle güncellenerek ve uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. 2007 yılında Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği'nin (International Society For Cutaneous lymphomas: ISCL) ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü'nün (European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC) ortak çalışma gruplarının önerisiyle MF/SS evrelemesi revize edilmiştir. MF/SS tekrar gözden geçirilerek TNM tutulumları revize edilmiş, ayrıca MF vs SS hastaları için önemli bir prognostik faktör olan periferik kan tutulumu (B) eklenerek TNMB evrelemesi oluşturulmuştur. ISCL/EORTC tarafından revize edilen TNMB evrelemesi, günümüzde MF/SS için en güncel ve yaygın şekilde kullanılan evrelemedir (Tablo 3,4) [83].

MF ya da SS tanısı konulan hastalarda kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu muayenenin hem dermatolojik hem de sistemik değerlendirmeyi içerecek şekilde ayrıntılı olarak yapılması gerekmektedir. Klinik muayenede; deri lezyonlarının tipi, yama veya plak lezyonlar varsa vücut yüzey alanı hesaplanmalı, tümörler mevcutsa, toplam lezyon sayısının, toplam hacmin, en büyük lezyon boyutunu ve ilgili vücut bölgelerinin belirlenmesi gerekmektedir. Palpe edilebilir lenf nodlarının varlığı ve organomegali olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir [83].

Periferik kan testinde; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, LDH ve kapsamlı biyokimyasal parametreler ile birlikte olgularda periferik kan yaymasında Sezary hücre sayısı tespiti ve/veya akım (flow) sitometri ile CD4+/CD7- veya CD4+/CD26- lenfosit oranlarının tespit edilmesi önerilmektedir. Radyolojik değerlendirmede Evre IA ve T2 düzeyinde sınırlı deri tutulumu olan hastalarda belirli bir organa yönelik şikayetler yoksa lenfadenopatinin değerlendirilmesinde göğüs radyografisi ve yüzeysel ultrasonografi(USG) yeterliyken diğer evredeki hasta gruplarına olası lenfadenopati, viseral tutulumu değerlendirmek için göğüs, karın ve pelvisin BT taramaları ± FDG-PET taramaları önerilmektedir [83].

Tablo 3. ISCL/EORTC'nin MF ve SS için revize TNMB sınıflandırması

Deri (T)	
T1	Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan sınırlı yamalar papül, ve/veya plaklar T1a (sadece yama) T1b (plak ± yama)

T2	Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan yamalar papül, ve/veya plaklar T2a (sadece yama) T2b (plak ± yama)
T3	Bir veya daha fazla tümör (≥ 1 cm çap)
T4	Vücut yüzey alanının %80'ninden fazlasını kaplayan birleşme eğilimi gösteren eritem
Lenf Nodu (T)	
NO	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu yok; biyopsi gerekli değil
N1	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu histopatolojik olarak Dutch evre-1 veya NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) LN0-2 N1a Klon negatif* N1b Klon pozitif*
N2	Klinik olarak anormal periferik lenf nodu histopatolojik olarak Dutch evre-2 veya NCI (Ulusal Kanser Enstitüsü) LN-3 N2a Klon negatif* N2b Klon pozitif*
N3	Klinik olarak anormal periferik lenf düğümleri; histopatolojik olarak Dutch evre 3-4 veya NCI LN4; pozitif veya negatif klon
Nx	Klinik olarak anormal periferik lenf düğümleri; histopatolojik doğrulama yok
Viseral (M)	
M0	Viseral organ tutulumu yok
M1	Viseral organ tutulumu (patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı**)
Kan (B)	
BO	Belirgin periferik kan tutulumu yok, Periferik kandaki lenfositlerinin \leq %5'ten az Sézary hücresi B0a klon negatif* B0b klon pozitif*
B1	Periferik kanda düşük tümör yükü: Sézary hücre sayısı %5'in üstünde ancak B2 kriterlerini karşılamamakta B1a: Klon negatif* B1b: Klon pozitif*
B2	Yüksek tümör yükü, kanda pozitif klon birlikte $1000/uL \geq$ Sézary hücresi

*T hücresi klonu, T hücresi reseptör geninin PCR veya Southern blot analizi ile tanımlanır

**Dalak ve karaciğer tutulumları görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilir.

Tablo 4. ISCL/EORTC tarafından revize edilen MF ve SS evrelemesi

EVRE	T	N	M	B	5 yıllık sağ kalım
IA	1	0	0	0-1	98
IB	2	0	0	0-1	89
IIA	1-2	1-2	0	0-1	89
IIB	3	0-2	0	0-1	56
IIIA	4	0-2	0	0	54
IIIB	4	0-2	0	1	48
IVA1	1-4	0-2	0	2	41
IVA2	1-4	3	0	0-2	23
IVB	1-4	0-3	1	0-2	18

4.2.13 Prognoz

Kutanöz lenfomalar arasında yavaş seyirli ve iyi bir prognoza sahip olarak kabul edilen MF için sağkalımı ve prognozu öngörebilmek için literatürde çeşitli skorlama indeksleri önerilmiştir. MF’de sağkalım ve prognoz hastalığın klinik evresi (deri lezyonlarının yaygınlığı ve tutulum şekli, ekstrakutanöz tutulumun varlığı) ile doğrudan ilişkilidir [84].

MF’de prognostik faktörler, hastalığın nadir görülmesi, tanısal güçlükler ve geniş ölçekli kohort çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle diğer lenfoma türlerine kıyasla daha az tanımlanmıştır.

MF tanılı olgularda hastalığın progresyonunu ve sağkalımın öngörülebilmesi amacıyla Benton ve ark. tarafından 1502 MF/SS değerlendirilerek 2013 yılında Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi, Uluslararası Kutanöz Lenfoma

Prognostik İndeksi) önerilmiştir. Bu indekste prognozu ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörün hastalığın mevcut klinik evresi olduğu değerlendirilmiştir. Erken evre (Evre IA–IIA) hastalar için; 60 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyet, plak lezyonların varlığı (T1b/T2b), folikülotropizm ve lenf nodu tutulumunun N1/Nx olması olumsuz prognostik faktörler olarak görülmekte ve skorlamada her birisi birer puan olarak değerlendirilmektedir. İleri evre (Evre IIA–IVB) hastalar içinse; 60 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyet, N2/N3 lenf nodu tutulumu, B1/B2 kan tutulumu ve viseral tutulum belirlenen olumsuz prognostik faktörlerdir. Skorlamada 0-1 puan alan olgular düşük risk, 2 puan alan olgular orta risk, 3-5 puan alan olgular yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmıştır. Erken evre (Evre IA–IIA) hastalıkta 5 yıllık sağ kalım, düşük risk grubu için %96,0, orta risk grubu için %87,6 ve yüksek risk grubu için %73,5 olurken; ileri evre (Evre IIA–IVB) hastalıkta 5 yıllık sağ kalım sırasıyla düşük risk grubu için %63,2, orta risk grubu için %37,8 ve yüksek risk grubu %22,1 olarak bildirilmiştir [85].

Literatürde Farabi ve ark. tarafından MF için yapılmış prognostik faktörleri inceleyen bir çalışmada; erken evre MF olgularında tanı yaşının, ileri evre hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca tanı yaşının hastalığın prognozunda belirleyici bir unsur olduğu, ileri yaşın daha olumsuz klinik seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmada erkek cinsiyete sahip olmak hastalık evresinden bağımsız olarak kadın cinsiyete göre daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda prognoz lenf tutulumu olan hastalara göre belirgin şekilde daha iyiyken, lenf nodu tutulum seviyesi arttıkça prognoz ve sağkalım azalmaktadır. Periferik kanda Beta-2 mikroglobulin ve LDH düzeylerinin yüksekliği ise özellikle ileri evre hastalıkta kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Büyük hücreli transformasyon (LCT) ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [86]. Ayrıca literatürde periferik kanda eozinofili ve KIR3DL2 düzeylerindeki artışın MF için olumsuz prognostik faktörler olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [87, 88].

4.2.14 Tedavi

MF, tam remisyonun öngörülemediği, hastalığın nüks ettiği ve remisyonlardan oluşan, kronik ve dalgalı bir klinik seyir izlemektedir. Hastalık genellikle uzun süreli takip ve tedavi gerektirir; spontan veya tedaviye bağlı tam iyileşme nadiren kalıcı olmakta, hastalarda zaman zaman nüksler gelişebilmektedir. Tedavinin amaçları; deri lezyonlarının

tamamen ortadan kaldırılması, hastalığın tekrarlama riskinin en aza indirilmesi, progresyonun önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesinin korunmasıdır [89].

MF'te doğru evreleme, tedaviyi ve prognozu belirlemek için esastır. Tedavi seçiminde aşamalı, evreye uyarlanmış bir yaklaşımı izlenmesi gerekmekte ayrıca hastanın yaşı, genel durumu ve varsa komorbiditeleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Çoğu MF hastasının (~%70) ilk tanı anında erken evre hastalığı (evre IA-IIA) vardır[19]. Erken evre MF için en uygun seçenek deriye yönelik tedavilerdir. Erken evredeki çoğu hasta genel popülasyona benzer bir yaşam beklentisine sahiptir ancak hastalarda morbidite ve düşük yaşam kalitesi yaşanabilmektedir [90]. PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPi) çalışmasında, erken evre MF hastalarına uygulanan birinci basamak tedavi yaklaşımları incelendiğinde; hastaların %81,6'sında deriye yönelik tedaviler, %11,1'inde sistemik tedaviler, %7,3'ünde ise "bekle-gör" yaklaşımının tercih edildiği saptanmıştır. Bekle-izle takibi T1a düzeyinde yamasal lezyonları olan hastalar için tercih edilirken, erken evrede hekimlerin birinci basamak tedavide sistemik tedavi seçiminde plakların veya folikülotropizm varlığı etkili olduğu görünmüş ancak deriye yönelik tedavilerin, erken evrede bu hastalık özelliklerine sahip hastalarda bile sistemik tedaviye göre üstün olduğu gösterilmiştir. Erken evrede tedaviye iyi yanıt alarak klinik remisyona giren hastalarda hastalığın tekrarlama durumunda, nüks yine erken evredeyse tedaviye başlarken öncelikle deriye yönelik tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir [91].

Erken evrede tanı alan MF'li hastalarının yaklaşık %20–25'inde, ileri evrelere (IIB–IVB) progresyon gösterdiği bildirilmiştir. İleri evreye (IIB-IVB) progrese olan veya tanı anında ileri evredeki MF olgularında sistemik tedavi öncelikli tercih edilmektedir. Sistemik tedaviler birbirleriyle ya da deriye yönelik tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılabilirlerdir.

2.2.1.13 Deriye Yönelik Tedaviler

Deriye Yönelik Tedaviler, MF'nin erken evrelerinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmakta ancak semptomları kontrol etmek ve deri tümör yükünü azaltmak için ileri evrelerde sistemik tedavilerle birlikte tercih edilebilmektedir. Yakın zamandaki PROCLIPi kohortunda erken evre MF olgularının %73'nün deriye yönelik tedavilerden fayda gördüğü ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir [91].

2.2.1.13.1 Topikal kortikosteroidler

Yaygın olarak kullanılmalarına rağmen, MF tedavisinde topikal kortikosteroidlerin etkinliği hâlâ sınırlı kanıtlarla desteklenmektedir. Topikal kortikosteroidler deriye yönelik tedaviler ve sistemik tedaviler ile kullanılabilir. Lenfositlerde apoptozu indükleyerek büyüme faktörü üretimini ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu aşağı regüle ederek etki göstermektedir [89]. Topikal kortikosteroid tedavisi olgulardaki kaşıntı, eritem ve skuamlanmayı azaltmaktadır [92].

MF tedavisinde sınıf 1, yüksek potent kortikosteroidler günde iki kez tüm lezyonlara uygulanabilmekte; tedaviye üç ay içinde klinik yanıt alınamayan olgularda ise diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Uzun süreli kullanımla yan etkiler arasında cilt atrofisi, hipopigmentasyon, stria oluşumu ve potansiyel sistemik emilim ve adrenal baskılanma bulunmaktadır [93].

2.2.1.13.2 Topikal Beksaroten

Beksaroten, seçici olarak retinoid X reseptörü (RXR) izoformlarına bağlanan sentetik bir retinoiddir. MF tedavisinde hem sistemik oral formu hem de topikal uygulama için %1 jel formülasyonu bulunmaktadır. Topikal formun etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, hücre farklılaşmasını etkileyerek ve apoptozu indükleyerek etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Beksaroten jel, diğer tedavilere dirençli veya kalıcı hastalığı bulunan ya da alternatif tedavi seçeneklerini tolere edemeyen evre IA ve IB hastalarında, FDA tarafından onaylanmıştır. Literatürde, beksaroten jel ile sağlanan klinik yanıt oranları %21 ila %63 arasında değişmektedir [94].

Evre IA-IB MF hastalarında, topikal %1 beksaroten jel ile topikal %0,05 klobetazol propiyonat tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, her iki ajanın benzer tedavi yanıt oranlarına sahip olduğu bununla birlikte, topikal beksaroten ile tedavi edilen hasta grubunda remisyon süresinin anlamlı derecede daha uzun olduğu görülmüştür [95]. Başka bir çalışmada, IFN- α 2a tedavisine yanıt vermeyen ve saçlı deride alopesik yamalarla seyreden bir FMF olgusunda topikal beksaroten tedavisinin etkili olduğu, tedavi sonrası yapılan deri biyopsisinde hastalığın gerilediği ve alopesik yamalarda saç çıkışı gözlemlendiği bildirilmiştir [96]

Topikal beksaroten için günde iki kez lezyonlara uygulama önerilir. Topikal uygulamaya bağlı bildirilen yan etkiler genellikle uygulama alanı ile sınırlı olan, deri irritasyonu, kızarıklık ve kaşıntıdır [89].

2.2.1.13.3 Fototerapi

MF tedavisinde uzun bir geçmişe sahip olan fototerapi, özellikle erken evre hastalıkta halen en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Fototerapide en yaygın olarak kullanılan modaliteler; 8-metoksipsoralen ile birlikte uygulanan ultraviyole A (PUVA, 320–400 nm) ve dar bant ultraviyole B (dbUVB, 311–312 nm) tedavileridir. Bunun yanı sıra, fototerapi seçenekleri arasında eksimer lazer (308 nm) ve UVA1 (340–400 nm) uygulamaları da yer almaktadır [97].

PUVA tedavisinin; kapsamlı, randomize olmayan ve retrospektif çalışmalarda erken MF olgularında uzun süreli remisyon sürelerine sahip etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir [98]. Literatürde plak lezyonlarda öncelikle tercih edilmesi gereken fototerapi seçeneği olarak önerilmektedir. Tedaviye dirençli olgularda PUVA sistemik retinoidler (beksaroten, asitretin, isotretinoin) veya İnterferon (IFN)-alfa ile birlikte kullanılabilen remisyon için gerekli kümülatif dozu azaltmaktadır [99, 100].

dbUVB fototerapisi daha kolay uygulanabilir olması ve ciddi yan etkilerle daha az ilişkili olması nedeniyle günümüzde erken evre MF tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bazı retrospektif çalışmalar PUVA tedavisinin daha etkili olduğunu ve daha uzun remisyon süreleriyle ilişkili olduğunu gösterse de, literatürde dbUVB'nin erken evre MF tedavisinde PUVA kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu yaklaşımlar randomize klinik çalışmalarla karşılaştırılmamıştır [99, 101].

Fototerapi tedavisine bağlı olarak ultraviyole (UV) kaynaklı eritem ve fototoksik reaksiyonlar görülebilmektedir. PUVA fototerapisinde ise skuamöz hücreli karsinom riskinde artış olabileceğine yönelik veriler mevcutken, dbUVB için kanser riskinde artış gösterilememiştir [97].

2.2.1.13.4 Topikal Klormetin/Mekloreタミン

Klormetin alkilleyici bir ajan olup DNA'da çapraz bağlar oluşturarak DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyon süreçlerini engellemektedir. Çalışmalarda, topikal uygulamanın deriyi infiltre eden neoplastik T-hücrelerinde DNA onarım genlerinin ekspresyonunun azalttığı ve bu hücrelerde apoptozu tetikleyerek etki ettiğini

göstermektedir[102]. Erken evre MF olgularında lezyonlara günde 1 kez topikal uygulama önerilmektedir. Hastalarda topikal uygulamaya bağlı kontakt dermatit gelişebilmektedir. Uzun süreli kullanımlarda sistemik toksisite ve sekonder deri kanseri gelişimine dair bir ilişki saptanamamıştır [97].

2.2.1.13.5 Total Deri Elektron Işın Tedavisi

Total deri elektron ışın (TDEI) tedavisi, MF'de uzun süredir tercih edilen etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir. TDEI'da yalnızca deriye etkili olan kemik iliği dahil diğer iç organların korunacak şekilde zayıflatılmış elektron ışınları doğrusal hızlandırıcılar aracılığıyla uygulanmaktadır. TDEI erken evre veya ileri evre MF hastalarında tek başına ya da sistemik tedavilerle birlikte kullanılabilir [97]. TDEI tedavisinde yan etkiler doza bağlıdır. Akut dönemde eritem, kseroz ve deskuamasyon görülebilirken ; uzun dönemde ise alopesi, tırnak kaybı/distrofisi, kseroz, anhidroz ve deri atrofisi/nekrozu hastalarda görülebilmektedir. Son yıllarda çalışmalarda 8-10 haftalık 30-36 Gy'lik standart tedavi dozu yerine, 2-3 haftalık 10-12 Gy'lik düşük doz verilen hastalarda, standart tedaviye benzer tedavi genel yanıt oranları izlenirken düşük doz tedavide, daha az yan etkiler ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilirlik bildirilmiştir [103, 104].

2.2.1.13.6 Lokal Radyoterapi

Lokal radyoterapi (RT), MF'nin yüksek radyosensitivitesi nedeniyle, sınırlı sayıda veya lokalize deri lezyonlarının kontrolünde son derece etkili ve hızlı yanıt alınabilen bir tedavi seçeneğidir[105]. Bu yöntem, hem erken hem de ileri evre MF olgularında; yama, plak veya tümöral lezyonların tedavisinde hastalar tarafından iyi şekilde tolere edilen palyatif bir yöntem olarak kullanılabilir [97].

2.2.1.13.7 Diğer tedaviler

MF'nin deriye yönelik tedavisinde alternatif tedavi ajanları için güncel çalışmalar bulunmaktadır. Topikal kalsinörin inhibitörü olan pimekrolimus için çok merkezli bir faz 2 çalışmasında %56'lık genel kısmi yanıt oranı alınmıştır[106]. Toll benzeri reseptör agonisti imiquimod, bildirilen vaka raporlarında MF tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Resiquimod ise faz 1 çalışmasında güvenlik ve etkililik göstermiştir. Penetrasyon güçlendirici laurocapram ile kombine edilmiş metotreksat ve 5-florourasil (5-FU) deriye yönelik tedavide denenilen diğer ajanlardır [97].

2.2.1.14 Sistemik Tedaviler

Sistemik tedaviler, deriye yönelik tedavilere dirençli erken evre hastalıkta ve MF'nin ileri evrelerinde önerilmektedir. Sistemik tedaviler birbirleriyle veya diğer deriye yönelik tedavilerle kombine edilebilmektedir. Sistemik tedavilerin seçiminde; yama, plak ve tümörlerin yaygınlığı, lenf nodu tutulumu, periferik kan tutulumu hastanın daha önce aldığı tedaviler, komorbiditeleri gibi klinik faktörler, büyük hücreli transformasyon veya FMF varlığı, CD30 pozitifliği gibi immünohistokimyasal özellikler dahil olmak üzere birçok faktör etkili olabilmektedir [107].

2.2.1.14.1 Retinoidler

Retinoidler, A vitamini türevi olan immünomodülatör ajanlardır. Retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörlerine (RXR) bağlanarak hücre büyümesini, farklılaşmasını ve apoptozun düzenlenmesinde rol alan belirli DNA düzenleyici bölgelerinin aktivasyonuna yol açmaktadırlar [108].

Oral beksaroten, hücre farklılaşması ve apoptoz üzerinde etkili olmasının yanı sıra CCR4 ve E-selektin ekspresyonunu aşağı regüle ederek malign T hücrelerini hedefleyen ve dirençli KTHL'nin tüm evrelerinde kullanılabilen, FDA tarafından onaylanmış tek retinoid türevidir. Beksarotenle yapılan ileri evre MF'li (evre IIB-IVB) diğer sistemik tedavilere dirençli 94 hastada yürütülen faz2 ve faz3 çalışmalarında, sırasıyla 300mg/m² ve 650 mg/m² günlük dozlarda %45 ve %55 genel yanıt oranı gözlenmiş ancak doz artışı ile birlikte tolere edilebilirlikte azalma ve yan etkilerde artış izlenmiştir. Sistemik tedaviye bağlı yan etkiler arasında en sık doza bağımlı hipotiroidizm ve hipertrigliseridemi bulunurken, hiperkolesterolemi, nötropeni, baş ağrısı, artralji, miyalji, lökopeni, pankreatit ve hepatit görülen diğer yan etkilerdir[89]. Ayrıca beksaroten, tedaviye dirençli veya ileri hastalıkta IFN α , ECP, lokal radyasyon ve fototerapi ile de kombine edilebilmektedir [97].

KTHL tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer retinoid türevleri ise asitretin ve oral izotretinoindir. Çoğu erken evrede olan MF olgularının tedavisinde asitretinin birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanıldığı bir çalışmada, ilacın hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve %77,3 oranında genel yanıt elde edildiği bildirilmiştir. Ancak çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda asitretin sonrası 3 yıl kontrasepsiyon olması ilacın kullanımı sınırlandırabilen önemli bir faktör olmaktadır [109].

2.2.1.14.2 İnterferon (IFN)- α

IFN'ler, malign T lenfositlere karşı Tip-1 yardımcı T-hücre (Th1) aracılı immün yanıtı artırarak etkinlik göstermektedir. IFN tedavisi, ileri evre mikozis fungoides (MF) olgularında birinci basamak, erken evrede ise tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. IFN'ler monoterapi şeklinde uygulanabileceği gibi, deri hedefli tedaviler veya diğer sistemik tedavilerle kombine edilebilmektedir. Tedaviye yanıt oranları erken evrelerde ve artırılmış IFN dozlarında daha yüksektir. MF tedavisinde uzun süredir kullanılmalarına rağmen, IFN'ler için standart bir doz önerisi bulunmamaktadır. Tedaviye genellikle düşük dozlarla başlanmakta (haftada 3 kez, 1–3 milyon ünite/gün) ve tolere edildiği sürece doz kademeli olarak günlük 9–12 milyon üniteye çıkarılmaktadır. Ancak IFN- α 'nın günümüzde mevcut tek farmakolojik formu pegile IFN- α 2a (peg-IFN- α 2a)'dır[97]. Lipozomal yapısı sayesinde haftada bir uygulanan peg-IFN- α 2a yapılan çalışmalarda IFN α 'ya benzer tedavi genel yanıt oranları alınmıştır [110].

IFN tedavisinin yan etkileri genellikle doza bağlıdır. En sık gözlenen advers etkiler baş ağrısı ve grip benzeri semptomlar (yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı) olup, ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme, myelosupresyon, mental depresyon, kardiyak aritmiler ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi istenmeyen etkiler de görülebilmektedir [89].

2.2.1.14.3 Ekstrakorporeal Fotoferez (ECP)

Ekstrakorporeal fotoferez (ECP), hastadan periferik dolaşımdaki lökositlerin lökoferezle alınmasını ardından ekstrakorporeal olarak, 8-metoksipsoralen ve ultraviyole A ışığına (1-2 J/cm²) maruz bırakılmasını ve hastaya yeniden infüzyonunu içermektedir. Bu sayede ECP, neoplastik T hücrelerinde apoptoz indüksiyonunu ve ardından tümör antijenlerinin salınmasıyla sistemik bir antitümör yanıtına yol açarak immünmodülatör etkinlik gösteren bir tedavidir[107].

ECP öncelikle eritrodermik MF, evre B1/B2 tutulum gösteren MF ve SS tedavisinde olarak önerilmektedir. Çalışmalarda tedavi etkinliğini artırmak için beksaroten veya IFN α kombine edilmiş ancak kombinasyonun tedavilerinde ECP monoterapisine göre anlamlı üstünlüğüne dair yüksek düzeyde kanıt görülmemiştir. ECP tedavisine genel tedavi yanıt oranları %35 ila %71 arasında değişmektedir [89].

2.2.1.14.4 Hedefe Yönelik İmmünoterapiler

2.2.1.14.4.1 Brentuksimab Vedotin

Brentuksimab vedotin, CD30 reseptörünü hedefleyen bir monoklonal antikor ile anti-mikrotübül ajanı monometil auristatin E'nin konjugasyonundan oluşan anti-CD30 IgG1 antikor-ilaç konjugatı bir ajandır [111]. Daha önce sistemik tedavi almış, histopatolojide CD30 pozitif malign hücrelerin \geq %10 olan MF hastalarında Brentuksimab Vedotin, randomize kontrollü faz III çalışmasında metotreksat ve beksaroten ile karşılaştırılmış tüm evrelerde bu iki ajana göre daha yüksek tedavi yanıt oranlarına ve hastalık progresyonunuda uzun süre durdurduğu gösterilmiştir [112]. Periferik nöropati ve nötropeni doz sınırlayıcı yan etkiler olup anemi, bulantı, iştah azalması, ateş ve yorgunluk alopesi Brentuksimab Vedotin tedavisine bağlı gelişen yan etkilerdendir [113].

2.2.1.14.4.2 Mogamulizumab

Mogamulizumab, T lenfositlerin kemokin reseptörü-4'e (CCR-4) yönelik humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Malign T hücrelerine yönelik antikor bağımlı hücrel sitotoksisite (ADDC) aktivitesini artırarak ve Th2 ile T-reg ilişkili immüsupresyonu yeniden düzenleyerek etki etmektedir. Tedaviye yanıtın özellikle SS ve periferik kan tutulum düzeyi B1 ve B2 olan MF hastalarında daha yüksek olduğu görülmüştür. Mogamulizumab'a bağlı yan etkiler arasında en sık infüzyonla ilişkili reaksiyonlar görülmektedir. En az bir önceki sistemik tedaviye dirençli ya da tedavi sonrası nüks gösteren MF ile SS olgularında EMA ve FDA onayı mevcuttur [97, 114].

2.2.1.14.5 Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Histon deasetilaz inhibitörleri DNA'daki histon veya histon olmayan proteinlerinin deasetilasyonunu engelleyerek, gen ekspresyonunda değişikliklere ve tümör hücrelerinde hücre siklusunu durdurma, apoptozu indükleme ve anti-proliferatif etki gösteren bir grup epigenetik ilaçtır [115]. Romidepsin ve vorinostat, sistemik tedaviye dirençli MF hastalarında FDA tarafından kullanım onayı alan histon deasetilaz inhibitörleridir. Histon deasetilaz inhibitörlerinin kullanımına bağlı yan etkiler arasında en sık gastrointestinal bozukluklar (bulantı ve iştahsızlık), yorgunluk, hematolojik anormallikler (trombositopeni, anemi, lenfopeni ve nötropeni) ile enfeksiyöz komplikasyonlar yer almaktadır. Ayrıca Romidepsin tercih edilen hastalarda, özellikle

QTc'yi de etkileyebilen antiemetiklerle kullanıldığında, QTc uzaması açısından yakın takip edilmesi önerilmektedir [89].

2.2.1.14.6 Metotreksat

Metotreksat, pürin ve pirimidin sentezini inhibe eden sentetik bir folik asit analogu olup, haftada 5–25 mg arasında önerilen düşük dozlarda MF tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmalarda metotreksat tedavisine genel yanıt oranı %33-55 arasında değişmektedir[116, 117]. Metotreksat tedavisine bağlı yaygın yan etkiler arasında gastrointestinal (bulantı/kusma, mukozit ve ülserler), hematolojik (lökopeni, anemi ve trombositopeni) ve hepatik toksisiteler bulunmaktadır [89].

2.2.1.14.7 Sistemik Kemoterapi (KT)

Sistemik kemoterapi (KT), MF ve diğer KTHL'lerde genellikle ileri evre, yaygın ve dirençli olgularında veya hızlı tümöral progresyon varlığında tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. KT rejimleri kombine ya da monoterapi şeklinde KTHL tedavisinde tercih edilebilmektedir. Lipozomal doksorubisin, gemsitabin, klorambusil EORTC önerilerinde yer alan monoterapi olarak uygulanabilen ajanlardır [97].

Sistemik KT'ye ilişkin yapılan çalışmalarda, kemoterapi rejimlerinin tedavinin erken basamaklarında daha yüksek etkinlik gösterdiği; ancak bu durumun artmış toksisite ve potansiyel olarak daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [107]. Ayrıca, sistemik KT rejimlerini değerlendiren çalışmalar, kemoterapinin kalıcı remisyon sağlamada yetersiz kaldığını ve hastalarda tedaviye yanıt alınsa bile tedavi sonrasında nükslerin sıklıkla izlendiğini göstermiştir [118].

2.2.1.14.8 Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

İleri evre mikozis fungoides (MF) ve Sézary sendromu (SS) hastalarında küratif tedavi amacıyla uygulanabilen tek yöntem allojenik kök hücre naklidir. Otolog kök hücre nakli, bildirilen tüm vakalarda değişmeyen nüks nedeniyle MF/SS tedavisinde artık tercih edilmemektedir. Ancak, allojenik kök hücre nakli; nakil sonrası relaps, işlemle ilişkili mortalite, greft-versus-host hastalığı ve enfeksiyonlara bağlı ciddi morbidite açısından yüksek risk taşımaktadır [97].

4.2.15 Tümör Mikroçevresi

Güncel çalışmalar, malignite gelişiminde neoplastik hücrelerin tek başına rol oynamadığını; bu hücrelerin birbirleriyle olan etkileşimlerinin yanı sıra çevrelerindeki normal dokuya ait hücrelerle etkileşime girerek bu hücrelerin biyolojik davranışlarında değişikliklere yol açabildiğini göstermektedir. Bu etkileşimlere bağlı olarak çevre dokudaki vasküler yapılarda değişiklikler meydana gelmekte ve hücre dışı matriks (ECM) yeniden şekillenerek malignite gelişimini destekleyen dinamik bir tümör mikroçevresi oluşmaktadır [119].

Tümör mikroçevresi oluşumunda neoplastik hücreler ile immün yanıtta sorumlu hücreler, kanserle ilişkili fibroblastlar, endotel hücreleri ve dokuya özgü hücreler dahil olmak üzere çeşitli stromal bileşenler katılmaktadır. Hücreler arası etkileşim yalnızca doğrudan hücre-hücre teması ile sınırlı kalmamakta; antijenler, kemokinler, kadinler, sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazların salınımı yoluyla da tümör mikroçevresindeki hücreler arasında karmaşık bir etkileşim kurulmaktadır. Bu çok yönlü ve karmaşık etkileşimin bir sonucu olarak, cinsiyet, yaş, yaşam tarzı ve vücut kitle indeksi gibi hastaya özgü faktörler aynı kanser türü içinde bile olgular arasında önemli ölçüde farklı tümör mikroçevresi gelişimine neden olabilmektedir [120].

Tümör mikroçevresinin en önemli düzenleyicisi neoplastik hücrelerin kendisidir. Çalışmalarda neoplastik hücrelerin, çevrelerindeki normal stromayı tümör destekleyici bir mikroçevreye dönüştürerek malignite gelişimine sebep olabileceği görülmüştür. Bu değişim, neoplastik hücrelerin anti-tümöral immün yanıtta kaçınmasını kolaylaştırmaktır. Kanser modellemelerinde başlangıçta CD8 + T hücreleri ve NK hücrelerinin etkili bir anti-tümöral immün yanıtta rol alarak malignite gelişimini önleyebileceği ancak bu yanıtın yetersiz olduğu veya agresif seyreden malignitelerde etkisiz bir immün yanıtın olduğu mikroçevreye geçiş izlenmiştir. Sitotoksik CD8+ T hücreleri ve NK hücrelerinden kaynaklanan anti-tümöral immün yanıtın kaybı, azalan CD8/CD4 oranı, artan T-regülatör (Treg) hücre popülasyonu ve yardımcı CD4+ T hücrelerinde Th1 fenotipinden Th2 fenotipine kayma immünosupresif mikroçevreye geçişte gözlenen değişikliklerdendir. Tümör mikroçevresinde ortaya çıkan bir diğer önemli değişiklik ise, neoplastik hücrelerin yüksek düzeydeki metabolik aktivitelerini sürdürürebilmek için artan enerji gereksinimleri sonucunda dokularda hipoksik bir ortamın oluşmasıdır. Hipoksik ortamda, dokuda artan hipoksi ile indüklenen faktörler (HIF),

endotel hücrelerinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salınımını uyararak anjiyogenezi tetikleyerek tümör oluşumunda ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı yapılan çalışmalarda öne sürülmektedir [121].

Neoplastik hücreler ile tümör mikroçevresi arasındaki etkileşimlerin, malignitelerin progresyonunda önemli bir rol oynadığına ilişkin artan kanıtlar, tümör mikroçevresi bileşenlerini hedef alan terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yönelik güncel çalışmaların ve tedavilerin, mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırmada potansiyel katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir [119].

2.2.1.15 Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α)

Hipoksik mikroçevre, çoğu malign tümörün temel bir özelliğidir. Hipoksik ortam, tümör mikroçevresinin yapısal ve fonksiyonel bileşenlerinde değişikliklere yol açarak, hem kanser hücrelerinin biyolojik özelliklerini hem de stromal hücrelerin davranışlarını etkilemektedir. Özellikle Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α), hücre adaptasyonun hipoksiye yanıtında merkezi bir düzenleyici olarak işlev görmektedir ve hücrelerdeki biyolojik aktivitenin birçok kritik yolu HIF-1 α aracılığıyla düzenlenmektedir. Tümör çevresindeki hipoksik ortam HIF-1 α düzeylerinin belirgin şekilde artmasına neden olmakta, bu tümörlerin malign progresyonuna katkıda bulunarak hastalarda kötü prognoza yol açabilmektedir. Ancak tümörlerde HIF-1 α ekspresyonu veya aktivitesindeki artışın yalnızca hipoksik ortamdaki kaynaklanmadığı; onkogenlerdeki ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonların da HIF-1 α aktivitesinin artmasına neden olabildiği gösterilmiştir [122]. Güncel çalışmalar, HIF-1 α 'nın; hücre proliferasyonu ve apoptozu, anjiyogenezi, glikoz metabolizması, bağışıklık yanıtı ve terapötik direnç gibi birçok yaşam sürecinde ve tümör gelişiminin çeşitli kritik aşamalarında, HIF-1 α 'ya bağımlı hedef genlerin ekspresyonunu düzenleyerek rol oynayabileceğini göstermektedir. Solid tümörlerin yanı sıra, artan kanıtlar HIF-1 α 'nın lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerin gelişimi ve progresyonu ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [123].

HIF-1 α 'nın aşırı ekspresyonunun, birçok malignitede hem kemoterapiye hem de radyoterapiye karşı tedavi direncinin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [124-126]. HIF-1 α 'nın, çoklu ilaç direnci 1 (Multi Drug Resistance-1, MDR1) ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 1 (Multidrug Resistance-

Associated Protein 1, MRP1) üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu, pro-apoptotik proteinleri inhibe edip anti-apoptotik proteinleri aktive ettiği, neoplastik hücrelerde DNA hasarını onarma kapasitesini artırarak kemoterapi ve radyoterapiye karşı gelişen dirence katkıda bulunduğu görülmüş ayrıca HIF inhibitörlerinin çeşitli kemoterapi ve/veya radyoterapi ajanları ile birlikte kullanılmasının tedaviye karşı gelişen direncin önlenmesinde potansiyel bir strateji olabileceği öne sürülmüştür [127].

2.2.1.16 Glikoz Taşıyıcı Proteinler

Glikoz taşıyıcı proteinler (GLUT), kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla glikozun hücre içine alımını düzenleyen ve glikoz transportunu sağlayan membran transport proteinleridir. Hipoksik koşullar altında hücrelerin, hayatta kalma ve enerji üretimini sürdürebilmek amacıyla enerji metabolizmalarında ve glikoz kullanımında değişiklikler görülmekte ve hücrelerin değişen koşullara adaptasyonunda GLUT lar önemli rol oynamaktadır [128, 129]. Malign hücrelerin artan metabolik aktivitesi, enerji gereksinimi ve hipoksik tümör mikroçevresine yanıt olarak artan HIF-1 α ekspresyonunun, hücre enerji metabolizmasını Warburg etkisi olarak tanımlanan süreçle glikolitik yolağa kaydırđıđı görülmüştür [130, 131]. Bu regülasyon sonucunda glikolitik enzimlerin artan ekspresyonu, hipoksik koşullarda hücre ATP üretiminin sürdürülmesini sağlamakta, böylece tümör hücrelerinin hayatta kalma ve proliferasyon kapasitelerini artırmaktadır [132].

Malign hücrelerde HIF-1 α ile GLUT ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; endometriyum kanserli hastalarda erken evrede GLUT1 düzeylerinin arttığı, hepatosellüler karsinomda ise dokuda artan HIF-1 α 'nın GLUT1 ve GLUT3 ekspresyonunu artırarak neoplastik hücrelerin enerji ihtiyacını glikolitik yolağa kaydırđıđı ve tümör hücrelerinde kemoterapötik ajanlara karşı ilaç direncinin gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir [133, 134]. Wang ve ark. tarafından yapılan sistemik bir incelemede GLUT1 ekspresyonunun artışı, birçok solid tümörde kötü prognoz ve artmış agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu görülmüştür [135].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma tasarımı ve Araştırmanın Tipi

Bu çalışma tek bir merkezde yapılmış, randomize olmayan, kontrol grubunun olmadığı retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamız T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulunun 01 Kasım 2024 tarihli, 207 sayılı toplantısında 2024/5287 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından 24TU18031 numaralı proje olarak masrafları karşılanmıştır.

3.2 Hasta Popülasyonu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde 01 Ocak 2020 - 01 Ocak 2025 tarihleri arasında klinik ve histopatolojik olarak ilk kez MF tanısı konulan ve rutin kontrolleri aynı klinikte yapılan ve kontrol biyopsileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, histopatolojik tanıları Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda konulan tüm hastalar dahil edildi. MF tanısı alan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dosyalarda yer alan demografik bilgiler, dermatolojik ve sistemik muayene bulguları, tanı anında yapılmış TNM-B Evrelemesi, belirlenmiş klinik ve histopatolojik MF alt tipleri ve rutin laboratuvar bulguları kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Klinik ve histopatolojik olarak erken evre MF tanısı almış olmak

MF tanısı alan rutin kontrollerine gelmiş ve kontrol biyopsileri alınan hastalar

18 yaş üstü hastalar

Hasta dosyalarının eksiksiz ve uygun şekilde doldurulmuş olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

18 yaş altı olan hastalar

Klinik olarak MF şüphesi uyandırmasına rağmen tanının histopatolojik olarak doğrulanamadığı hastalar

Erken evre MF tanısı almış ancak kontrol biyopsileri olmayan hastalar

İleri evre MF veya SS tanısı olan hastalar

Tanı öncesi veya tanı sonrası takipte MF haricinde bilinen malignite öyküsü olması

Gebe veya emziren hastalar

3.3 Demografik Verilerin Toplanması

Araştırmaya dâhil edilen hastalara ait demografik ve klinik veriler, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği hasta dosyalarından elde edilmiştir. Değerlendirilen verilerde hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, semptomların başlangıç yaşı, semptomların ortaya çıkışından tanı anına kadar geçen süre, tanı konulana dek alınan biyopsi sayısı, eşlik eden morbiditeler ve takip süreleri yer almaktadır.

3.4 Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması

Hasta dosyalarından tanı sırasındaki mevcut deri lezyonlarının morfolojisi (yama, plak, tümör, eritrodermi) ve bu lezyonların vücut yüzeyindeki yaygınlığı değerlendirilerek yapılan klinik T evrelemeleri kaydedildi. MF alt tipleriyle ilişkili ek klinik bulgular değerlendirilmiştir. Her hastanın klinik ve/veya histopatolojik özelliklerine göre MF alt tipi kaydedildi. Hastalığın anatomik dağılımı ve hastalardan alınan biyopsilerin lokalizasyonu ise baş-boyun, üst ekstremiteler, aksiller bölge, gövde, gluteal bölge, inguinal bölge, alt ekstremiteler ve palmoplantar alanlar olarak kaydedilmiştir.

Tüm olgularda tanı anındaki evreleri tekrar gözden geçirildi. Tanı anındaki klinik, histopatolojik, laboratuvar verileri ve radyolojik görüntüleme sonuçları ile ISCL /EORTC tarafından revize edilen MF ve SS için TNMB evreleme sistemi esas alınarak hastaların evreleri tekrar değerlendirildi[83]. Evre IA, IB ve IIA erken evre; IIB, III ve IV ise ileri evre hastalık olarak gruplandırıldı. Klinik evreleme sonrası olgularda, prognozun belirlenmesi amacıyla Kutanoz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeksi (CLiPi) skorlaması kullanılarak prognostik olarak sınıflandırılmıştır.

Başvuru sırasında ve takiplerde hastalara ait laboratuvar parametreleri kapsamında; tam kan, periferik kanda lenfosit, nötrofil, eozinofil, makrofaj sayıları,

karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum β -2-mikroglobulin, serum LDH düzeyi ve akım sitometrisi sonuçları kaydedildi.

Başvuru anında ve takip süreçlerinde, hastalara ait periferik kan örneklerinin biyokimyasal parametreleri kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Bu çerçevede; tam kan sayımı, periferik kanda lenfosit, nötrofil, eozinofil, monosit ve trombosit sayıları ve yüzdeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum β -2-mikroglobulin düzeyi ve serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi kaydedilmiştir. Ayrıca, geriye dönük tarama sürecinde kan tutulumu değerlendirilmiş; bu kapsamda periferik kan yayması ile Sezary hücrelerinin varlığı araştırılmış ve akım sitometri (flow sitometri) yöntemiyle analiz yapılan hastalara ait sonuçlar da kaydedilmiştir.

3.5 Radyolojik Görüntülemelerin Toplanması

Hastalarda lenf nodu ve viseral tutulumun değerlendirilmesi amacıyla USG, BT ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yöntemleri sonuçları kaydedilmiştir.

3.6 Histopatolojik Verilerin Toplanması

Hasta gruplarına ait histopatolojik preparatların toplanması için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kliniği arşivindeki formalin fikse edilen hazır parafin bloklardan yararlanılmıştır.

3.7 Başlangıç Tedavilerinin Belirlenmesi

Hastaların başlangıçta aldığı tedavi protokolleri kaydedilmiş ve uygulanan tedaviler; deriye yönelik, sistemik ve kombine tedavi olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmıştır. Topikal kortikosteroidler, beksaroten jel, dbUVB, lokal dbUVB uygulamaları deriye yönelik tedavi kapsamında değerlendirilmiştir. Sistemik beksaroten, asitretin ve metotreksat ise sistemik tedavi grubuna dahil edilmiştir. Deriye yönelik ve sistemik tedavi modalitelerinin birlikte uygulanması ise kombine tedavi olarak kabul edilmiştir.

3.8 Tedaviye Yanıtın, Remisyon ve Nüksün Değerlendirilmesi

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, ISCL (International Society for Cutaneous Lymphomas), EORTC Kutanöz Lenfoma Grubu ve ABD Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumu tarafından 2011 yılında önerilen, özellikle MF/SS hastalarının tedavisi ve

klirik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş yanıt kriterleri esas alınmıştır. Erken evre MF (IA-IB-IIA) tanısı alan olgular arasında, tedavi sonrası deri ve varsa lenf nodu tutulumlarında bu kriterlere göre tam yanıt elde edilenler belirlenmiş; ardından bu hastalar arasından, tam yanıtı histopatolojik olarak MF açısından negatif bulgularla doğrulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol biyopsileri ile tanı biyopsileri arasında tüm tedavi gruplarında mümkün olduğunca benzer sürede olacak Şekilde olması hedeflenmiştir.

3.9 İmmünohistokimyasal alışma

Çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan olgulara ait parafin bloklardan, rotary mikrotom aracılığıyla 3 µm kalınlığında kesitler hazırlanarak pozitif yüklü lamlara alındı. İmmünohistokimyasal boyamalar, üretici firmanın protokolü doğrultusunda Dako Omnis otomatik immünohistokimya cihazında gerçekleştirildi. Antikorların görünür hle getirilmesinde Dako markalı “DAB Detection Kit” kullanıldı. Her bir lama dört farklı hastaya ait doku kesiti yerleştirildi.

Kesitler, parafinin uzaklaştırılması amacıyla 70 °C etüvde (Mega-Term E220P) 1 saat bekletildi. Ardından lamalar Dako Omnis cihazına yerleştirilerek etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile GLUT-1 pH:9,0’da, GLUT-3 pH:7,4’de HIF-1α pH:8,0’da 95–99 °C’de su banyosunda 60 dakika süreyle antijen geri kazanımı yapıldı. GLUT-1 tavşan poliklonal antikor(Medaysis, katalog no: RM0063) 1/100 oranında dile edilerek 30 dakika, GLUT-3 tavşan poliklonal antikor (Biorbyt, katalog no: orb1717853) 1/100 oranında dile edilerek 20 dakika ve HIF-1α fare poliklonal antikor (Medaysis, katalog no: MC0224) 1/100 oranında dile edilerek oda sıcaklığında 30 dakika boyunca antikor inkübasyonu gerçekleştirildi. Kesitlere arka plan boyaması amacıyla 5 dakika Harris hematoksilen uygulandı. Lamalar kurutulduktan sonra ksilen bazlı bir ortam ile kapatıldı ve tüm preparatlar tek bir patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

3.10 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Hastaların tıbbi patoloji arşivinde yer alan hematoksilen-eozin boyalı preparatları kullanıldı. Preparatların değerlendirilmesi, hasta gruplarına ilişkin önceki patoloji sonuçları ve demografik özellikler hakkında bilgisi olmayan, çalışmadan bağımsız bir patolog tarafından yapıldı.

Her hasta için aynı bölgeden alınan, tanı anındaki ve ilk histopatolojik remisyonun sağlandığı tarih arasındaki süre belirlenmiş olup bu süre hafta cinsinden ‘histopatolojik remisyona ulaşma süreleri’ olarak tanımlanmıştır. Hastalarda tanı sonrası histopatolojik remisyona kadar geçen süre klinik evreye ve cinsiyete göre değerlendirilmiştir.

GLUT-1, GLUT-3 ve HIF-1 α 'nın immünohistokimyasal boyanmaları yarı kantitatif değerlendirilip epidermis ve dermis boyanmaları ayrı olarak değerlendirilmiştir. Pozitif boyanma gösteren hücrelerin (lenfositler, langerhans hücreleri, melanositler, fibroblastlar, keratinositler endotel hücreleri) sayısı yarı kantitatif bir yöntemle değerlendirilmiştir.

GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının değerlendirilmesinde, immün boyanmanın yoğunluğu değerlendirilirken hiç boyanma olmaması 0 skor, zayıf bazolateral boyanma 1 skor, zayıf membranöz boyanma 2 skor ve güçlü membranöz boyanma için skor 3 olarak tanımlandı. Boyanan hücre yüzdesi değerlendirilirken hiç boyanma olmaması skor 0 kabul edildi. Boyanan hücre yüzdesi ve boyanma şiddeti çarpılarak 0-300 arasında immün boyanma skoru elde edildi [136].

HIF-1 α boyanması yarı kantitatif immünohistokimyasal analizle değerlendirilmiştir. İmmün boyanmanın yoğunluğu değerlendirilirken hiç boyanma olmaması için 0 skor, zayıf şiddette sitoplazmik-nükleer boyanma 1 skor, orta şiddette sitoplazmik-nükleer boyanma 2 skor ve güçlü sitoplazmik-nükleer boyanma 3 skor olarak tanımlandı. Boyanan hücre yüzdesi değerlendirilirken hiç boyanma olmaması skor 0 olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti ve boyanan hücre yüzdesi çarpılarak 0-300 arasında immün boyanma skoru elde edildi[137].

3.11 İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics (Version 26.0) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin özetlenmesinde; kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ile medyan (min–maks) değerleri kullanılarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk ve Kolmogorov–Smirnov testleri ile değerlendirilerek parametrik test koşullarına uygunlukları incelendi.

Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım varsayımını karşılayan sürekli değişkenler için bağımsız iki örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin

gruplar arası dağılımlarının değerlendirilmesinde Ki-kare testi ve beklenen hücre sayılarına göre Pearson Ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal–Wallis testi kullanıldı. Kruskal–Wallis testinde anlamlı fark saptanması durumunda, ikili grup karşılaştırmaları Mann–Whitney U testi ile gerçekleştirildi ve çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanabilecek hata olasılığını azaltmak amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası dağılımı Ki-kare testi ile değerlendirildi; beklenen hücre sayılarının yetersiz olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi veya uygun olduğunda Fisher’s Exact testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya 32'si (%56,1) kadın, 25'i (%43,9) erkek olmak üzere 57 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı $52,0 \pm 13,8$ yıl olup, yaşları 19 ile 81 arasında değişmekteydi. Kadın hastaların yaş ortalaması $49,7 \pm 11,7$ yıl, erkek hastaların yaş ortalaması $54,9 \pm 15,9$ yıl idi. Cinsiyetler arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,160$). (Tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen erken evre MF hastaları, TNMB evrelemesine göre tanı anında 27'si (%47,37) Evre-IA, 11'i (%19,30) Evre-IB ve 19'u (%33,33) Evre-IIA'da bulunmaktaydı. Evre-1A, 1B ve 2A gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $50,0 \pm 13,7$, $50,3 \pm 12,5$ ve $55,8 \pm 14,6$ yıl olarak bulundu. Evreler arasında yaş ortalaması farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,894$). Cinsiyet dağılımı evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Evre-IA ve IB hastalarında kadın cinsiyet, Evre-IIA hastalarında ise erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı derecede bulunmuştur ($p=0,029$). (Tablo 5)

Hastaların CLiPi prognostik risk sınıflaması klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde, Evre-IA grubundaki hastaların 16'sının (%59,3) düşük risk, 11'inin (%40,7) orta risk skorunda yer aldığı görülmüştür. Evre-IB'deki hastaların ise 8'i (%72,7) düşük, 1'i (%9,1) orta ve 2'si (%18,2) yüksek risk skorundayken, Evre-IIA grubunda yer alan hastaların 5'i (%26,3) düşük, 10'u (%52,6) orta ve 4'ü (%21,1) yüksek risk grubundaydı. Evre-IA ve IB hastalarında düşük risk skoruna sahip hastalar çoğunlukta olup, Evre-IIA hastalarında orta risk skoruna sahip hastalar çoğunlukta olduğu görülmüştür. Evreler birlikte değerlendirildiğinde CLiPi risk dağılımlarının Evre-IA ve IB'ye, göre Evre-IIA grubunda İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0,026$). (Tablo 6)

Tablo 5. Hastaların evrelere göre tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Evre-IA	Evre-IB	Evre-IIA	p
	Ort±SS (Min-maks), n	Ort±SS (Min-maks), n	Ort±SS (Min-maks), n	
Kadın	$46,83 \pm 14,22$	$51,75 \pm 6,94$	$55,67 \pm 3,44$	

	47,0 (24–70)	51,0 (44–62)	56,0 (52–60)	
	18 (n)	8 (n)	6 (n)	
Erkek	56,44 ± 10,49	46,3 ± 24,01	55,85 ± 17,70	
	59,0 (39–71)	47,0 (22–70)	59,0 (19–81)	
	9 (n)	3 (n)	13 (n)	
Ortalama	50,04 ± 13,69	50,27 ± 12,50	55,79 ± 14,57	p₁=0,894*
	47,0 (24–71)	51,0 (22–70)	56,0 (19–81)	
	27 (n)	11 (n)	19 (n)	p₂=0,029**

p₁: Evreler arası yaş dağılımı *Two-way ANOVA , p₂:Evreler arasındaki cinsiyet dağılımı **Ki-kare test

Tablo 6. Evrelere göre CLIP-i prognostik risk sınıflandırılması

	Evre-IA	Evre-IB	Evre-IIA	p
Düşük Risk (0-1)	16	8	5	0,026*
Orta Risk (2)	11	1	10	
Yüksek Risk (3-5)	0	2	4	

* Ki-kare test(Fisher's Exact)

Tüm hastalar komorbidite varlığı açısından değerlendirilmiş, 57 hastanın 24'ünde (%42,1) herhangi bir komorbidite saptanmamıştır. Hastalardaki en sık komorbidite 17 (%29,8) hastada görülen esansiyel hipertansiyon olmuştur. Esansiyel hipertansiyon (HT) tanısından sonra en fazla izlenen komorbiditeler sırasıyla 9 (%15,8) hastada yaygın anksiyete bozukluğu ve 8 (%14,03) hastada izlenen aterosklerotik kalp hastalığı olmuştur. Evrelere göre komorbidite varlığı değerlendirildiğinde Evre IA grubunda 27 hastanın 15'inde (%55,6), Evre IB grubunda 11 hastanın 8'inde (%72,7) ve Evre IIA grubunda 19 hastanın 13'ünde (%68,4) komorbidite saptandı. Komorbidite görülme sıklığında evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,091). (Tablo 7)

Tablo 7. Komorbidite varlığının evrelere göre dağılımı

	Evre-IA	Evre-IB	Evre-IIA	p
Komorbidite				
yok	12	3	6	0,091*
var	15	8	13	
Komorbiditeler				
HT	5	4	8	
Yaygın anksiyete bozukluğu	4	2	3	
Aterosklerotik kalp hastalığı	3	2	3	

Hiperlipidemi	2	0	3
Astım	0	1	3
Fibromiyalji	2	0	2
İnsülin bağımlı olmayan diyabet	2	0	2
Benign prostat hiperplazisi	0	0	2
Diğer hastalıklar	1	2	4

*Ki-kare test

Hastaların tanı aldıkları andaki ve MF açısından histopatolojik remisyona ulaşma süreleri, eş zamanlı klinik hematolojik (beyaz küre (wbc), nötrofil (neu), lenfosit (lym), monosit (mon), eozinofil (eo), eritrosit (rbc), hemoglobin (hgb), hematokrit (hct), trombosit (plt)), immünolojik (CD4 T lenfosit sayısı (cd4), CD8 T lenfosit sayısı (cd8)) ve biyokimyasal parametreleri (laktat dehidrogenaz (ldh), beta-2 mikroglobulin (beta-2)) ile karşılaştırılmıştır. Tanı aldıkları andaki ve MF açısından histopatolojik remisyona ulaşmış biyopsileri ile eş zamanlı (wbc, neu, lym, mon, eo, rbc, hgb, hct, plt, ldh, beta-2) düzeyleri, 57 hastanın 54'ünde (%94,73) karşılaştırılırken; (wbc, neu, lym, mon, eo, rbc, hgb, hct, plt, ldh, beta-2, cd4, cd8) düzeyleri 18 hastada (%31,57) karşılaştırılabilmiştir. Hiçbir parametrede tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$). (Tablo 8)

Tablo 8. Olguların tanı zamanındaki ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal parametreleri

<i>Sıra</i>	<i>Parametre</i>	<i>Tanı Zamanı Ort (Min-maks)</i>	<i>İlk His. Pat. Rem. Zamanı Ort±SS (Min-maks)</i>	<i>p</i>
1	wbc	7,586 (3,55 – 14,90)	7,296 (3,85 – 13,14)	0,129*
2	neu	4,377 (1,28 – 9,28)	4,261 (1,66 – 9,07)	0,480*
3	lym	2,438 (1,22 – 9,07)	2,307 (1,05 – 5,17)	0,288*

4	mon	0,496 (0,27 – 1,11)	0,537 (0,12 – 1,06)	0,455*
5	eo	0,083 (0,01 – 0,89)	0,120 (0,00 – 0,68)	0,211*
6	rbc	5,010 (4,04 – 7,19)	5,198 (3,81 – 13,20)	0,239*
7	hgb	14,139 (10,70 – 17,60)	14,122 (10,60 – 17,80)	0,879*
8	hct	42,753 (33,30 – 54,00)	42,412 (33,00 – 51,80)	0,324*
9	plt	281,76 (154,0– 418,0)	275,40 (156,0 – 433,0)	0,187*
10	ldh	194,13 (117,0 – 310,0)	190,23 (121,0 – 267,0)	0,563*
11	beta-2	1,886 (1,14 – 4,86)	1,946 (1,24 – 2,75)	0,497*
12	cd4	39,44 (13 – 57)	41,56 (15 – 60)	0,591*
13	cd8	22,09 (7– 42)	21,27 (4-39)	0,578*

*T-test

Evre-IA grubunda kadın hastaların ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süresi ortalama $47,44 \pm 15,32$ hafta, erkek hastaların ise $56,22 \pm 22,31$ haftadır. Evre-IA'daki hastaların ortalama histopatolojik remisyona süresi $53,30 \pm 20,39$ haftadır. Evre-IB grubunda kadın hastalarda ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süreleri $60,25 \pm 27,26$ hafta olup, erkeklerde ise $35,67 \pm 7,23$ haftayken. Evre-IB'deki hastaların ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süreleri $53,55 \pm 25,74$ haftadır. Evre-IIA'daki kadınlarda ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süresi $54,23 \pm 26,50$ hafta, erkeklerde ise $57,17 \pm 17,54$ hafta olarak saptanmıştır. Evre-IIA'da ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süresi $55,16 \pm 23,57$ haftadır. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde kadınların ortalama histopatolojik remisyona ulaşma süreleri $49,56 \pm 21,71$ haftayken, erkeklerde bu süre $57,41 \pm 22,21$ hafta tüm hastalarda ise $53,96 \pm 22,15$ hafta olarak izlenmiştir. Evrelere göre histopatolojik remisyona ulaşma sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p= 0,951$). (Tablo 9)

Tablo 9. Evrelere ve cinsiyete göre ilk histopatolojik remisyona ulaşma süreleri

<i>Evre</i>	<i>Kadın</i>	<i>Erkek</i>	<i>Ortalama</i>	<i>p</i>
	<i>Ort±SS (Min-maks)</i>	<i>Ort±SS (Min-maks)</i>	<i>Ort±SS (Min-maks)</i>	
<i>Evre-IA</i>	47,44 ±15,32 (32–70)	56,22 ±22,31 (27–99)	53,30 ±20,39 (27–99)	0,951*
<i>Evre-IB</i>	60,25 ± 27,26 (31–103)	35,67 ±7,23 (31–44)	53,55 ± 25,74 (31–103)	
<i>Evre-IIA</i>	54,23 ± 26,50 (23–107)	57,17 ± 17,54 (36–80)	55,16 ±22,21 (23-107)	
<i>Ortalama</i>	49,56 ± 21,71 (27–103)	57,41 ± 22,21 (23–133)	53,96 ± 22,15 (23-133)	

*Kruskal–Wallis test

Hipertansiyon eşlik etmeyen hastaların yaş ortalaması 47,5±12,95 (n=40), hipertansiyon tanısına sahip hastaların yaş ortalaması 62,59± 9,35(n=17) olurken iki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,001). Kadın hastaların 10'una (%31,2), erkeklerin 7'sine(%28,0) hipertansiyon eşlik etmekte olup cinsiyetler arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,790). Evre-IA'daki hastaların 5'inde(%18,5), Evre-1B'deki hastaların 4'ünde(%36,4) ve Evre-IIA'daki hastaların 8'inde(%42,1) hipertansiyon tanısı mevcut olup klinik evre ilerledikçe hipertansiyon sıklığında hafif bir artış eğilimi olsa da İstatistiksel olarak anlamlı saptanmadı(p=0,198). Hipertansiyon varlığına göre negatifleşme süreleri değerlendirildiğinde, hipertansiyonu olmayan hastalarda histopatolojik remisyona ulaşma süre ortalaması 51,50 ± 22,92 hafta (n=40), hipertansiyonu olan hastalarda bu süre 56,65 ± 13,93 hafta (n=17) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,094). (Tablo 10)

Tablo 10. Hipertansiyon ve Normotansif hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve evrelere göre karşılaştırılması

	<i>Hipertansiyon</i>	<i>Normotansif</i>	<i>p</i>
	<i>Ort±SS (Min-maks), (n)</i>	<i>Ort±SS (Min-maks), (n)</i>	
Yaş	62,59 ± 9,35	47,5 ± 12,95	0,001*

		(39-81)	(19-70)	
Cinsiyet	Kadın	10 (n)	22 (n)	0,790**
	Erkek	7 (n)	18 (n)	
Evre	IA	5 (n)	22 (n)	0,198**
	IB	4 (n)	7 (n)	
	IIA	8 (n)	9 (n)	
Ortalama Negatifleşme Süresi		56,65 ± 13,93 (27-133) (n=17)	51,50 ± 22,92 (23-70) (n=40)	0,094*

*Mann-Whitney u test, ** Pearson Ki-Kare test

4.2 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Olguların biyopsilerindeki HE kesitlerinin değerlendirilmesinde; serebriform nükleuslu lenfosit varlığı 51 olguda (%89,5), epidermotropizm 50 olguda (%87,7), lenfositlerde perinükleer halo 45 olguda (%78,9), pigment inkontinansı 19 olguda (%33,3) ve Pautrier mikroabsesi 7 olguda (%12,3) saptandı.

4.2.16 GLUT-1 Ekspresyonu

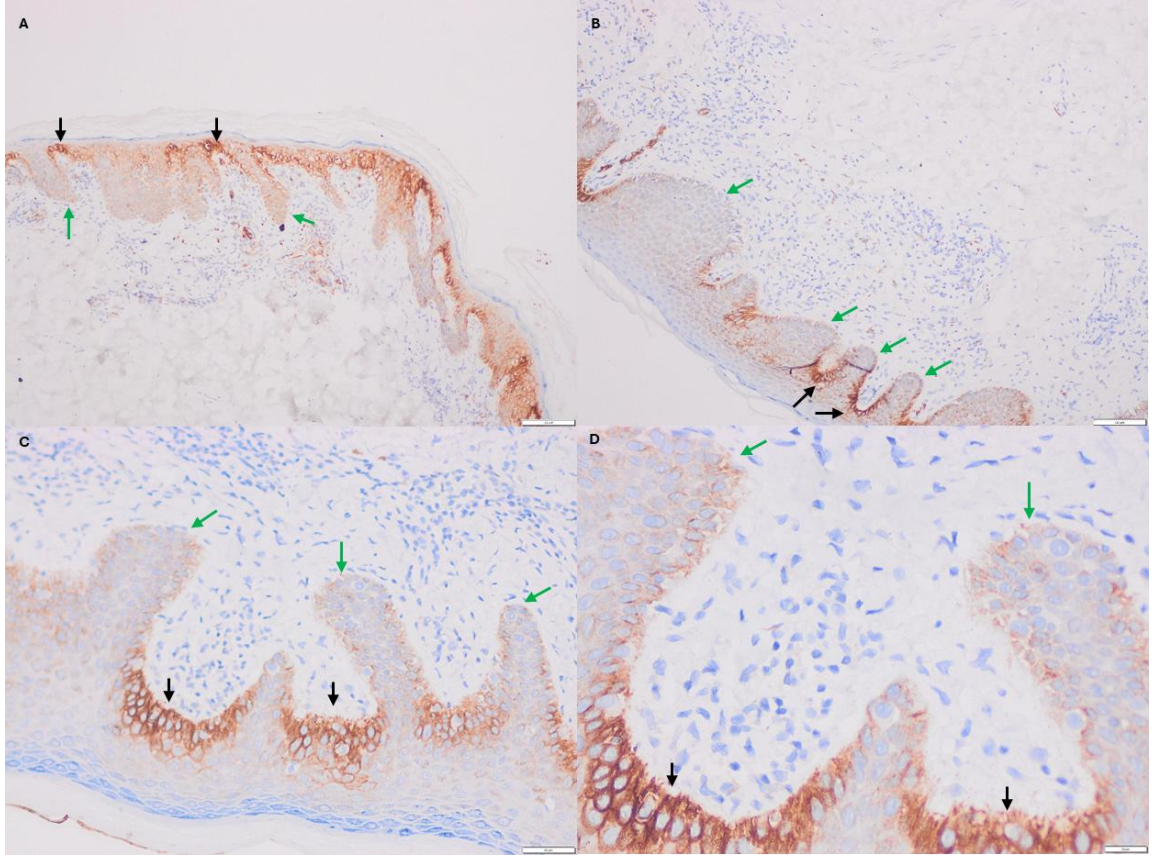
Kesitlerde epidermiste GLUT-1 boyanması değerlendirildiğinde keratinositlerde, stratum granulosumdan başlayıp stratum bazale seviyesine uzanan boyanma paterni izlenmiştir. Orta düzeyde GLUT-1 boyanması mevcuttu. Buna karşın epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerde GLUT-1 boyanması saptanmadı. Tanı anı biyopsi kesitlerindeki immünohistokimyasal incelemede özellikle epidermotropizm gösteren lenfositlerin infiltre ettiği rete uçlarındaki keratinositlerde GLUT-1 kaybı dikkat çekici bir bulgu olarak izlenirken dermal papilla komşuluğundaki keratinositlerde ise GLUT-1 boyanmasında kayıp görülmedi. Dermal boyanma değerlendirildiğinde ise, fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde hafif-orta seviyede boyanma dikkat çekerken dermal lenfositlerde ve diğer hücrelerde boyanma izlenmedi. (Resim 2)

Tedavi sonrası histopatolojik olarak remisyonadaki doku kesitlerini değerlendirildiğinde epidermiste dermal papilla komşuluğundaki keratinositlerde GLUT-1 boyanması devam ederken, rete uçlarındaki keratinositlerde tanı anındaki doku

kesitlerinden farklı olarak GLUT-1 boyanması izlenirken, dermiste tanı anındaki doku kesitlerine benzer paternde boyanmanın fibroblastlarda ve endotel hücrelerinin olduğu görülmüştür. (Resim 3)

Tanı anındaki biyopsi kesitlerinde epidermal GLUT-1 boyanma skorları evrelere göre değerlendirilmiştir. Evre-IA grubunda ortalama boyanma skoru $76,11 \pm 42,18$ (n=27), Evre-IB grubunda $92,45 \pm 64,51$ (n=11) ve Evre-IIA grubunda $90,89 \pm 59,66$ (n=19) olurken, çalışmadaki tüm hastaların ortalama boyanma skoru $84,19 \pm 52,66$ (n=57) hesaplandı. Evreler arasında epidermal GLUT-1 boyanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,415). (Tablo 13)

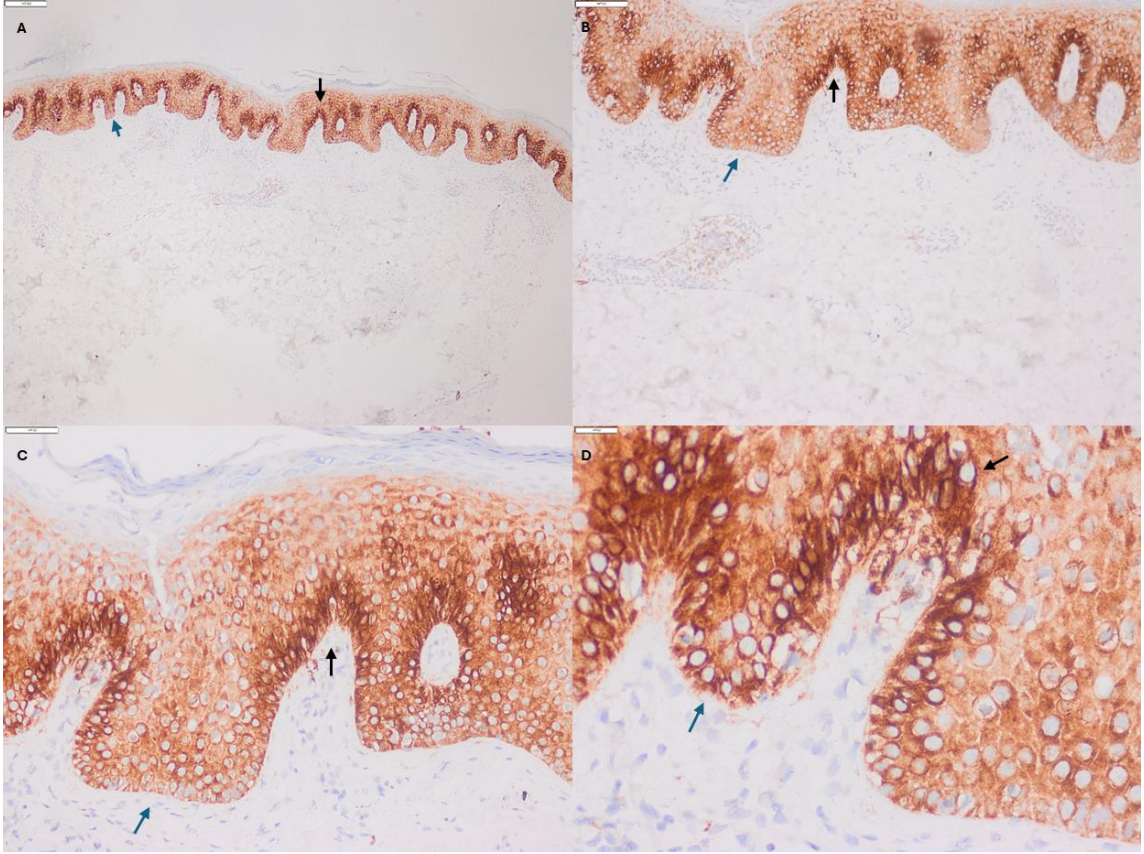
GLUT-1'in tedavi öncesi ve histopatolojik remisyon sonrası boyanması karşılaştırıldığında, Evre IA grubundaki hastalarda tanı anında ait biyopsi kesitlerinde ortalama epidermal GLUT-1 skoru $76,11 \pm 42,18$ iken, tedavi sonrası histopatolojik remisyondaki doku kesitlerinde bu değer $84,81 \pm 36,42$ (n = 27) olarak saptandı. GLUT-1 epidermal skorunun 14 hastada (%51,9) arttığı, 10 hastada (%37,0) azaldığı ve 3 hastada (%11,1) değişmediği izlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,540). (Tablo 14)



Resim 2. Tanı anındaki histopatolojide epidermis ve dermiste GLUT-1 boyanması, rete uçlarındaki komşu keratinositlerde GLUT-1 kaybı (yeşil ok), dermal papillalara komşu keratinositlerde devam eden GLUT-1 boyanması (siyah ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme, C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)

Evre-IB grubunda tanı anındaki biyopsi kesitlerinde ortalama epidermal GLUT-1 ekspresyon skoru $92,45 \pm 64,51$, histopatolojik olarak remisyon izlenen biyopsi kesitlerinde epidermal skor ortalaması $108,18 \pm 72,91$ (n=11) olarak bulunurken tedavi sonrası skorların hastaların 7'sinde (%63,6) arttığı (%63,6), 3'ünde (%27,3) azaldığı ve 1'inde (%9,1) değişmediği görülürken istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p = 0,220) (Tablo 14)

Evre IIA grubunda tanı anına ait biyopsi kesitlerinde ortalama epidermal GLUT-1 ekspresyon skoru $90,89 \pm 59,66$ (n = 19) iken, tedavi sonrası negatifleşen biyopsi kesitlerinde bu değer $109,89 \pm 59,66$ (n = 19) olarak hesaplandı. Tedavi sonrasında epidermal GLUT-1 epidermal skorunun 10 hastada (%52,6) arttığı, 5 hastada (%26,3) azaldığı ve 4 hastada (%21,1) değişmediği izlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p = 0,288). (Tablo 14)



Resim 3. Histopatolojik remisyon sonrası rete uçlarına komşu keratinositlerde GLUT-1 boyanmasının orta yoğunlukta tekrar izlenmesi (mavi ok), dermal papilla komşuluğundaki keratinositlerde yoğun GLUT-1 boyanması (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme, C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)

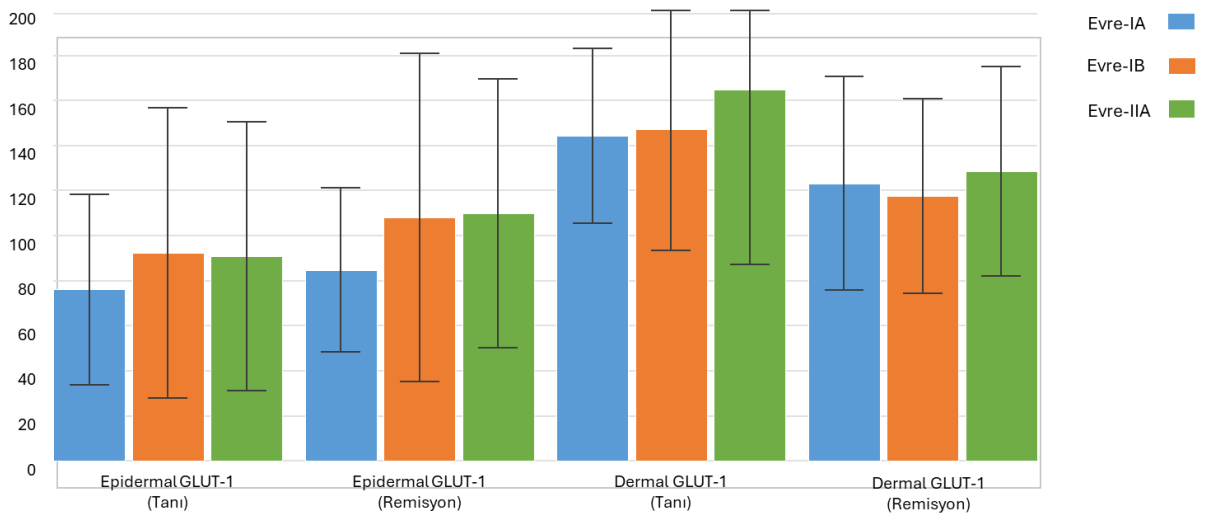
Tedavi öncesi dermal GLUT-1 boyanma skorları evrelere göre değerlendirilmiştir. Evre-IA grubunda ortalama skor $144,26 \pm 38,85$ (n=27), evre-IB grubunda $147,27 \pm 53,68$ (n=11) ve Evre-IIA grubunda $164,74 \pm 77,54$ (n=19) olurken tüm hastaların genel ortalaması ise $151,67 \pm 56,8$ olarak hesaplandı. Evreler arasında dermal GLUT-1 boyanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p = 0,614). (Tablo 13)

Evre IA grubunda GLUT-1'in ortalama dermal boyanma skoru tanı anına ait biyopsi kesitlerinde $144,26 \pm 38,85$ iken, tedavi sonrası histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde $123,26 \pm 47,31$ (n = 27) olarak hesaplandı. Tedavi sonrasında histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde dermal GLUT-1 boyanma skorunun 15(%55,6) hastada azaldığı, 9(%33,3) hastada arttığı ve 3(%11,1) hastada değişmediği görülürken tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p = 0,312).

Evre-IB grubunda GLUT-1'in ortalama dermal ekspresyon skor ortalaması tanı anındaki biyopsi kesitlerinde $147,27 \pm 53,68$ (n=11) tedavi sonrası histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde $117,72 \pm 43,20$ (n=11) olarak hesaplanırken tedavi sonrası ortalama dermal boyanma skorlarının hastaların 7'sinde (%63,6) tanı anındaki doku kesitlerine göre azaldığı, 4'ünde (%36,4) arttığı görülürken olup tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p = 0,168).

Evre-IIA grubunda tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-1 ortalama dermal boyanma skor ortalaması $164,74 \pm 77,54$ tedavi sonrası histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde $128,68 \pm 46,48$ (n=19) olarak hesaplandı. Tanı anındaki kesitlere göre Ortalama GLUT-1 dermal boyanma skorlarında hastaların 12'sinde (%63,20) azaldığı, 5'inde (%26,30) arttığı ve 2'sinde (%10,50) değişmediği görülürken tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p = 0,061) (Tablo 11)

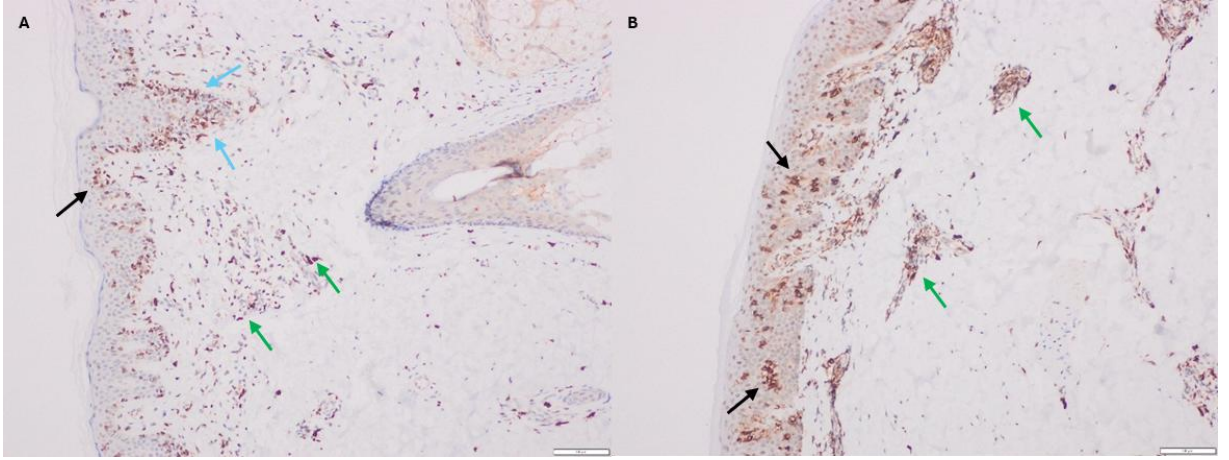
Tablo 11. GLUT-1 Ekspresyonunun tanı zamanı ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki epidermal ve dermal immün boyanma seviyeleri



4.2.17 GLUT-3 Ekspresyonu

Tanı anındaki doku kesitlerinde epidermisteki GLUT-3 boyanması değerlendirildiğinde epidermotropizm gösteren lenfositlerde yoğun GLUT-3 boyanması izlenirken epidermiste keratinositlerde, langerhans hücrelerinde ve melanositlerde boyanma izlenmedi. Dermiste GLUT-3 boyanmasına bakıldığında intradermal atipik

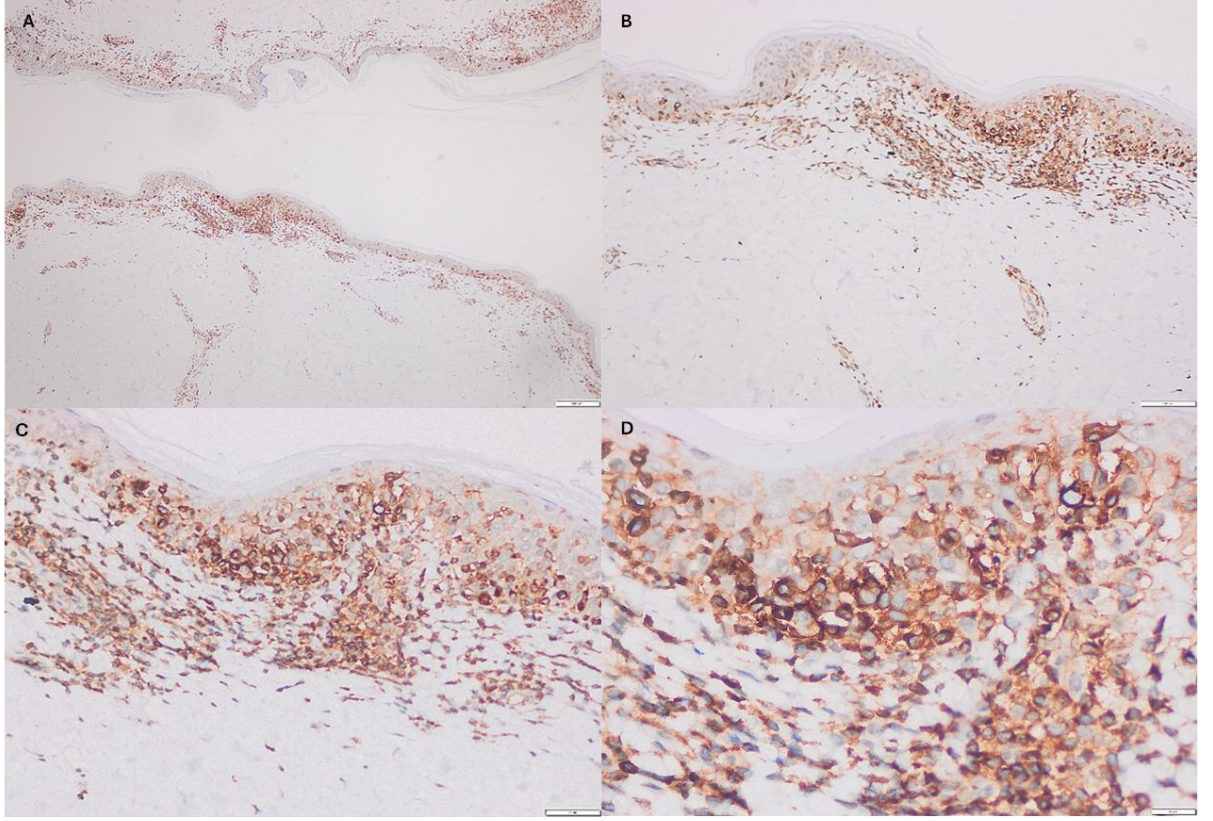
lenfositlerde, orta düzeyde GLUT-3 boyanması izlenirken, dermal fibroblastlarda, endotel ve diğer hücrelerde GLUT-3 boyanması izlenmedi. (Resim 4,5)



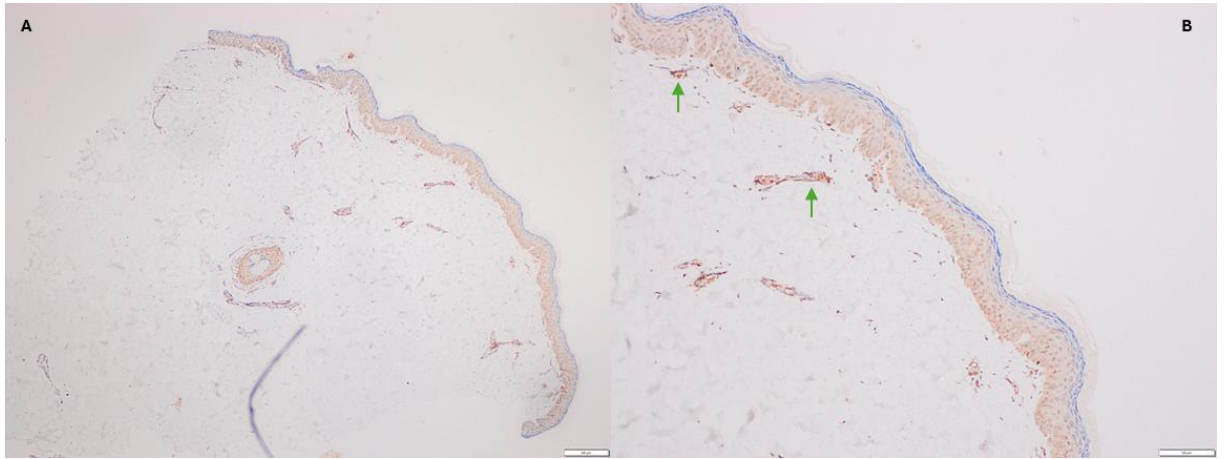
Resim 4. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerde GLUT-3 boyanması (siyah ok), rete uçlarında atipik lenfositlerde GLUT-3 boyanması (mavi ok), intradermal lenfositlerde GLUT-3 boyanması (yeşil ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme)

Histopatolojik olarak remisyon izlenen biyopsilerde ise epidermiste GLUT-3 tutulumu yalnızca intraepitelyal reaktif lenfosit izlenebilen kesitlerde zayıf boyanma olarak izlenirken keratinositlerde, langerhans hücrelerinde ve melanositlerde boyanma izlenmedi. Dermiste ise GLUT-3 boyanması intradermal reaktif lenfositlerde orta-zayıf yoğunlukta izlenirken dermal fibroblastlarda, endotel ve diğer inflamatuvar hücrelerde GLUT-3 boyanması izlenmedi. (Resim 6,7)

Tanı anındaki epidermal GLUT-3 boyanma skorları evrelere göre değerlendirilmiştir. Evre-IA grubunda ortalama skor $157,41 \pm 57,69$ (n=27), Evre-IB grubunda $175,45 \pm 59,89$ (n=11) ve Evre-2A grubunda $215,79 \pm 85,59$ (n=19) olarak bulundu. Evreler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,164). (Tablo 13)



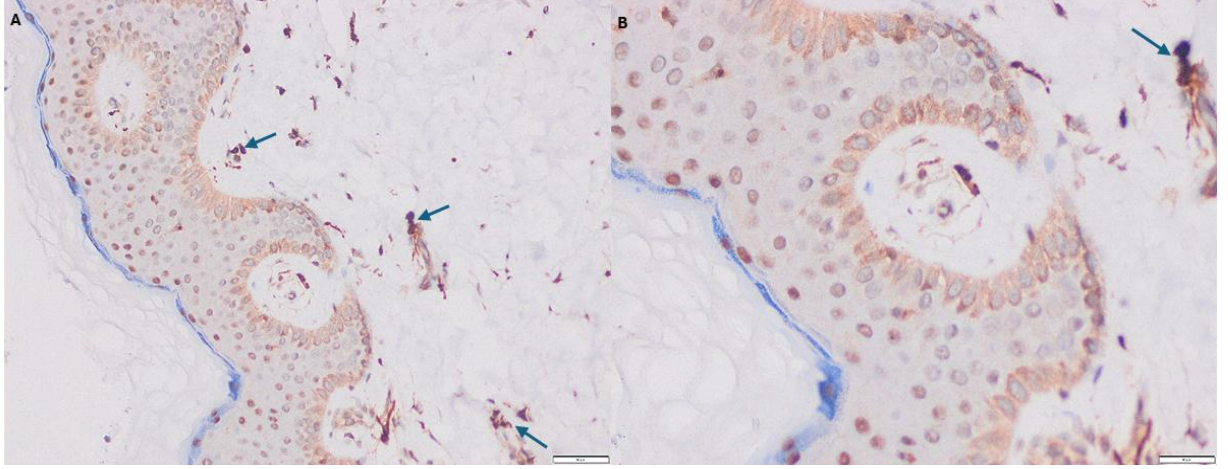
Resim 5. Epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerde ve dermiste atipik lenfositlerdeki GLUT-3 boyanması (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme) GLUT-3 boyanması (C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)



Resim 6. Histopatolojik olarak remisyonadaki biyopside epidermiste GLUT-3 boyanmasının izlenmemesi, dermiste intradermal reaktif lenfositlerde GLUT-3 boyanması (yeşil ok) (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme)

Tanı anındaki epidermal GLUT-3 boyanma skorları evrelere göre değerlendirilmiştir. Evre-IA grubunda ortalama skor $157,41 \pm 57,69$ (n=27), Evre-IB grubunda $175,45 \pm 59,89$ (n=11) ve Evre-2A grubunda $215,79 \pm 85,59$ (n=19) olarak

bulundu. Evreler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,164$). (Tablo 13)



Resim 7. *Histopatolojik olarak remisyonundaki biyopside epidermiste GLUT-3 boyanmasının izlenmemesi, dermiste intradermal reaktif lenfositlerde GLUT-3 boyanması (mavi ok) (A:x20 büyütme, B:x40 büyütme)*

Evre-IA'daki hastaların tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama epidermal boyanma skoru $157,41 \pm 57,69$ tedavi sonrası histopatolojik remisyonuna ulaşmış biyopsi kesitlerinde epidermal GLUT-3 skor ortalaması $1,67 \pm 5,37$ ($n=27$) olurken $27(\%100)$ hastada GLUT-3'ün epidermal skorunda düşüş izlenmiştir. Tanı anı ve histopatolojik remisyonundaki doku kesitleri arasında epidermal GLUT-3 boyanma skorunda İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 14)

Evre-IB'deki hastaların tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama epidermal boyanma skoru $175,45 \pm 59,89$ tedavi sonrası histopatolojik remisyonuna ulaşmış biyopsi kesitlerinde epidermal GLUT-3 skor ortalaması $5,45 \pm 9,34$ ($n=11$) olurken $11(\%100)$ hastada Epidermal GLUT-3 ortalama skorunda düşüş izlenmiştir. Tanı anı ve histopatolojik remisyonundaki doku kesitleri arasında epidermal GLUT-3 boyanma skorunda İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). (Tablo 14)

Evre-IIA'daki hastaların tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama epidermal boyanma skoru $215,79 \pm 85,59$ tedavi sonrası histopatolojik remisyonuna ulaşmış biyopsi kesitlerinde epidermal GLUT-3 skor ortalaması $4,47 \pm 8,32$ ($n=19$) olurken $19(\%100)$ hastada Epidermal GLUT-3 boyanma skorunda düşüş izlenmiştir. Tanı anı ve histopatolojik remisyonundaki doku kesitleri arasında epidermal GLUT-3 boyanma skorunda İstatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo 14)

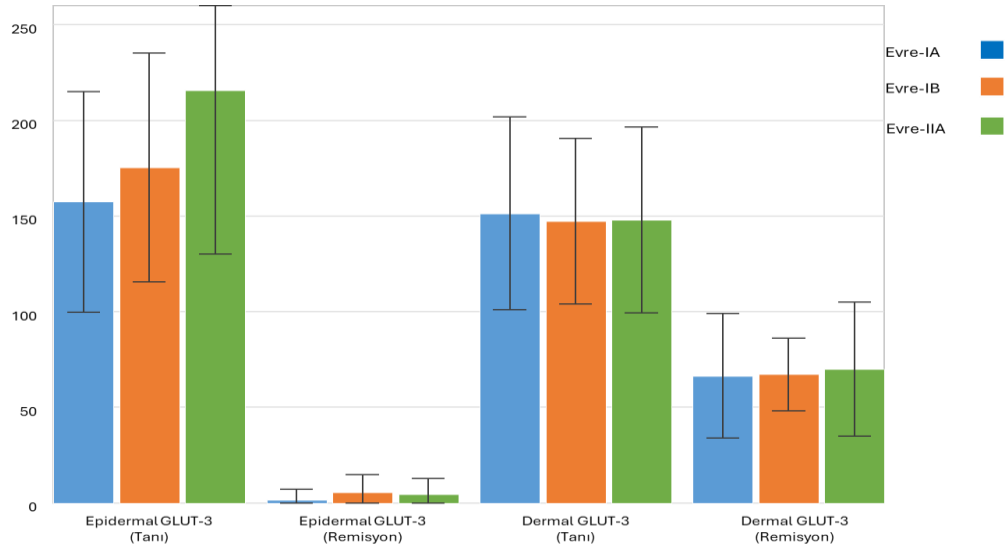
Tanı anındaki dermal GLUT-3 boyanma skorları evrelere göre değerlendirilmiştir. Evre-IA'da ortalama boyanma skoru $151,30 \pm 50,41$ (n=27), Evre-IB'de $147,27 \pm 43,38$ (n=11) ve evre-IIA'da $147,89 \pm 48,60$ (n=19) olarak bulundu. Evreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,764). (Tablo 14)

Evre-IA'daki hastalarda, tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama dermal boyanma skoru $151,30 \pm 50,41$, tedavi sonrası histopatolojik remisyona ulaşmış biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama dermal boyanma skoru $66,48 \pm 32,46$ (n=27) olarak bulundu. Tedavi sonrası GLUT-3'ün dermal boyanmasının hastaların 22'sinde (%81,5) azaldığı, 3'ünde (%11,1) arttığı ve 2'sinde (%7,4) değişmediği görülürken tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında GLUT-3'ün dermal boyanma skorunun İstatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu (p < 0,001). (Tablo 14)

Evre-IB'deki hastalarda, tanı anındaki biyopsi kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama dermal boyanma skoru $147,27 \pm 43,38$ tedavi sonrası histopatolojik remisyona ulaşmış biyopsi kesitlerinde dermal GLUT-3 skor ortalaması $67,27 \pm 19,02$ (n=11) olarak bulundu. Tedavi sonrası GLUT-3'ün dermal boyanması 11(%100) hastanın tamamında azalırken tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında GLUT-3'ün dermal boyanma skorunun İstatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu (p = 0,003). (Tablo 14)

Evre-IIA'daki hastalarda, tanı anındaki doku kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama dermal boyanma skoru $147,89 \pm 48,60$ tedavi sonrası histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde GLUT-3'ün ortalama dermal boyanma skoru $70,00 \pm 35,12$ (n=19) olarak hesaplandı. Tedavi sonrası GLUT-3'ün dermal boyanmasının hastaların 18'inde(%94,7) azaldığı, 1'inde(%5,3) arttığı izlenirken tanı anı ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitleri arasında GLUT-3'ün dermal boyanma skorunun İstatistiksel olarak anlamlı azaldığı bulundu (p < 0,001). (Tablo 14)

Tablo 12. GLUT-3 Ekspresyonunun tanı zamanı ve histopatolojik remisiyondaki doku kesitlerinde epidermal ve dermal immün boyanma seviyeleri



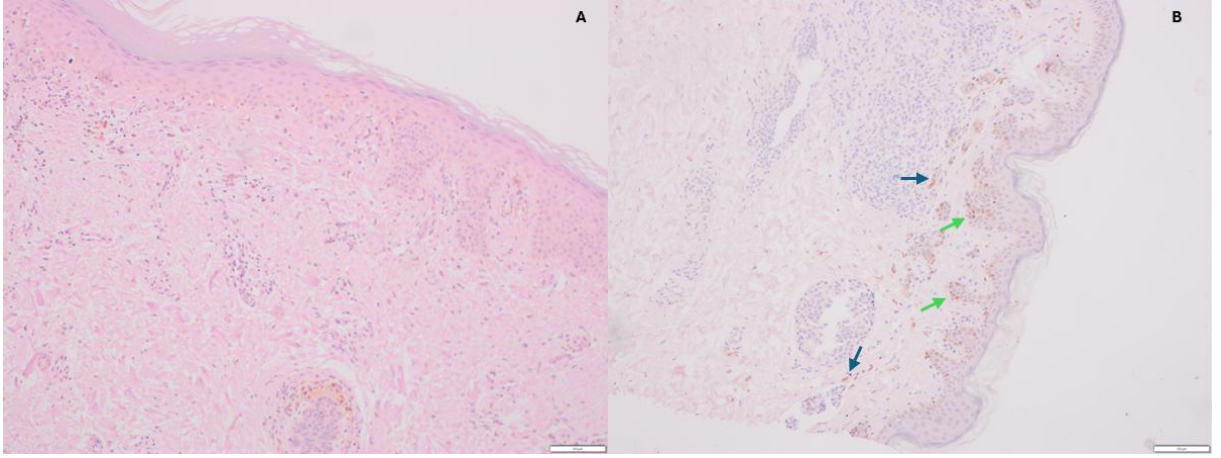
4.2.18 HIF-1 α Ekspresyonu

Çalışmamızın immünohistokimyasal analiz panelinde, doku hipoksisini ve glikolitik yolağı tetikleyen mekanizmaları değerlendirmek amacıyla HIF-1 α da yer almıştır. Ancak, retrospektif fiksasyon süreçleri ve antikorların saklama koşullarına bağlı olarak gelişebilen antijenik kayıplar nedeniyle, çalışma grubunu oluşturan toplam 57 olgunun 45'inde (%78,9) değerlendirmeye esas teşkil edecek yeterlilikte ve spesifisitede immün reaksiyon izlenmemiştir. Tanı anındaki 57 biyopsi örneğinin 12'sinde(%21,1), ilk histopatolojik olarak remisyon görülen 57 biyopsi örneğinin 14'ünde(%24,6) immün reaksiyon olmakla birlikte; elde edilen bu kısıtlı örneklem sayısının tüm çalışma grubunu temsil etme gücünün düşük olduğu ve yapılacak istatistiksel analizlerde yanlış sonuçlara açabileceği düşünülmüştür. İmmün reaksiyon saptanan doku kesitlerinin tamamı tanı anındaki doku kesitlerinde yer almaktadır. Bu doku kesitlerin 8'i (%57,1) Evre IA, 2'si (%14,3) Evre IB ve 4'ü (%28,6) Evre IIA evresinde bulunmaktadır.

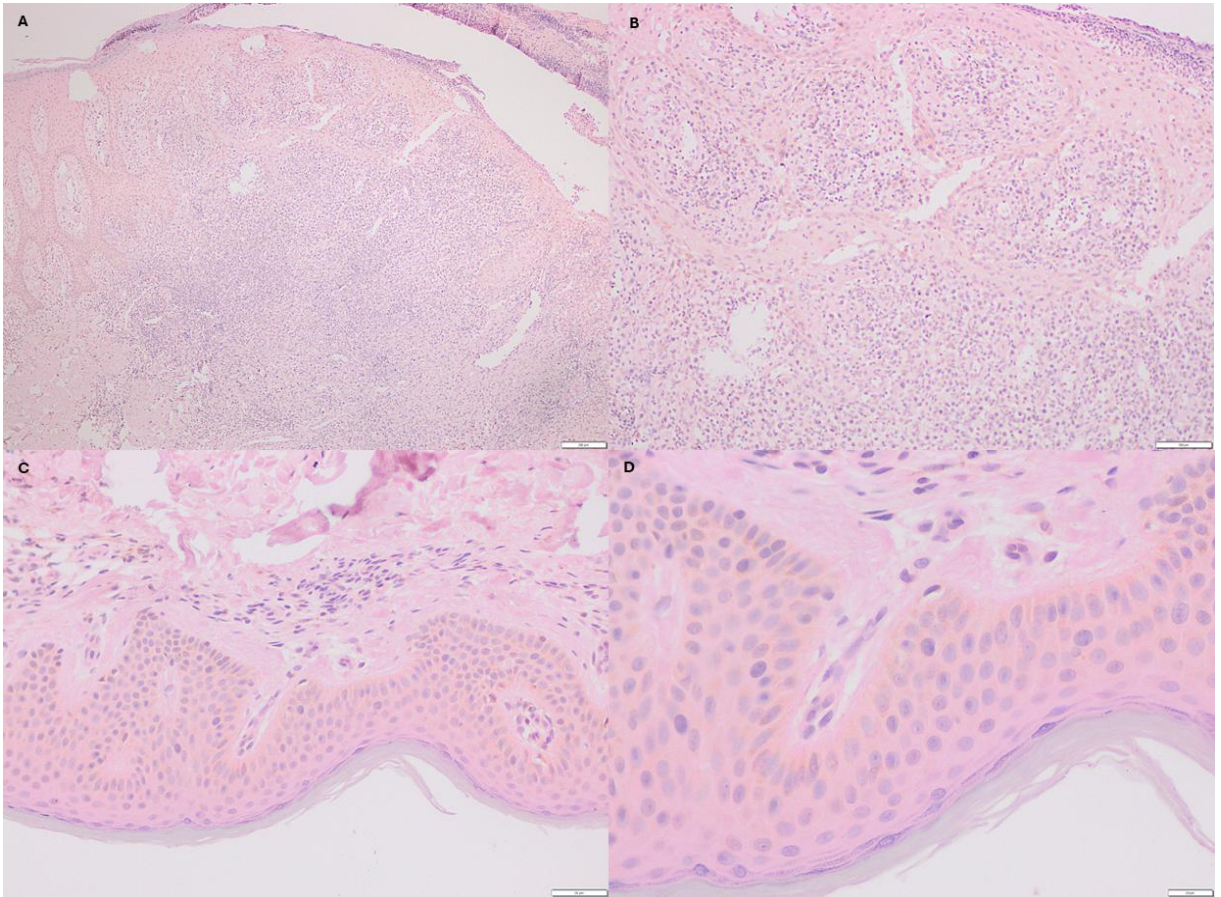
Bu nedenle; sonuçların güvenilirliğini korumak amacıyla, yetersiz veri setine sahip olan HIF-1 α ekspresyon bulguları, istatistiksel analiz ve evreler arası karşılaştırma kapsamı dışında tutulmuştur.

İmmünohistokimyasal olarak HIF-1 α boyanması izlenebilen az sayıdaki doku kesitlerinde epidermiste epidermotropizm gösteren lenfositlerde çok HIF-1 α boyanması saptanırken, epidermiste melanositlerde keratinositlerde, langerhans hücrelerinde boyanma izlenmedi. Dermal HIF-1 α ekspresyonuna bakıldığında dermal lenfositlerde,

zayıf düzeyde HIF-1 α boyanması izlenirken; fibroblastlarda, endotel hücrelerinde HIF-1 α boyanması izlenmedi. (Resim 8)



Resim 8. Doku kesitinde HIF-1 α boyanmasına karşı immunreaksiyon izlenmemesi (A:x10 büyütme) İmmün boyanma izlenen doku kesitinde epidermotropizm gösteren lenfositlerde (yeşil ok) ve intradermal lenfositlerde (mavi ok) HIF-1 α boyanması (B:x10 büyütme)



Resim 9. Doku kesitinde HIF-1 α boyanmasına karşı immunreaksiyon izlenmemesi (A:x4 büyütme, B:x10 büyütme, C:x20 büyütme, D:x40 büyütme)

Tablo 13. Evrelere göre tanı anındaki Epidermal ve Dermal GLUT-1, GLUT-3 Boyanma Düzeylerinin Karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Evre-IA</i> Ort±SS	<i>Evre-IB</i> Ort±SS	<i>Evre-IIA</i> Ort±SS	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1 (ta)	76,11±42,18	92,45±64,51	90,89±59,66	0,415*
Dermal GLUT-1 (ta)	144,26±38,85	147,27±53,68	164,74±77,54	0,843*
Epidermal GLUT-3 (ta)	157,41±57,69	175,45±59,89	215,79±85,59	0,064*
Dermal GLUT-3 (ta)	151,30±50,41	147,27±43,38	147,89±48,60	0,984*

*Kruskal–Wallis test

Tablo 14. GLUT-1, GLUT-3 tanı zamanı ve histopatolojik remisyon zamanındaki epidermal ve dermal boyanma seviyelerindeki değişiminin evrelere göre karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Evre-IA</i> Ort±SS	<i>Evre-IB</i> Ort±SS	<i>Evre-IIA</i> Ort±SS	<i>p₁</i>	<i>p₂</i>	<i>p₃</i>
Epidermal GLUT-1 (ta)	76,11±42,18	92,45±64,51	90,89±59,66	0,540	0,220	0,288
Epidermal GLUT-1 (rem)	84,79±36,42	108,18±72,91	109,89±59,66			
Dermal GLUT-1 (ta)	144,26±38,85	147,27±53,68	164,74±77,54	0,614	0,312	0,168
Dermal GLUT-1 (rem)	123,26± 47,31	117,72±43,20	128,68±46,48			
Epidermal GLUT-3 (ta)	157,41±57,69	175,45±59,89	215,79±85,59	<0,001	0,003	<0,001
Epidermal GLUT-3 (rem)	1,67±5,37	5,45±9,34	4,47±8,32			
Dermal GLUT-3 (ta)	151,30±50,41	147,27±43,38	147,89±48,60	<0,001	0,003	<0,001
Dermal GLUT-3 (rem)	66,48±32,46	67,27±19,02	70,00±35,12			

p₁: Evre-IA'da histopatolojik remisyon zamanındaki immün boyanma epidermal ve dermal seviyelerindeki değişimi, *Wilcoxon Signed-Rank Test* **p₂**: Evre-IB histopatolojik remisyon zamanındaki immün boyanma epidermal ve dermal seviyelerindeki değişimi *Wilcoxon Signed-Rank Test* **p₃**: Evre-IIA histopatolojik remisyon zamanındaki immün boyanma epidermal ve dermal seviyelerindeki değişimi *Wilcoxon Signed-Rank Test*

Tedavi öncesi tanı anındaki GLUT-1, GLUT-3'ün başlangıçtaki epidermal ve dermal ortalama skorları ve histopatolojik remisyonla ulaşma süresi arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)

Hipertansiyonu olan ve normotansif hastaların tanı anındaki GLUT-1 ve GLUT-3'ün başlangıçtaki epidermal ve dermal ortalama boyanma skorları arasında yalnızca epidermal GLUT-3 boyanmasının hipertansif hastalarda, normotansif hastalara göre İstatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p = 0,002$) diğer immünohistokimyasal boyanmalarda iki hasta grubu arasında İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 15)

Tablo 15. GLUT-1 ve GLUT-3 tanı zamanı ve ilk histopatolojik remisyon zamanındaki HT ve Normotansif hasta gruplarındaki boyanmasının epidermal ve dermal düzeyinin karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Hipertansif</i> Ort±SS n=17	<i>Normotansif</i> Ort±SS n=40	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1(ta)	136,47±65,09	146,13 ± 60,85	0,322*
Dermal GLUT-1 (ta)	136,47 ± 39,36	157,25 ± 54,11	0,172*
Epidermal GLUT-3(ta)	238,24±83,60	162,50 ± 58,12	0,002*
Dermal GLUT-3 (ta)	136,47±39,36	157,25 ± 54,11	0,172*

p: Wilcoxon Signed-Rank

Hastaların 3'ünde(%5,27) N1 lenf nodu tutulumu varken, 54'ünde(%94,73) lenf nodu tutulumu yoktu. Lenf nodu olan ve olmayan hastalar arasında GLUT-1, GLUT-3 ile HIF-1 α 'nın başlangıçtaki epidermal ve dermal ortalama ekspresyon skorları arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0,05$).

57 hastanın 44(%77,2)'ünün kan LDH sonuçlarına ulaşılabilmiş olup 12(%27,3) hastanın kan LDH düzeyleri yüksek, 32(%72,7) hastada ise normal LDH düzeyleri saptanmıştır. Tanı anındaki ve remisyonadaki doku kesitlerinde GLUT-1, GLUT-3'ün epidermal ve dermal ortalama boyanma skorları ile, kan LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (tüm $p > 0,05$). Kan LDH'ı yüksek hastalarda GLUT-3'ün epidermal boyanma skorlarında artış eğilimi izlenmekle birlikte bu farklılık anlamlı bulunmadı ($p = 0,053$). (Tablo 16)

Tablo 16. Kan LDH düzeylerine göre tanı zamanındaki doku kesitlerinde epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>LDH (normal)</i> Ort±SS	<i>LDH (yüksek)</i> Ort±SS	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1(ta)	109,2 ± 60,4	103,3 ± 53,6	0,967*
Dermal GLUT-1 (ta)	157,3 ± 51,6	154,6 ± 86,2	0,462*
Epidermal GLUT-3(ta)	169,4 ± 69,3	209,2 ± 76,7	0,053*
Dermal GLUT-3 (ta)	146,4 ± 49,8	161,7 ± 29,8	0,207*

*Mann-Whitney u test

57 hastanın 42(%73,7)'sinin kan beta-2 sonuçlarına ulaşılabilmiş olup 18(%42,9) hastanın kan beta-2 düzeyleri yüksek, 24 (%57,1) hastada ise kan beta-2 düzeyleri normal aralıkta saptanmıştır. Tanı anındaki ve remisyondaki doku kesitlerinde GLUT-1 ve GLUT-3'ün epidermal ve dermal ortalama boyanma skorları ile kan beta-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 17)

Tablo 17. Kan beta2-mikroglobulin düzeylerine göre tanı anındaki epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Beta2 (normal)</i> Ort±SS	<i>Beta2 (yüksek)</i> Ort±SS	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1(ta)	127,22 ± 54,94	101,46 ± 58,47	0,097*
Dermal GLUT-1 (rem)	147,50 ± 44,07	168,75 ± 71,98	0,378*
Epidermal GLUT-3(ta)	160,00 ± 62,50	187,50 ± 79,41	0,278*
Dermal GLUT-3 (rem)	146,11 ± 32,38	150,21 ± 56,19	0,919*

*Mann-Whitney u test

Diyabeti olan olgularda tanı anındaki epidermal GLUT-1 boyanma skoru, normoglisemik olgulara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,028); dermal GLUT-1 ile epidermal/dermal GLUT-3 skorlarında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 18)

Tablo 18. Diyabetes Mellitus tanılı hastalar ve normoglisemik hastaların tanı anındaki epidermal ve dermal GLUT-1 ve GLUT-3 boyanmasının karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Diyabetes Mellitus</i> Ort±SS n=4	<i>Normoglisemik</i> Ort±SS n=53	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1(ta)	210.00 ± 73.94	138.21 ± 58.47	0,028*
Dermal GLUT-1 (ta)	155.00 ± 33.17	149.91 ± 27.88	0,694*
Epidermal GLUT-3(ta)	240.00 ± 95.22	180.94 ± 72.30	0,209*
Dermal GLUT-3 (ta)	167.50 ± 72.74	149.81 ± 49.44	0,683*

*Mann-Whitney u test

CLiPi risk grupları (düşük, orta ve yüksek) arasında, GLUT-1 ve GLUT-3 için epidermal ve dermal immünohistokimyasal boyanma skorları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 19)

Tablo 19. CLIP-i risk skoruna göre tanı anındaki Epidermal ve Dermal GLUT-1, GLUT-3 Boyanma Düzeylerinin Karşılaştırılması

<i>İmmünohistokimyasal boyanma skoru</i>	<i>Düşük risk</i> Ort±SS n=29	<i>Orta risk</i> Ort±SS n=22	<i>Yüksek risk</i> Ort±SS n=6	<i>p</i>
Epidermal GLUT-1(ta)	83,21 ± 60,75	91,00 ± 59,91	101,54 ± 47,23	0,196*
Dermal GLUT-1 (ta)	156,17 ± 61,99	150,00 ± 52,37	143,08 ± 52,06	0,816*
Epidermal GLUT-3(ta)	162,86 ± 74,16	186,67 ± 70,92	180,35 ± 72,28	0,557*
Dermal GLUT-3 (ta)	151,00 ± 43,89	140,71 ± 46,82	155,00 ± 58,95	0,800*

*Kruskal-Wallis test

5. TARTIŞMA

Mikozis fungoides kutanöz T hücreli lenfomalar içerisinde en sık görülen alt tipi oluşturmakla birlikte toplum genelinde nadir görülen bir neoplazidir.

MF her iki cinsiyette de görülmekle birlikte, literatürde erkeklerde kadınlara kıyasla yaklaşık 1,4–1,9 kat daha yüksek bir insidansla seyrettiği bildirilmektedir [17, 59]. Agar ve ark. MF/SS tanılı 1.502 hastayı değerlendirdikleri kohortta erkek/kadın oranı 1,6 bulunurken, Talpur ve ark. MF tanılı hastaların erken ve ileri evre olarak uzun dönem sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada erken evre MF’te erkek kadın oranı 1’e yakın saptanmış, ileri evre MF olgularında bu oranın erkek cinsiyet lehine yükseldiği görülmüştür [138, 139]. Criscione ve ark.’nın yapmış olduğu retrospektif çalışmada ise yıllar içerisinde ise erkek/kadın hasta oranında düşüş izlenmiştir [140]. Çalışmamızda yalnızca erken evre MF hastaları değerlendirilmiş, tüm hastalar arasında erkek/kadın oranı yaklaşık 0,78 olarak saptanırken evre ilerledikçe hastalarda erkek/kadın oranının literatür ile uyumlu erkek lehine arttığı ve Evre-IIA’da bu oranın yaklaşık 2,1 olduğu görülmüştür.

MF, her yaş grubunda görülebilmekle birlikte tanı alan hastaların çoğu 50-60 yaş grubundaki erişkin hastalardır [59]. Gomez ve ark. tarafından yapılan 10 yıllık takip süresini içeren retrospektif çalışmada edilen erken evre MF olgularında ortanca tanı yaşı 53 olarak saptanırken, Maguire ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise erken evre MF’te ortanca tanı yaşı 58, Agar ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ortanca yaş 54 yıl olarak bildirilmiştir [139, 141, 142]. Çalışmamızda hastaların tanı yaşları 19 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 51,6; ortanca tanı yaşı ise 52 olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında ortalama tanı yaşında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızdaki yaş dağılımının nispeten daha düşük olmakla birlikte, bu durum toplum temelli farklılıklar, çalışmanın hasta popülasyonunun demografik özellikleri veya tanı konusundaki klinik farkındalık gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda hastaların CLIP-i risk skoru değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen 29 hasta (%50,9) düşük risk, 25 hasta (%38,6) orta risk, 6 hasta (%10,5) yüksek risk grubundaydı. Amorim ve ark. tarafından yapılan erken evre MF hastalarında prognostik analizinde CLIP-i skorunun performansını değerlendiren çalışmada 102 hastanın 43’ü(%42,2) düşük risk, 39’u(%38,2) orta risk ve 20’sinin(%19,6) yüksek risk grubunda olduğu, Polgarova ve ark. tarafından 118 hastayı içeren çalışmada 48 erken evre

MF hastasının 23'ü(%47,9) düşük risk, 17'si(%35,4) orta risk, 8'i(%16,7) yüksek risk grubunda olduğu bildirilmiştir [143, 144]. Çalışmamızda, hastaların CLIP-i prognostik risk sınıflandırmasının literatürde bildirilen çalışmaların genel dağılımıyla paralellik gösterdiği erken evredeki hastaların çoğunluğunun düşük ve orta risk grubunda olduğu görülmüştür.

MF tanılı hastalarda komorbiditeleri değerlendirmek amacıyla Kaul ve ark. tarafından 580 MF hastayı kapsayan retrospektif çalışmada en sık komorbidite 194(%33,4) hastada izlenen hipertansiyon olarak bildirilmiştir [145]. Kazan ve ark. tarafından çok merkezli çalışmada ise 728 MF tanılı hastada en sık görülen komorbidite 124 (%17,03) hastada izlenen hipertansiyon olmuştur [146]. Joshi ve ark.'nın MF ile ilişkili komorbiditeleri değerlendirdiği vaka-kontrol çalışmasında, hipertansiyonun hastaların %63,2'sinde görülerek en sık komorbidite olduğu bildirilmiştir [147]. Literatürdeki çalışmalarda hipertansiyonun MF hastalarında görülme sıklığı farklı oranlarda bildirilmiş olsa da hipertansiyon en sık komorbidite olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda da literatüre benzer olarak en sık görülen komorbidite, hipertansiyon olmuştur.

Çalışmamızda, normotansif grubun yaş ortalaması $47,5 \pm 12,95$ (n=40), hipertansiyonu olanların ise $62,59 \pm 9,35$ (n=17) olurken iki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunurken hipertansiyon alan hastanın 14'ü (%82,3) mevcut tanılarını, MF tanısı almadan önce aldığı görülmüştür. Literatürde MF ve hipertansiyon arasındaki olası ilişki üzerine çalışmalar sınırlıdır. Jahan-Tigh ve ark.'nın yaptığı hidroklorotiyazid (HCTZ) ve Kutanöz T-hücreli Lenfoma arasındaki olası ilişki değerlendirilmiş 1443 MF ve SS tanılı hastayı içeren vaka serisinde hastaların 815'inin (%56,5) hipertansiyon tanısına sahip olduğu görülmüştür. HCTZ kullanımının, Kutanöz T-hücreli Lenfoma tanısına sahip hastalar arasında yüksek olduğu, HCTZ'ye başladıktan sonra şiddetlenen MF olguları ile birlikte bazı hastalarda HCTZ'nin kesilmesinin MF'te klinik remisyon izlenmiş olup aynı hastalarda tekrar HCTZ tedavisine başlandıktan sonra MF tekrarlamış veya mevcut hastalıkta alevlenme olmuştur [148]. Guzik ve ark. tarafından fare modelleri üzerinde gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada, T lenfositlerinin hipertansiyonun gelişiminde ve hipertansiyona eşlik eden vasküler disfonksiyon ile oksidatif stresin oluşumunda merkezi bir role sahip olabileceği öne sürülmüştür [149]. Çalışmamızda MF tanılı hastalarda en sık komorbiditenin hipertansiyon olması ve hasta grupları arasında anlamlı yaş farkının saptanması, MF ile

hipertansiyon arasındaki olası hücrel ve immünolojik ilişkinin daha kapsamlı araştırılması gereken bir alan olduğunu düşündürmektedir.

MF her ne kadar klonal proliferasyon gösteren neoplastik T-hücrelerinden gelişen bir malignite olsa da son yıllardaki çalışmalar, hastalığın patogenezinde ve progresyonunda tümör mikroçevresinin önemli olduğu göstermektedir. Tümör mikroçevresi sadece malign T hücreleri tarafından değil, sitotoksik T hücreler, regülatuar T hücreler, dokudaki fibroblastların, tümör ilişkili makrofajların, dendritik hücrelerin de katıldığı kemokin, sitokin ve büyüme faktörleri bu mikroçevrenin gelişiminde etkili olmaktadır. Tümör mikroçevresindeki hücrelerin birbirleriyle ve neoplastik T hücreleriyle olan etkileşimleri tümör mikroçevresini etkileyebilmektedir[150].

Özellikle erken evre MF'te, hastalığın başlangıcında yüksek IL-2, IL-12 ve INF- γ ekspresyonu ile Th1 sitokin profilinin baskın olduğu, sitotoksik CD8 + T hücreleri ve NK hücrelerinin, malign T hücrelerine karşı sitotoksikite gösterebilerek güçlü anti-tümöral yanıt izlenebilmektedir. Ancak ileri evrelere geçildikçe hastalık evresi ile birlikte tümör mikroçevresinde de değişimler izlenmektedir. Th1 yerine Th2 hücrelerinin baskınlığı artmakta IL-2, IL-12 ve INF- γ ekspresyonları azalmakta, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 kaynaklı sitokin ekspresyonlarında artış görülmektedir. Bu değişim antitümöral immün yanıtın azalmasına ve bozulmasına neden olup hastalığın ileri evrelere progrese olmasına ve tedavilere yanıtızlıklara yol açabilmektedir [150, 151].

Gaydosik ve ark. tarafından yapılan ileri evre MF'te tümör mikroçevresinin ve hücre-hücre etkileşimlerinin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırılıp değerlendirildiği çalışmada T lenfositleri, miyeloid hücreler, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve B lenfositlerinin tümör mikroçevresinin oluşumunda rol aldığı, sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin derecede farklı hücrel kompozisyon ve gen ekspresyon profillerine sahip oldukları görülmüş bu durumun sonucu olarak daha önce olan sağlıklı mikroçevrenin; son derece heterojen, pro-inflamatuvar, immüsuprese, hipoksik ve metabolik olarak yeniden programlanmış bir mikroçevreye dönüştürdüğü izlenmiştir. Bu ortamda hücrelerde HIF-1 α yolaklarının belirgin biçimde yukarı regüle olduğu bu durumun, MF tümör mikroçevresinin hipoksik ve inflamasyon gibi stres koşulları altında HIF-1 α 'yı aktive ederek glikolitik metabolizmada immüsupresyon, anjiyogenez, hücre migrasyonu ve stromal yeniden şekillenme süreçlerine rol oynayarak, MF'de ilerleyici

evre geçişlerinde hipoksi/HIF-1 α ekseninin önemli bir patofizyolojik katkı sunabileceğini düşündürmektedir [152].

Larbi ve ark. tarafından yapılan çalışmada dokudaki HIF-1 α düzeylerinin T hücrelerinin farklılaşma, sitokin ve apoptoza yönelik davranışlarında değişikliklere rol açabileceğini göstermektedir [153]. Alcántara-Hernández ve ark. tarafından HIF-1 α ve MF ilişkisi üzerine yapılan çalışmada HIF-1 α 'nın artan ekspresyonunun doğrudan FoxP3 ifadesini azaltarak T-regulator hücrelerinin (T-reg) işlevselliğini azalttığı, bu sayede malign hücrelerin immün yanıtta kaçınmasına katkı sağladığı gösterilmektedir [130].

Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada tümör mikroçevresinin karakterize edilmesi ve malign lenfositlerle olan etkileşimleri, tümör mikroçevresinin oluşumuna katkıda bulunan bileşenlerini hedef alan hastalara yönelik daha kişiselleştirilebilir tedavilerin geliştirilmesinde önemli öngörüler sunabileceği üzerinde durulmaktadır [5].

Xu ve ark. tarafından yapılan çalışmada erken evre ve ileri evre MF hastalarının doku biyopsilerindeki HIF-1 α düzeyleri karşılaştırılmış, ileri evre MF hastalarında erken evre hastalara göre HIF-1 α ekspresyonunun 2-3 kat arttığı görülmüştür. Ayrıca çalışmada ileri evre MF'li hastalarda sistemik CHOP kemoterapisinin dokuda hipoksik bir ortam oluşturularak HIF-1 α düzeylerini artırdığı, bu durumun hastalığın regrese olmasını engellediği görülmüştür. MCHOP kemoterapisinin HIF-1 α inhibitörü ile kombine edilmesi halinde standart kemoterapiye göre anlamlı şekilde tümör volümünde azalma izlenmiştir. Aynı çalışmada HIF-1 α hücrel metabolizmada glikoliz yolundaki enzimlerin (GLUT-1, enolaz 1, pirüvat kinaz heksokinaz 2 ve glikoz-6-fosfat izomeraz) sentezini yukarı yönlü düzenleyerek hücrelerin hipoksik ortamda glikolitik yoldan enerji ihtiyaçlarını karşılamaya devam ettiği görülmüştür [154]. Çalışmamızdaki kısıtlılıklar nedeni ile HIF-1 α düzeyleri bakılamamıştır.

Ancey ve ark. tarafından yapılan çalışmada tümör mikroçevresindeki ve tümöral hücrelerdeki GLUT işlevleri birçok farklı malignite de ele alınmış, GLUT1 ve GLUT3'ün yukarı regülasyonunda sadece HIF-1 α 'nın değil tümör supresör genler, onkojenler / transkripsiyon faktörlerinin rol aldığı, ayrıca GLUT1 ve GLUT3 ekspresyonlarının yüksek olması, tedaviye direnç, agresif klinik seyir ve kötü sağkalım ile doğrudan ilişkili olduğu öne sürülmüştür. İn vivo deneylerde GLUT inhibitörlerinin kullanımının, tümör hücrelerinin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle gelecekte bu inhibitör bileşiklerinin, geleneksel kemoterapiler veya yeni immünoterapilerle kombine edilerek

kanserle mücadelede kullanılabilecek yeni ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği ayrıca, GLUT ailesinin kanserdeki rolünün yalnızca bir “glikoz taşıyıcısı” olmanın ötesinde onkojenik sinyal yollarının düzenlenmesi ve tümör mikroçevresinin modülasyonunda da etkili olabileceği öne sürülmüştür [155].

Xu ve ark. tarafından yapılan çalışmada Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma(DLBCL) tanılı hastalarda tümör mikroçevresindeki GLUT-3 ekspresyonu değerlendirilmiş, DLBCL hastalarında GLUT-3 ekspresyon seviyeleri ile klinik sonuçlar arasında bir korelasyon olduğunu görülmüş DLBCL hastalarında artan GLUT-3 ekspresyonu, kötü prognozla ilişkili bulmuşlardır. GLUT-3'ün DLBCL için potansiyel bir prognostik faktör olarak işlev görebileceğini ve için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini ileri sürmüşlerdir [156].

Çalışmamızda, erken evre MF hastalarında epidermotropizm gösteren lenfositlerde yoğun GLUT-3 ekspresyonu izlenmiş, bu ekspresyonun tedavi sonrası histopatolojik remisyona ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı ve dramatik bir şekilde azaldığı görülmüştür. Histopatolojik remisyona giren hastaların tamamında (%100) epidermal GLUT-3 skorlarının tedavi öncesi değerlere göre azaldığı görülmüştür ($p<0,001$). Histopatolojik remisyona sağlanan dokularda epidermal ve dermal GLUT-3 ekspresyonunun tanı anına kıyasla belirgin düzeyde azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, GLUT-3'ün tedavi yanıtının değerlendirilmesinde duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda dermal GLUT-3 ekspresyonunun değerlendirilmesinde ise, tedavi sonrası skorlarda anlamlı bir düşüş ($p<0,001$) sağlanmakla birlikte, epidermal düşüş kadar belirgin bir düşüş görülmemiştir. Hatta tedavi sonrası remisyona rağmen az sayıda hastada (%5,3-%11,1) dermal skorlarda artış veya benzer seviyelerde ekspresyon izlenmiştir. Bu durum, boyanma paternlerinde belirttiğimiz gibi, dermisteki makrofajların ve reaktif lenfositlerin de orta düzeyde GLUT-3 ekspresyonuna edebilmesiyle ilişkilendirilebilir. Tümör hücreleri elimine edilse dahi, doku onarımı ve inflamatuvar yanıtın devamlılığı nedeniyle dermisteki metabolik aktivitenin bir süre daha korunabileceği veya tedaviye bağlı reaktif değişikliklerin GLUT-3 pozitif makrofajları alanda tutabileceği ilişkili olabilir.

Shim ve ark. tarafından yapılan DLBCL ve diğer B-hücreli Hodgkin dışı lenfoma hastasının olduğu çalışmada ise GLUT-1, GLUT-3 ve Heksokinaz-II (HK-II)

ekspresyonları ve immünohistokimyasal ve FDG-PET yoluyla değerlendirilmiş, DLBCL ve DLBCL olmayan malign B-hücrelerde GLUT-1 ekspresyonu izlenmezken, GLUT-3 ekspresyonu ise anlamlı seviyede ekspresyonu izlenmiştir. HK-II ise DLBCL hastalarındaki malign B hücrelerinde anlamlı ekspresyona sahip olmakla, DLBCL olmayan B-hücreli lenfoma hastalarında anlamlı ekspresyon izlenmemiştir [157].

Custodio ve ark. tarafından yapılan çalışmada GLUT-1 ve GLUT-3 yapısal ve fonksiyonel karşılaştırılmış GLUT-3'ün, GLUT-1'e göre daha yüksek glikoz afinitesine ve daha yüksek glikoz taşıma hızına sahip olduğu görülmüştür [158].

Carvalho. ve ark. tarafından yapılan çalışmada farklı hücrelerden gelişen malign tümörlerde GLUT-1 ekspresyon paternleri değerlendirilmiş sarkomlar, lenfomalar, melanomlar ve hepatoblastomlarda GLUT-1 ekspresyonunun izlenmezken adenokarsinomlarda sitoplazmik ve membranöz, skuamöz hücreli karsinomlarda ise belirgin membranöz GLUT-1 ekspresyonu izlenmiştir. Bu sonuçların GLUT-1 ekspresyonunun tümör tipine ve histolojik alt tipe bağlı olarak belirgin heterojenite gösterebilmesi olarak değerlendirmişlerdir [159].

Çalışmamızda GLUT-1 ekspresyon profili incelendiğinde, kesitlerde epidermiste epidermotropizm gösteren lenfositlerde GLUT-1 boyanması izlenmezken; keratinositlerde orta seviyede boyanma izlenmiştir. Ancak çalışmamızın dikkat çekici immünohistopatolojik bulgulardan birisi; tümör hücreleri ile keratinositler arasındaki metabolik etkileşimi yansıtan boyanma paternidir. Tanı anındaki kesitlerde, özellikle neoplastik lenfositlerin infiltre ettiği rete uçlarındaki keratinositlerde belirgin bir GLUT-1 kaybı izlenirken, tümör infiltrasyonunun olmadığı dermal papilla komşuluğundaki keratinositlerde ekspresyonun korunduğu saptanmıştır. Daha da önemlisi, tedavi sonrası histopatolojik remisyon sağlandığında, rete uçlarındaki bu GLUT-1 kaybının düzeldiği ve ekspresyonun tekrar normale döndüğü gözlenmiştir. Bu bulgu ve histopatolojik remisyon sonrasında epidermal GLUT-1 skorlarında, GLUT-3'ün aksine anlamlı azalma saptanmaması, epidermal GLUT-1 ekspresyonunun, neoplastik olmayan hücrelerde fizyolojik glikoz taşınmasından sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Dermal GLUT-1 değerlendirilmesinde ekspresyonunun özellikle endotelial hücreler ve fibroblastlarda boyanma izlenmekte, bu durum epidermistekine benzer olarak dokunun yapısal glikoz ihtiyacını yansıttığını düşündürmektedir. Evreler arasında ($p=0,415$) ve tanı anında ve histopatolojik remisyonadaki doku kesitlerinde dermal GLUT-

1 skorlarında anlamlı fark bulunmaması, dermal stromadaki GLUT-1 aracılı glikoz kullanımının neoplastik süreçten tümör yükünden nispeten bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde MF için prognostik faktörleri araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle yükselmiş serum beta-2-mikroglobulin ve LDH düzeylerinin MF için prognozu olumsuz yönde etkileyen bağımsız prognostik faktörler olduğunu gösteren çalışmalar yer almaktadır [87, 160, 161]. Çalışmamızda doku düzeyindeki metabolik belirteçlerin (GLUT-1, GLUT-3, HIF-1 α), sistemik tümör yükünü ve prognozu yansıtan serum belirteçleri (LDH ve beta-2-mikroglobulin) ile ilişkisi de irdelenmiştir. Serum LDH düzeyi yüksek olan hasta grubunda, epidermal GLUT-3 skorlarının, LDH düzeyi normal olan gruba kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiş; ancak bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır. (sırasıyla $p=0,053$, $0,066$). Shim ve ark. tarafından yapılan çalışmada DLBCL hastalarında GLUT-3 aşırı ekspresyonunun yüksek serum LDH düzeyleri ile güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir [157]. Çalışmamızda ise anlamlılık sınırına yakın seyretmesi erken evre MF'de de benzer bir biyolojik mekanizmanın işliyor olabileceğini, GLUT-3'ün epidermisteki ekspresyonunun sistemik LDH artışına yansıma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. İstatistiksel olarak kesin anlamlılığa ulaşamaması, çalışmamızdaki hasta grubunun ağırlıklı olarak erken evre olgularından oluşması ve bu evrede sistemik LDH yüksekliğinin agresif lenfomalar kadar sık görülmemesi ile açıklanabilir. Daha geniş vaka serileriyle bu ilişkinin anlaşılması ulaşması muhtemeldir.

Diğer bir belirteç olan kan beta-2-mikroglobulin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ise GLUT-1, GLUT-3'ün epidermal ve dermal immün boyanma skorlarının ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışma grubumuzun deriye sınırlı erken evre hastalardan oluşması nedeniyle, dokudaki lokal metabolik aktivitenin beta-2-mikroglobulin düzeylerine yansımalarının sınırlı kalmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklar

Çalışmanın retrospektif olması sebebiyle, hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar verilerine ulaşım, immünohistokimyasal değerlendirmenin dijital görüntüleme analizi yerine semikantitatif görsel yöntemle yapılmış olması, HIF-1 α antikoru ile yapılan immün boyanmaların değerlendirmeye esas teşkil edecek yeterlilikte

ve spesifisitede yapılamaması, , Mikozis Fungoides'in nadir görülen bir malignite olması nedeniyle çalışma, tek bir merkeze başvuran kısıtlı sayıda (n=57) hasta ile yürütülmesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bulguların genellenebilirliği açısından daha ileri çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız, erken evre MF hastalarında tedavi öncesi ve histopatolojik remisyon dönemindeki tümör mikroçevresinde GLUT-1 ve GLUT-3 ekspresyon düzeylerini immünohistokimyasal olarak değerlendiren bildiğimiz kadarıyla literatürdeki ilk çalışmadır. Tanı anındaki biyopsilerde, epidermotropizmin izlendiği alanlara komşu rete uçlarında saptanan ve remisyonla birlikte gerileyen fokal GLUT-1 kaybı ile tedavi sonrasında epidermal ve dermal GLUT-3 ortalama boyanma skorlarındaki belirgin azalma, GLUT-1 ve GLUT-3'ün MF patogenezinde etkili bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bulgular, tümör hücrelerinin hipoksik mikroçevreye uyum mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabileceği gibi, gelecekte özellikle GLUT-3 inhibisyonunu hedefleyen tedavi stratejilerinin MF tedavisine lumlu yönde katkı sağlayabileceği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamız erken evre MF tanılı hastaların tanı anında ve ilk histopatolojik remisyonadaki biyopsi örneklerinde tümör mikroçevresindeki GLUT-1, GLUT-3 ekspresyon düzeylerini immünohistokimyasal olarak değerlendiren literatürde bilinen ilk çalışmadır.

2- Çalışmaya dahil edilen 57 erken evre MF hastasının %47,37'si Evre-IA, %19,30'u Evre-IB ve %33,33'ü Evre-IIA evresindeydi. Tüm hastaların ortalama tanı yaşı $52,0 \pm 13,8$ yıl olup evrelere göre yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,894$).

3- CLIPi prognostik risk grupları evrelere göre değerlendirildiğinde, Klinik evreler (IA, IB, IIA) ile CLIPi prognostik risk grupları arasındaki dağılımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

4- Çalışma kapsamındaki en sık izlenen eşlik eden hastalık, 17 hastada (%29,8) tespit edilen esansiyel hipertansiyon olmuştur. Hipertansiyonu takiben en sık görülen diğer komorbiditeler; 9 hastada (%15,8) yaygın anksiyete bozukluğu ve 8 hastada (%14,0) aterosklerotik kalp hastalığı olarak sıralanmıştır.

5- Klinik evre arttıkça komorbidite sıklığında sınıra yakın bir artış eğilimi gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,145$).

6- Tüm evrelerde tanı anındaki ve ilk histopatolojik remisyon sağlanan biyopsilerdeki epidermal ve dermal GLUT-1 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

7- Tanı anı ve histopatolojik remisyon dönemine ait biyopsilerde GLUT-1'in boyanma paterninde belirgin farklılık izlenmiştir. Özellikle tanı anındaki biyopsilerde epidermotropizmin izlendiği alanlara komşu rete uçlarında fokal GLUT-1 kaybı saptanması ve histopatolojik remisyon dönemindeki doku kesitlerinde rete uçlarındaki GLUT-1 boyanmasının yeniden izlenmesi, dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

8- Tüm evrelerde tanı anındaki ve ilk histopatolojik remisyon sağlanan biyopsilerdeki epidermal ve dermal GLUT-3 ortalama boyanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir.

9- Doku hipoksisi ve glikolitik yolağı değerlendirmek amacıyla çalışmaya eklenen HIF-1 α 'da, retrospektif süreçlere bağlı antijenik kayıplar nedeniyle olguların %78,9'unda boyanma izlenmedi. Tanı ve remisyon biyopsilerinde saptanan kısıtlı boyanma oranlarının örneklem temsil gücünün düşük olması ve yanıtıcı sonuç riski taşıması nedeniyle, HIF-1 α bulguları istatistiksel analiz ve evreler arası karşılaştırma kapsamı dışında tutuldu.

7. KAYNAKÇA

1. Hodak, E. and I. Amitay-Laish, *Mycosis fungoides: A great imitator*. Clin Dermatol, 2019. **37**(3): p. 255-267.
2. Zinzani, P.L., A.J. Ferreri, and L. Cerroni, *Mycosis fungoides*. Crit Rev Oncol Hematol, 2008. **65**(2): p. 172-82.
3. Willemze, R., et al., *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood, 2005. **105**(10): p. 3768-85.
4. Wilcox, R.A., *Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2016. **91**(1): p. 151-65.
5. Liu, Z., et al., *The Role of Tumor Microenvironment in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome*. Ann Dermatol, 2021. **33**(6): p. 487-496.
6. Shi, L.Z., et al., *HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells*. J Exp Med, 2011. **208**(7): p. 1367-76.
7. Alaggio, R., et al., *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia, 2022. **36**(7): p. 1720-1748.
8. Jamil, A. and S.K.R. Mukkamalla, *Lymphoma*, in StatPearls. 2025, StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

9. Heckendorn, E. and A. Auerbach, *Pathology of Extranodal Lymphoma*. Radiol Clin North Am, 2016. **54**(4): p. 639-48.
10. Pai, A., et al., *A Study of Clinical Profile of Primary Extranodal Lymphomas in a Tertiary Care Institute in South India*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017. **38**(3): p. 251-255.
11. Willemze, R., et al., *The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas*. Blood, 2019. **133**(16): p. 1703-1714.
12. Willemze, R., et al., *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**(1): p. 354-71.
13. Johnson, N.A., et al., *P068 A history of mycosis fungoides: from Alibert to mogamulizumab*. British Journal of Dermatology, 2024. **191**(Supplement_1): p. i46-i46.
14. Lutzner, M.A. and H.W. Jordan, *The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome*. Blood, 1968. **31**(6): p. 719-26.
15. Lutzner, M., et al., *Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders*. Ann Intern Med, 1975. **83**(4): p. 534-52.
16. Teras, L.R., et al., *2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(6): p. 443-459.
17. Kaufman, A.E., et al., *Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(10): p. 2288-2294.
18. Ferenczi, K. and H.S. Makkar, *Cutaneous lymphoma: Kids are not just little people*. Clin Dermatol, 2016. **34**(6): p. 749-759.
19. Talpur, R., et al., *Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(18): p. 5051-60.
20. Storz, M., et al., *Coexpression of CD40 and CD40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides)*. Cancer Res, 2001. **61**(2): p. 452-4.

21. Jawed, S.I., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(2): p. 205.e1-16; quiz 221-2.
22. Brazzelli, V., et al., *Immunogenetic factors in mycosis fungoides: can the HLA system influence the susceptibility and prognosis of the disease? Long-term follow-up study of 46 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(12): p. 1732-7.
23. Hodak, E., et al., *Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients*. Br J Dermatol, 2001. **145**(6): p. 974-80.
24. Hwang, S.T., et al., *Mycosis fungoides and Sézary syndrome*. Lancet, 2008. **371**(9616): p. 945-57.
25. Mirvish, E.D., R.G. Pomerantz, and L.J. Geskin, *Infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(2): p. 423-31.
26. Fujii, K., *Pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma: Involvement of Staphylococcus aureus*. J Dermatol, 2022. **49**(2): p. 202-209.
27. Burns, M.K. and K.D. Cooper, *Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(3): p. 394-9.
28. Prillinger, K.E., et al., *Two faces of gamma-delta mycosis fungoides: before and after renal transplantation*. BMJ Case Rep, 2017. **2017**.
29. Rodríguez-Gil, Y., et al., *Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases*. Am J Dermatopathol, 2008. **30**(2): p. 150-5.
30. Morales-Suárez-Varela, M.M., et al., *Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study*. J Occup Environ Med, 2004. **46**(3): p. 205-11.
31. Morales-Suárez-Varela, M.M., et al., *Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe)*. Cancer Causes Control, 2005. **16**(10): p. 1253-9.
32. Miyagaki, T., *Diagnosis of Early Mycosis Fungoides*. Diagnostics (Basel), 2021. **11**(9).
33. Campbell, J.J., et al., *Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors*. Blood, 2010. **116**(5): p. 767-71.
34. Nwade, N.C., et al., *Immunopathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma in skin of color patients part 2: Sézary syndrome*. Clinical Immunology Communications, 2023. **4**: p. 30-34.
35. Beyer, M., et al., *Pathogenesis of Mycosis fungoides*. J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9**(8): p. 594-8.
36. Litvinov, I.V., et al., *Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines*. Cell Cycle, 2014. **13**(18): p. 2975-82.
37. Durgin, J.S., et al., *The immunopathogenesis and immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma: Pathways and targets for immune restoration and tumor eradication*. J Am Acad Dermatol, 2021. **84**(3): p. 587-595.
38. Giordano, A. and L. Pagano, *The Treatment of Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: a Hematologist's Point of View*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2022. **14**(1): p. e2022029.
39. Ahn, C.S., A.L. A, and O.P. Sangüeza, *Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants*. Am J Dermatopathol, 2014. **36**(12): p. 933-48; quiz 949-51.
40. Harvey, N.T., D.V. Spagnolo, and B.A. Wood, *'Could it be mycosis fungoides?': an approach to diagnosing patch stage mycosis fungoides*. Journal of Hematopathology, 2015. **8**(4): p. 209-223.

41. Yamashita, T., et al., *Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update*. An Bras Dermatol, 2012. **87**(6): p. 817-28; quiz 829-30.
42. Allen, P.B., et al., *Staging lymph nodes and blood at diagnosis in mycosis fungoides identifies patients at increased risk of progression to advanced stage: A retrospective cohort study*. Cancer, 2023. **129**(4): p. 541-550.
43. Gülseren, D., *Histopathological Diagnosis of Mycosis Fungoides*. Turk J Dermatol, 2025. **19**(1): p. 27-35.
44. Tebeică, T., et al., *Practical Aspects Regarding the Histopathological Diagnosis of Early Mycosis Fungoides*. Rom J Intern Med, 2016. **54**(1): p. 3-10.
45. Roenneberg, S., et al., *Histology-based classifier to distinguish early mycosis fungoides from atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023. **37**(11): p. 2284-2292.
46. Kazakov, D.V., G. Burg, and W. Kempf, *Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(4): p. 397-415.
47. Pulitzer, M., et al., *Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors*. Pathology, 2014. **46**(7): p. 610-6.
48. Muñoz-González, H., A.M. Molina-Ruiz, and L. Requena, *Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides*. Actas Dermosifiliogr, 2017. **108**(3): p. 192-208.
49. Melchers, S., et al., *The fifth edition of the WHO-Classification - what is new for cutaneous lymphomas?* J Dtsch Dermatol Ges, 2024. **22**(9): p. 1254-1265.
50. Mitteldorf, C., et al., *Folliculotropic mycosis fungoides*. J Dtsch Dermatol Ges, 2018. **16**(5): p. 543-557.
51. Kalay Yildizhan, I., et al., *Folliculotropic mycosis fungoides: Clinical characteristics, treatments, and long-term outcomes of 53 patients in a tertiary hospital*. Dermatol Ther, 2020. **33**(4): p. e13585.
52. van Santen, S., et al., *Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(9): p. 992-1000.
53. Bakr, F., et al., *Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin: A Single Entity With Distinct Clinical Phenotypes*. Am J Dermatopathol, 2024. **46**(1): p. 14-20.
54. Haghighi, B., et al., *Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study*. Mod Pathol, 2000. **13**(5): p. 502-10.
55. Willemze, R., *Primary cutaneous lymphoma: the 2018 update of the WHO-EORTC classification*. Presse Med, 2022. **51**(1): p. 104126.
56. Rodney, I.J., et al., *Hypopigmented mycosis fungoides: a retrospective clinicohistopathologic study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(5): p. 808-814.
57. Martínez Villarreal, A., et al., *Hypopigmented Mycosis Fungoides: Loss of Pigmentation Reflects Antitumor Immune Response in Young Patients*. Cancers (Basel), 2020. **12**(8).
58. Furlan, F.C., et al., *Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: a study of 18 patients*. J Cutan Pathol, 2014. **41**(2): p. 101-7.
59. Miyashiro, D. and J.A. Sanches, *Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management*. Front Oncol, 2023. **13**: p. 1141108.
60. Martinez, X.U., et al., *Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome*. Best Pract Res Clin Haematol, 2019. **32**(3): p. 239-252.
61. Hodak, E., et al., *Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(3): p. 368-74.

62. Riyaz, N., et al., *Pigmented purpuric dermatosis or mycosis fungoides: A diagnostic dilemma*. Indian Dermatol Online J, 2016. **7**(3): p. 183-5.
63. Aryal, S., et al., *Mimicry unveiled: The challenging diagnosis of pigmented purpura-like mycosis fungoides initially misdiagnosed as pigmented purpura*. Clin Case Rep, 2024. **12**(5): p. e8847.
64. Farley-Loftus, R., R. Mandal, and J.A. Latkowski, *Poikilodermatous mycosis fungoides*. Dermatol Online J, 2010. **16**(11): p. 8.
65. Syrnioti, A., et al., *FOXP3+ Atypical Cells in Poikilodermatous Mycosis Fungoides*. Acta Derm Venereol, 2022. **102**: p. adv00701.
66. Mataix, J., et al., *Poikilodermatous mycosis fungoides*. Int J Dermatol, 2007. **46**(9): p. 950-1.
67. Pousa, C.M., et al., *Granulomatous mycosis fungoides--a diagnostic challenge*. An Bras Dermatol, 2015. **90**(4): p. 554-6.
68. Kogut, M., et al., *Granulomatous mycosis fungoides, a rare subtype of cutaneous T-cell lymphoma*. JAAD Case Rep, 2015. **1**(5): p. 298-302.
69. Doughty, H., et al., *Adnexotropic and granulomatous mycosis fungoides following TNF- α inhibitor treatment*. J Cutan Pathol, 2023. **50**(7): p. 611-616.
70. Kempf, W., et al., *Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Arch Dermatol, 2008. **144**(12): p. 1609-17.
71. Bowman, P.H., D.J. Hogan, and I.D. Sanusi, *Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(6): p. 934-9.
72. Xu, S., et al., *A case of bullous lesions in cutaneous T-cell lymphoma*. JAAD Case Rep, 2023. **35**: p. 90-93.
73. Beiser, I., et al., *Mycosis Fungoides Palmaris et Plantaris on the Plantar Aspect of the Foot: A Case Report*. Am J Case Rep, 2020. **21**: p. e923361.
74. Kodama, K., et al., *Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(4): p. 694-8.
75. El Shabrawi-Caeten, L., H. Kerl, and L. Cerroni, *Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C*. Arch Dermatol, 2004. **140**(4): p. 441-7.
76. Magro, C., et al., *Pityriasis lichenoides: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder*. Hum Pathol, 2002. **33**(8): p. 788-95.
77. Jang, M.S., et al., *Pityriasis Lichenoides-like Mycosis Fungoides: Clinical and Histologic Features and Response to Phototherapy*. Ann Dermatol, 2016. **28**(5): p. 540-547.
78. Pulitzer, M.P., P. Horna, and J. Almeida, *Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping*. Cytometry B Clin Cytom, 2021. **100**(2): p. 132-138.
79. Wain, E.M., et al., *Mycosis fungoides with a CD56+ immunophenotype*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(1): p. 158-63.
80. Novelli, M., et al., *Flow cytometry immunophenotyping in mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(3): p. 533-4.
81. Sufficool, K.E., et al., *T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2015. **73**(2): p. 228-36.e2.
82. Pimpinelli, N., et al., *Defining early mycosis fungoides*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(6): p. 1053-63.
83. Olsen, E., et al., *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**(6): p. 1713-22.
84. Scarisbrick, J.J., *Survival in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: How Can We Predict Outcome?* *J Invest Dermatol*, 2020. **140**(2): p. 281-283.
 85. Benton, E.C., et al., *A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome.* *Eur J Cancer*, 2013. **49**(13): p. 2859-68.
 86. Farabi, B., et al., *Updated review on prognostic factors in mycosis fungoides and new skin lymphoma trials.* *J Cosmet Dermatol*, 2022. **21**(7): p. 2742-2748.
 87. Bahali, A.G., et al., *Prognostic factors of patients with mycosis fungoides.* *Postepy Dermatol Alergol*, 2020. **37**(5): p. 796-799.
 88. Schmitt, C., A. Marie-Cardine, and A. Bensussan, *Therapeutic Antibodies to KIR3DL2 and Other Target Antigens on Cutaneous T-Cell Lymphomas.* *Front Immunol*, 2017. **8**: p. 1010.
 89. Jawed, S.I., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions.* *J Am Acad Dermatol*, 2014. **70**(2): p. 223.e1-17; quiz 240-2.
 90. Mourad, A. and R. Gniadecki, *Overall Survival in Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *J Invest Dermatol*, 2020. **140**(2): p. 495-497.e5.
 91. Quaglino, P., et al., *Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPi) study.* *Br J Dermatol*, 2021. **184**(4): p. 722-730.
 92. Berthelot, C., A. Rivera, and M. Duvic, *Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review.* *J Drugs Dermatol*, 2008. **7**(7): p. 655-66.
 93. Zackheim, H.S., *Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids.* *Dermatol Ther*, 2003. **16**(4): p. 283-7.
 94. Breneman, D., et al., *Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma.* *Arch Dermatol*, 2002. **138**(3): p. 325-32.
 95. Çerman, A.A., et al., *Comparison of the efficacy of treatment with clobetasol propionate or bexarotene in early-stage mycosis fungoides.* *An Bras Dermatol*, 2025. **100**(2): p. 237-242.
 96. Sanli, H., et al., *Complete remission with bexarotene gel in unilesional folliculotropic mycosis fungoides located on the scalp.* *Dermatol Ther*, 2022. **35**(4): p. e15343.
 97. Latzka, J., et al., *EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023.* *Eur J Cancer*, 2023. **195**: p. 113343.
 98. Graier, T., et al., *Quality of Life, Anxiety, and Depression in Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides and the Effect of Oral Psoralen Plus UV-A (PUVA) Photochemotherapy on it.* *Front Med (Lausanne)*, 2020. **7**: p. 330.
 99. Nikolaou, V., et al., *Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis.* *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018. **34**(5): p. 307-313.
 100. Humme, D., et al., *Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides.* *Cancer Treat Rev*, 2014. **40**(8): p. 927-33.
 101. Ponte, P., V. Serrão, and M. Apetato, *Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010. **24**(6): p. 716-21.
 102. Guenova, E., et al., *Mechanism of action of chlormethine gel in mycosis fungoides.* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023. **37**(9): p. 1739-1748.

103. Song, A., et al., *A prospective cohort study of condensed low-dose total skin electron beam therapy for mycosis fungoides: Reduction of disease burden and improvement in quality of life.* J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(1): p. 78-85.
104. Georgakopoulos, I., et al., *Clinical application of Total Skin Electron Beam (TSEB) therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas. The evolving role of low dose (12 Gy) treatment schedule.* Clin Transl Radiat Oncol, 2019. **15**: p. 26-30.
105. Wang, P., et al., *Single-Fraction Radiation Therapy for Localized Cutaneous T-Cell Lymphoma.* Pract Radiat Oncol, 2023. **13**(4): p. 346-350.
106. Ortiz-Romero, P.L., et al., *Activity and safety of topical pimecrolimus in patients with early stage mycosis fungoides (PimTo-MF): a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Lancet Haematol, 2022. **9**(6): p. e425-e433.
107. Mehta-Shah, N., et al., *NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020.* J Natl Compr Canc Netw, 2020. **18**(5): p. 522-536.
108. Khalil, S., et al., *Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects.* J Dermatolog Treat, 2017. **28**(8): p. 684-696.
109. Nikolaou, V., et al., *Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicentre study.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(11): p. 2534-2540.
110. Gosmann, J., et al., *Use of Pegylated Interferon Alpha-2a in Cutaneous T-cell Lymphoma: A Retrospective Case Collection.* Acta Derm Venereol, 2023. **103**: p. adv10306.
111. Thomas, A., B.A. Teicher, and R. Hassan, *Antibody-drug conjugates for cancer therapy.* Lancet Oncol, 2016. **17**(6): p. e254-e262.
112. Prince, H.M., et al., *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* Lancet, 2017. **390**(10094): p. 555-566.
113. Newland, A.M., et al., *Brentuximab vedotin: a CD30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate.* Pharmacotherapy, 2013. **33**(1): p. 93-104.
114. Hirotsu, K.E., et al., *Clinical Characterization of Mogamulizumab-Associated Rash During Treatment of Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome.* JAMA Dermatol, 2021. **157**(6): p. 700-707.
115. Kim, H.J. and S.C. Bae, *Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs.* Am J Transl Res, 2011. **3**(2): p. 166-79.
116. Alenezi, F., et al., *Benefit/risk Ratio of Low-dose Methotrexate in Cutaneous Lesions of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome.* Acta Derm Venereol, 2021. **101**(2): p. adv00384.
117. Nikolaou, V., et al., *Effectiveness and safety of methotrexate in the treatment of mycosis fungoides: Real-world data from a multicentre study.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024.
118. Hughes, C.F., et al., *Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy.* Blood, 2015. **125**(1): p. 71-81.
119. Xiao, Y. and D. Yu, *Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer.* Pharmacol Ther, 2021. **221**: p. 107753.
120. de Visser, K.E. and J.A. Joyce, *The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth.* Cancer Cell, 2023. **41**(3): p. 374-403.
121. Anderson, N.M. and M.C. Simon, *The tumor microenvironment.* Curr Biol, 2020. **30**(16): p. R921-r925.
122. Basheeruddin, M. and S. Qausain, *Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1 α) and Cancer: Mechanisms of Tumor Hypoxia and Therapeutic Targeting.* Cureus, 2024. **16**(10): p. e70700.

123. Zhao, Y., et al., *HIF-1 α signaling: Essential roles in tumorigenesis and implications in targeted therapies*. *Genes Dis*, 2024. **11**(1): p. 234-251.
124. Liu, L., et al., *Hypoxia-inducible factor-1 alpha contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer*. *Cancer Sci*, 2008. **99**(1): p. 121-8.
125. Iijima, M., et al., *Development of single nanometer-sized ultrafine oxygen bubbles to overcome the hypoxia-induced resistance to radiation therapy via the suppression of hypoxia-inducible factor-1 α* . *Int J Oncol*, 2018. **52**(3): p. 679-686.
126. Jia, X., et al., *Basal and therapy-driven hypoxia-inducible factor-1 α confers resistance to endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer*. *Oncotarget*, 2015. **6**(11): p. 8648-62.
127. Bui, B.P., et al., *Hypoxia-Inducible Factor-1: A Novel Therapeutic Target for the Management of Cancer, Drug Resistance, and Cancer-Related Pain*. *Cancers (Basel)*, 2022. **14**(24).
128. Peng, W., et al., *Glucose transporter 3 in neuronal glucose metabolism: Health and diseases*. *Metabolism*, 2021. **123**: p. 154869.
129. Vannucci, S.J., L.B. Seaman, and R.C. Vannucci, *Effects of hypoxia-ischemia on GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in immature rat brain*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996. **16**(1): p. 77-81.
130. Alcántara-Hernández, M., et al., *Overexpression of hypoxia-inducible factor 1 alpha impacts FoxP3 levels in mycosis fungoides--cutaneous T-cell lymphoma: clinical implications*. *Int J Cancer*, 2014. **134**(9): p. 2136-45.
131. Liberti, M.V. and J.W. Locasale, *The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?* *Trends Biochem Sci*, 2016. **41**(3): p. 211-218.
132. Kierans, S.J. and C.T. Taylor, *Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology*. *J Physiol*, 2021. **599**(1): p. 23-37.
133. Sadlecki, P., et al., *The role of Hypoxia-inducible factor-1 α , glucose transporter-1, (GLUT-1) and carbon anhydrase IX in endometrial cancer patients*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 616850.
134. Pang, Y., et al., *Inhibition of abnormally activated HIF-1 α -GLUT1/3-glycolysis pathway enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma to 5-caffeoylquinic acid and its derivatives*. *Eur J Pharmacol*, 2022. **920**: p. 174844.
135. Wang, J., et al., *Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. *Oncotarget*, 2017. **8**(10): p. 16875-16886.
136. Khandani, A.H., et al., *Glut1 and Glut3 expression in lymphoma and their association with tumor intensity on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. *Nucl Med Commun*, 2009. **30**(8): p. 594-601.
137. Evens, A.M., et al., *Hypoxia-inducible factor-1 {alpha} expression predicts superior survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(6): p. 1017-24.
138. Talpur, R., et al., *Retrospective Analysis of Prognostic Factors in 187 Cases of Transformed Mycosis Fungoides*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016. **16**(1): p. 49-56.
139. Agar, N.S., et al., *Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(31): p. 4730-9.
140. Criscione, V.D. and M.A. Weinstock, *Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002*. *Arch Dermatol*, 2007. **143**(7): p. 854-9.
141. Ariza Gómez, S.A., et al., *Risk of progression of early-stage mycosis fungoides, 10-year experience*. *An Bras Dermatol*, 2024. **99**(3): p. 407-413.

142. Maguire, A., et al., *Early-stage Mycosis Fungoides: Epidemiology and Prognosis*. Acta Derm Venereol, 2020. **100**(1): p. adv00013.
143. Amorim, G.M., et al., *Evaluation of the Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index in patients with early stage mycosis fungoides*. An Bras Dermatol, 2018. **93**(5): p. 680-685.
144. Polgárová, K., et al., *Retrospective Analysis of 118 Patients With Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Single-Center Experience*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 884091.
145. Kaul, S., et al., *Comorbidities in Mycosis Fungoides and Racial Differences in Co-Existent Lymphomatoid Papulosis: A Cross-Sectional Study of 580 Patients in an Urban Tertiary Care Center*. Medicines (Basel), 2019. **7**(1).
146. Kazan, D., et al., *Evaluation of demographic and clinical characteristics of 728 patients with mycosis fungoides and their relationship with systemic comorbidities: multicenter, registry-based (MF-TR) study from Türkiye*. Ital J Dermatol Venerol, 2024. **159**(5): p. 484-488.
147. Joshi, T.P., et al., *Comorbidities associated with mycosis fungoides: A case-control study in the All of Us database*. J Am Acad Dermatol, 2023. **88**(3): p. 686-688.
148. Jahan-Tigh, R.R., et al., *Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series*. Cancer, 2013. **119**(4): p. 825-31.
149. Guzik, T.J., et al., *Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction*. J Exp Med, 2007. **204**(10): p. 2449-60.
150. Rubio Gonzalez, B., et al., *Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sézary syndrome*. Curr Opin Oncol, 2016. **28**(1): p. 88-96.
151. Krejsgaard, T., et al., *Regulatory T cells and immunodeficiency in mycosis fungoides and Sézary syndrome*. Leukemia, 2012. **26**(3): p. 424-32.
152. Gaydosik, A.M., et al., *The mycosis fungoides cutaneous microenvironment shapes dysfunctional cell trafficking, antitumor immunity, matrix interactions, and angiogenesis*. JCI Insight, 2023. **8**(19).
153. Larbi, A., et al., *Induction of HIF-1alpha and the glycolytic pathway alters apoptotic and differentiation profiles of activated human T cells*. J Leukoc Biol, 2010. **87**(2): p. 265-73.
154. Wang, B., et al., *Systemic chemotherapy promotes HIF-1 α -mediated glycolysis and IL-17F pathways in cutaneous T-cell lymphoma*. Exp Dermatol, 2020. **29**(10): p. 987-992.
155. Ancy, P.B., C. Contat, and E. Meylan, *Glucose transporters in cancer - from tumor cells to the tumor microenvironment*. Febs j, 2018. **285**(16): p. 2926-2943.
156. Xu, Y., et al., *Expression and Prognostic Value of Glucose Transporter 3 in Diffuse Large B Cell Lymphoma*. Onco Targets Ther, 2022. **15**: p. 181-191.
157. Shim, H.K., et al., *Expressions of glucose transporter Types 1 and 3 and hexokinase-II in diffuse large B-cell lymphoma and other B-cell non-Hodgkin's lymphomas*. Nucl Med Biol, 2009. **36**(2): p. 191-7.
158. Custódio, T.F., et al., *Structural comparison of GLUT1 to GLUT3 reveal transport regulation mechanism in sugar porter family*. Life Sci Alliance, 2021. **4**(4).
159. Carvalho, K.C., et al., *GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(6): p. 965-72.
160. Alberti-Violetti, S., et al., *Advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: survival and response to treatment*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015. **15**(6): p. e105-12.
161. Diamandidou, E., et al., *Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(6 Pt 1): p. 914-24.