

T.C  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MİKOZİS FUNGOİDESTE İMMUNHİSTOKİMYASAL CADM1 VE TİAM1  
EKSPRESYONLARININ TANISAL DEĞERİ VE HİSTOPATOLOJİK  
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

DR. HAVVA NUR ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ  
KONYA - 2025



**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİKOZİS FUNGOİDESTE İMMUNHİSTOKİMYASAL CADM1 VE TİAM1**  
**EKSPRESYONLARININ TANISAL DEĞERİ VE HİSTOPATOLOJİK**  
**PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

**DR. HAVVA NUR ÇALIŞKAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. SIDIKA FINDIK**

**KONYA – 2025**

**NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri**  
**Koordinatörlüğü fonunca 23TU18036 numaralı proje olarak desteklenmiştir.**

## **TEŞEKKÜR**

*Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bana patolojiyi sevdiren, inceliklerini öğreterek bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her konuda yol gösteren, destek olan ve hoşgörülerini esirgemeyen başta tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Sıdika Fındık olmak üzere Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. M. Cihat Avunduk'a ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Hasan Esen, Prof. Dr. Pembe Oltulu, Dr. Öğ. Üy. Fahriye Kılınç ve Dr. Öğ. Üy. Naile Kökbudak'a,*

*Asistanlık eğitimim süresince her zaman çalışmaktan ve bir arada olmaktan keyif aldığım, birlikte gülüp birlikte dertlendiğim, destek ve yardımlarını her zaman hissettiren çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Patoloji ailesine,*

*Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, desteklerini her zaman hissettiren, başarımın mimarı sevgili anne ve babam Şerife ve Mahir ÇALIŞKAN'a*

*Sonsuz teşekkürler...*

## ÖZET

### **Mikozis Fungoideste İmmunhistokimyasal CADM1 Ve TİAM1 Ekspresyonlarının Tanısal Değeri Ve Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi**

**Dr. Havva Nur ÇALIŞKAN**

**Tıpta Uzmanlık Tezi / Konya, 2025**

Mikozis fungoides (MF) en sık görülen primer kutanöz lenfoma alt tipi olup tanısal olarak çeşitli zorluklar içerebilir. Tanı kolaylığı sağlamak amacıyla farklı algoritmalar önerilmiştir. Güncel olarak kabul edilen algorithmada klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler parametreler yer almaktadır. CADM1'in MF'i yüksek duyarlılık ve hassasiyet ile tespit edebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. CADM1 ve TİAM1 ilişkisi Erişkin T Hücreli Lösemilerde tanımlanmış olup benzer mekanizmanın MF'de de görülebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2019- 2024 yılları arasında incelenerek tanı almış 75 MF, 50 inflamatuvar dermatit ve 25 kontrol grubu deri biyopsisinin histopatolojik bulguları ve mevcut CD3, CD4, CD8, CD5, CD7 boyamaları değerlendirildi. Tüm vakalara immunhistokimyasal CADM1 ve TİAM1 boyamaları uygulandı. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. MF tanılı vakalarda tanısal histopatolojik bulgulardan epidermotropizm varlığında CADM1 skorunun daha yüksek olduğu tespit edildi (z:2.914, p:0.004). CADM1'in MF'i inflamatuvar dermatit ve kontrol grubundan yüksek duyarlılık ve seçicilikle ayırt ettiği gösterildi (skor> 0.5 için %93.30 duyarlılık, %88.00 seçicilik). MF tanılı vakalarda tanısal histopatolojik bulgulardan fibroplazi varlığında TİAM1 skorunun yüksek olduğu tespit edildi (z:2.445, p:0.014). TİAM1'in MF'i yalnızca inflamatuvar dermatit grubundan %64 duyarlılık ve seçicilik ile ayırt ettiği gösterildi. CADM1'in yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ileri evre vakalarda ve büyük hücre transformasyonunda anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. ( $\chi^2$ :22.051, p<0.001 ve z:3.263, p:0.001). CADM1 ile TİAM1 arasında kontrol grubunda orta derecede pozitif korelasyon saptanırken MF'de zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı. Sonuç olarak CADM1'in MF tanısı için yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip tanısal ve kötü prognozu gösterebilen bir belirteç olduğunu; TİAM1'in ise MF için tanısal ve prognostik değeri olmadığını düşünmekteyiz. MF'de CADM1 ve TİAM1 korelasyonunun azalması nedeniyle MF'de CADM1 aktivasyonunda farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler: CADM1, mikozis fungoides, tanısal, TİAM1**

## SUMMARY

### **Diagnostic Value And Relation To Histopathological Parameters Of Immunohistochemical CADM1 and TIAM1 Expressions In Mycosis Fungoides**

Mycosis fungoides (MF) is the most common primary cutaneous lymphoma subtype and may present various diagnostic difficulties. Different algorithms have been proposed to facilitate diagnosis. The currently accepted algorithm includes clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular parameters. There are studies showing that CADM1 can detect MF with high specificity and sensitivity. The relationship between CADM1 and TIAM1 has been defined in adult T-cell leukemias and it is thought that a similar mechanism may also be seen in MF. In our study, histopathological findings and current CD3, CD4, CD8, CD5, CD7 stainings of 75 MF, 50 inflammatory dermatitis and 25 control group skin biopsies diagnosed between 2019-2024 at the Medical Pathology Laboratory of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine were evaluated. Immunohistochemical CADM1 and TIAM1 stainings were applied to all cases. Data were compared statistically. In cases diagnosed with MF, it was determined that CADM1 score was higher in the presence of epidermotropism among diagnostic histopathological findings ( $z: 2.914, p: 0.004$ ). CADM1 was shown to distinguish MF from inflammatory dermatitis and control groups with high sensitivity and specificity (93.30% sensitivity, 88.00% specificity for score > 0.5). TIAM1 score was found to be higher in the presence of fibroplasia among diagnostic histopathological findings in cases diagnosed with MF ( $z: 2.445, p: 0.014$ ). TIAM1 was shown to distinguish MF only from inflammatory dermatitis group with 64% sensitivity and specificity. CADM1 was found to be significantly higher in advanced stage cases and large cell transformation regardless of age and gender. ( $\chi^2: 22.051, p < 0.001$  and  $z: 3.263, p: 0.001$ ). While a moderate positive correlation was found between CADM1 and TIAM1 in the control group, a weak positive correlation was found in MF. As a result, we think that CADM1 is a diagnostic marker with high sensitivity and specificity for MF diagnosis and can indicate poor prognosis; TIAM1 has no diagnostic and prognostic value for MF. We think that different mechanisms may play a role in CADM1 activation in MF due to the decreased correlation between CADM1 and TIAM1 in MF and that more studies are needed on this subject.

**Key words: CADM1, diagnostic, mycosis fungoides, TIAM1**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>II</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>III</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>IV</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLOLAR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>RESİMLER</b> .....	<b>X</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>XI</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1.DERİ HİSTOLOJİSİ</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 EPİDERMİS .....	3
2.1.2. DERMOEPİDERMAL BİLEŞKE .....	5
2.1.3. DERMİS.....	6
2.1.4. HİPODERMİS (SUBKUTAN YAĞLI DOKU) .....	7
<b>2.2. DERİ EMBRİYOLOJİSİ</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3. DERİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ İLİŞKİLİ FONKSİYONLARI</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4. SIK GÖRÜLEN İNFLAMATUAR DERMATOZLAR VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ</b> 11	
2.4.1.LİKEN PLANUS .....	11
2.4.1.1. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ .....	11
2.4.1.2. KLİNİK BULGULAR .....	11
2.4.1.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR .....	12
2.4.2.PSÖRİAZİS VULGARİS .....	13
2.4.2.1.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ .....	13
2.4.2.2.KLİNİK BULGULAR.....	13
2.4.2.3.HİSTOLOJİK BULGULAR.....	14
2.4.3.ATOPIK DERMATİT.....	15
2.4.3.1.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ .....	15
2.4.3.2.KLİNİK BULGULAR.....	15
2.4.3.3.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	15
2.4.4. PARAPSÖRİAZİS .....	16
2.4.4.1. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ .....	16
2.4.4.2. KLİNİK BULGULAR.....	16
2.4.4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	17
<b>2.5.PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR</b> .....	<b>17</b>
2.5.1. MİKOZİS FUNGOİDES.....	19

2.5.1.1.EPİDEMİYOLOJİ .....	19
2.5.1.3.KLİNİK BULGULAR.....	21
2.5.1.4.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	21
2.5.1.5. MİKOZİS FUNGOİDES VARYANLARI.....	24
2.5.1.6. MİKOZİS FUNGOİDES ALT TİPLERİ.....	26
2.5.1.7.İMMUNHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	28
2.5.1.8. TANISAL KRİTERLER VE AYIRICI TANI.....	29
2.5.1.9. KLİNİK SEYİR VE PROGNOTİK PARAMETRELER .....	34
2.5.1.10.EVRELEME.....	35
<b>2.6. CADM1 .....</b>	<b>38</b>
2.6.1. SOLİD MALİGNİTELERDE CADM1 .....	39
2.6.2. LENFOİD MALİGNİTELERDE CADM1 .....	40
<b>2.7.TİAM1.....</b>	<b>41</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 OLGU SEÇİMİ, TANI GRUPLARI VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME .....</b>	<b>44</b>
<b>3.2. İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3. ETİK KURUL KARARI VE FİNANSAL DESTEK .....</b>	<b>47</b>
<b>3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....</b>	<b>48</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>73</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>81</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>84</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 2. 1: Deri katmanlarının şematize görünümü .....	3
Şekil 2. 2: Epidermisin histolojik katmanları .....	5
Şekil 2. 3: Epidermis, bazal membran ve dermis ilişkisi .....	6
Şekil 2. 4: Epidermisin embriyolojik gelişim aşamaları .....	7
Şekil 2. 5: Adaptif immün yanıtın temel hücreleri .....	10
Şekil 2. 6: Liken planus tanılı biyopside karakteristik histopatolojik görünüm .....	12
Şekil 2. 7: Kronikleşmiş psöriazis vulgariste histopatolojik görünüm .....	14
Şekil 2. 8: MF patogenezinde reseptör etkileşimleri .....	20
Şekil 2. 9: Yama evresindeki MF’de belirgin haloları bulunan atipik lenfositler .....	22
Şekil 2. 10: Üst dermiste bant tarzında infiltrasyon içeren plak evresinde MF .....	23
Şekil 2. 11: Tümöral evre MF’de uniform görünümdeki atipik lenfoid infiltrat .....	24
Şekil 2. 12: CADM1 kompleksinin hücre içi MPP3 ile etkileşimi .....	38
Şekil 2. 13: CADM1’in epidermal ve dermal hücrelerdeki fonksiyonları .....	39
Şekil 2. 14: MF’de CADM1 ekspresyonu .....	41
Şekil 2. 15: TİAM1 ve CADM1 ilişkisi .....	43
Şekil 4. 1: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (MF-İnflamatuvar Dermatit).....	61
Şekil 4. 2: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (MF-Kontrol) 63	
Şekil 4. 3: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (Erken evre MF-İnflamatuvar Dermatit).....	66
Şekil 4. 4: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (Erken Evre MF-Kontrol) .....	68
Şekil 4. 5: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit).....	69
Şekil 4. 6: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (İleri Evre MF-Kontrol) .....	70
Şekil 4. 7: CADM1 skoru ile TİAM1 skoru arasındaki korelasyon grafikleri .....	72

## TABLolar

Tablo 2. 1: T ve B hücre infiltrasyon paternlerinin karşılaştırılması .....	18
Tablo 2. 2: DSÖ Deri Tümörleri Sınıflandırması 5. baskıya göre Primer Kutanöz T Hücreli Lenfomalar .....	18
Tablo 2. 3: Erken MF'de ISCL tanı algoritması .....	30
Tablo 2. 4: Guitart ve arkadaşları tarafından tanımlanan histopatolojik MF kriterleri ve skorlaması .....	33
Tablo 2. 5: MF evrelemede ISCL/EORTC Primer Tümör Sınıflaması .....	35
Tablo 2. 6: MF evrelemede ISCL/EORTC Lenf Nodu Sınıflaması .....	36
Tablo 2. 7: MF evrelemede ISCL/EORTC Visseral Organ Tutulumu Sınıflaması .....	36
Tablo 2. 8: MF evrelemede ISCL/EORTC Periferik Kan Tutulumu Sınıflaması .....	37
Tablo 2. 9: MF evrelemesi ISCL/EORTC'ye göre MF evrelemesi .....	37
Tablo 3. 1: İmmunhistokimyasal CADM1 ve TİAM1 antikorlarının özellikleri.....	46
Tablo 4. 1: Tüm vakalarda ve MF tanılı vakalarda demografik özellikler.....	49
Tablo 4. 2: MF tanılı vakalarda cinsiyete göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması .....	50
Tablo 4. 3: MF Tanılı vakalarda yaş ile CADM1 ve TİAM1 skorları arasındaki ilişki.....	51
Tablo 4. 4: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerin dağılımı .....	52
Tablo 4. 5: MF tanılı vakaların evrelerine göre tanısal parametrelerin karşılaştırılması ....	55
Tablo 4. 6: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerle CADM1 skoru karşılaştırılması ....	57
Tablo 4. 7: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerle TİAM1 skoru karşılaştırılması .....	59
Tablo 4. 8: Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması ...	59
Tablo 4. 9: CADM1 ve TİAM boyama skorları tanı grupları ikili karşılaştırmaları .....	60
Tablo 4. 10: MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (MF-İnflamatuar Dermatit).....	61
Tablo 4. 11: MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (MF-Kontrol) .....	62
Tablo 4. 12: MF tanılı vakalarda evrelere göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması .....	63
Tablo 4. 13: CADM1 boyama skorları evre grupları ikili karşılaştırmaları .....	64
Tablo 4. 14: Tanı gruplarına (MF evreleri dahil) göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması .....	64

Tablo 4. 15: CADM1 ve TİAM boyama skorları tanı grupları (MF evreleri dahil) ikili karşılaştırmaları .....	65
Tablo 4. 16: Erken MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (Erken evre MF- İnflamatuvar Dermatit) .....	65
Tablo 4. 17: Erken MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (Erken Evre MF- Kontrol).....	67
Tablo 4. 18: İleri MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (İleri Evre MF- İnflamatuvar Dermatit) .....	68
Tablo 4. 19: İleri MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (İleri Evre MF- Kontrol).....	69
Tablo 4. 20: Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 dermoepidermal uyumsuzluk karşılaştırılması .....	71
Tablo 4. 21: Tüm vakalarda CADM1 skoru ile TİAM1 skoru arasındaki ilişki .....	71

## RESİMLER

Resim 3. 1: İmmunhistokimyasal CADM1 boyanma şiddetleri.....	46
Resim 3. 2: İmmunhistokimyasal TIAM1 boyanma şiddetleri .....	47
Resim 4. 1: Atipik lenfositler .....	50
Resim 4. 2: Pautrier mikroabsesi.....	51
Resim 4. 3: Hematoksilen & eozin boyamalarda farklı tümör evreleri .....	53
Resim 4. 4: Büyük hücre transformasyonu .....	53
Resim 4. 5: Fibroplazi .....	57

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP: Antimikrobiyal peptit

ASH: Antijen sunucu hücre

AUC: eğri altında kalan alan

BPP: Büyük plak parapsöriazis

CADM1: Cell adhesion molecule 1

CCR4: C-C kemokin reseptör 4

CD: Cluster of differentiation

CLA: Kutanöz lenfosit antijeni

CLIC: Uluslararası Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumu

CLIPi: Kutanöz lenfoma uluslararası prognostik indeksi

CXCR3: CXC motifli kemokin reseptörü 3

DEB: Dermoepidermal bileşke

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGF / ErbB: Epidermal growth factor

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

FMF: Folikülotropik mikozis fungoides

GEF: Guanine nucleotide exchange factor

H&E: Hematoksilen-Eozin

HPV: Human papilloma virus

HTLV1: Human T-cell lymphotropic virus type 1

IFN-gama: İnterferon gama

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

ISCL: Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu

KBHL: Kutanöz B hücreli lenfoma

KHDK: küçük hücreli dışı karsinom

KPP: Küçük plak parapsöriazis  
KTHL : Kutanöz T hücreli lenfoma  
LDH: Laktat dehidrogenaz  
MAGuKs: Membran ilişkili guanilat kinaz homologları  
MF: Mikozis fungoides  
MHC: Major histocompatibility complex  
MMP3: Matriks metalloproteinaz-3  
NF2: Nörofibromatozis 2  
NF-κB :nükleer faktör kappa-B  
NK: Naturel killer  
PI3K: Fosfoinozitol 3 fosfat  
PPD: Pigmente purpurik dermatoz  
PUVA: Psoralen ultraviyole A  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
SALT: Skin associated lymphoid tissue  
SCC: Skuamöz hücreli karsinom  
TCR: T cell receptor  
Th: T helper  
TİA1: T Hücre İntraselüler Antijen1  
TİAM1: T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1  
TLR: Toll like receptor  
TOX: Timosit seçimi ile ilişkili yüksek mobiliteli grup box faktörü  
UV: Ultraviyole

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), matür T hücrelerinden köken almakta olup primer kutanöz lenfomalarının en sık görülen alt tipidir ve varyantları ile birlikte tüm kutanöz lenfomaların %40-45'ini oluşturmaktadır (Hristov et al., 2019; Kaufman et al., 2020; Saleh et al., 2023). Nadir görülen bir malignitedir ve 5 yıllık ortalama sağ kalım beklentisi %88'dir (Willemze et al. 2019).

MF tanısı için karakteristik olduğu kabul edilen; epitel bazalinde yerleşen ve pagetoid yayılabilen, normal lenfositlerden daha iri, kıvrık ve hiperkromatik nükleuslara sahip, halolu lenfositlerin varlığı; dermal fibrozis varlığı, spongiozun görülmemesi gibi çeşitli histopatolojik bulgular mevcuttur (Amorim et al. 2018; Hodak et al. 2023; Jawed et al. 2014; Massone et al. 2005). Ancak bu bulgular inflamatuvar süreçlerde veya diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da sıklıkla görülebilir (Jawed et al. 2014). Ayrıca hastalar arasında ve alınan topikal tedavilere bağlı olarak da bulgular değişkenlik gösterebilir. Özellikle erken dönem MF' in histopatolojik olarak tanı alması daha zordur. Bir çalışmaya göre erken MF tanısında %40 oranında yanlış negatif, %44 oranında ise yanlış pozitif tanı verildiği belirtilmiştir (Massone et al. 2005).

Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu; MF tanısı için klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler parametrelerden oluşan bir algoritma önermektedir (Amorim et al. 2018; Pimpinelli et al. 2005). Bu doğrultuda histopatolojik bulguların yanı sıra CD4 (cluster of differentiation), CD8, CD5, CD7, CD2 ekspresyon oranları ve T hücre reseptör (TCR) klonalite çalışmaları da kullanılmasına rağmen; özellikle erken MF'de tanı mümkün olmayabilir ve tekrarlayan cilt biyopsileri gerekebilir (Amorim et al. 2018; Saleh et al. 2023). Bir çalışmaya göre MF tanısı bulguların başlangıcından ortalama 51 ay sonra koyulabilmekte ve bu süreçte çoklu biyopsiler gerekmektedir (Amorim et al. 2018). Bu nedenle MF'de tanısal olarak kullanılacak yeni kriterler veya moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır.

TSLC1, IGSF4, SgIGSF ve SynCAM olarak da bilinen CADM1 (cell adhesion molecule 1), immünoglobulin süper ailesine ait bir hücre adezyon molekülüdür. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve melanom da dahil olmak üzere pek çok solid tümörde ekspresyonundaki azalma kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak diğer solid tümörlerden farklı olarak Human T-lenfotropik virüs 1 (HTLV1) ilişkili erişkin T hücreli lösemi, kaposi sarkomu ve MF'de CADM1 ekspresyonunda artış izlenmiştir (H. Li et al.

2021; Sawada et al. 2020). CADM1'in neoplastik hücreler ile tümör mikroçevresi arasındaki TCR sinyalinin ve etkileşimini indükleyerek MF patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir (Zhang et al. 2020). Yakın zamanlı birkaç çalışmada inflamatuvar dermatitlerde ve normal derilerde CADM1 ekspresyonu olmadığı ve bu nedenle CADM1'in MF'de tanısal olabileceği tespit edilmiştir (Yuki et al. 2018).

TİAM1 (T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing protein1) ise ilk olarak farelerde agresif bir T lenfoma tipinde tanımlanmıştır (Mertens et al. 2003). RHO GTPaz ailesine ait bir guanin nükleotid değişim faktörü (GEF) olup hücre içi aktin iskeletinin yeniden düzenlenmesi aracılığıyla hücre motilitesi ve migrasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir. HTLV1 ilişkili erişkin T hücreli lösemilerde TİAM1 ve CADM1 etkileşiminin T hücrelerinin invaziv doğasında etkili olduğu bulunmuştur (W. Li et al. 2023; Masuda et al. 2010). TİAM1'in neoplastik ve invaziv karakterli T lenfositlerde eksprese olduğu bilinmesine rağmen MF patogenezindeki rolü henüz bilinmemektedir (Neinaa et al. 2023).

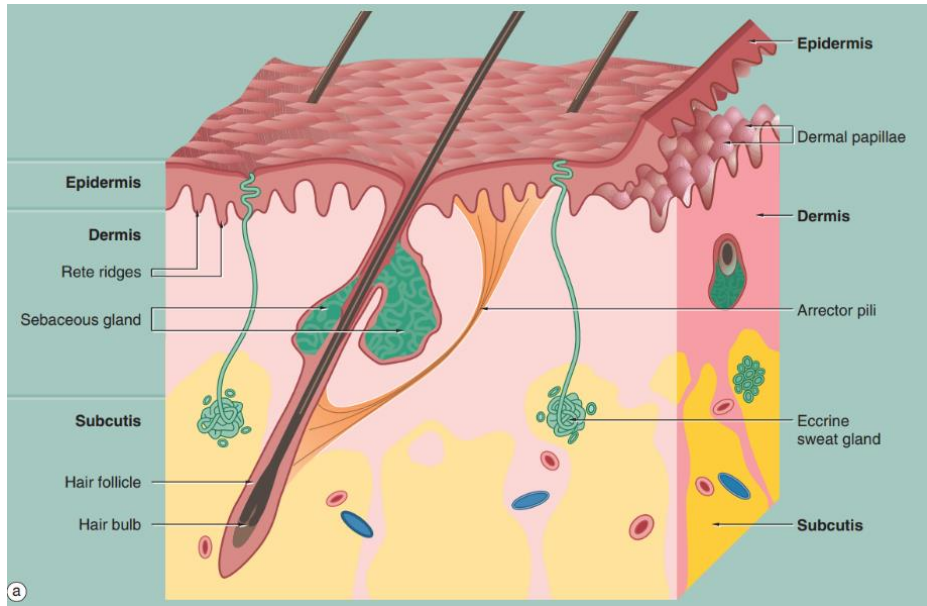
Çalışmamızda MF patogenezinin temelinde yer alan infiltratif T lenfositlerde CADM1 ve TİAM1 ekspresyonlarının tanısal değerini, tanısal ve prognostik histopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi, bu sayede MF tanısında yüksek doğruluk oranına sahip, tekrarlayan biyopsileri ve zaman kaybını ortadan kaldıracak yeni immunhistokimyasal moleküller bulabilmeyi, tanısal algoritmalara katkı sağlamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.DERİ HİSTOLOJİSİ

Deri kendisini sürekli yenileyebilen, vücudun dış yüzeyini tamamen kaplayarak bariyer görevi gören vücudun en büyük organıdır. Dış ortamdan gelen patojenlerden, kimyasallardan, ultraviyole (UV) ışıklardan, mekanik travmalardan vücudu korumak gibi bariyer fonksiyonları yanı sıra termoregülasyon, su dengesinin sağlanması gibi homeostaz ilişkili fonksiyonları ve D vitamini sentezi gibi metabolik fonksiyonları da vardır (Baroni et al. 2012).

Deri; epidermis ve dermis olarak adlandırılan fonksiyonel olarak birbirine bağlı iki katmandan ve bu katmanlar arasında yer alan bazal membrandan oluşur. Deri altında yer alan subkutan yağlı dokunun oluşturduğu hipodermis ise derinin gerçek bir parçası olmamasına rağmen yakın anatomik ilişkisi ve patolojik süreçlerde deri ile benzer reaksiyonlar göstermesi nedeniyle derinin bir katmanı olarak değerlendirilmektedir (Elder, n.d.).



Şekil 2. 1: Deri katmanlarının şematize görünümü (Young et al., n.d.)

#### 2.1.1 EPİDERMİS

Derinin en dış tabakasında yer alan, fiziksel olarak bariyer görevi gören keratinize çok katlı yassı epitel, epidermis olarak adlandırılmakta olup temel olarak keratinositlerden oluşmaktadır. Keratinositler büyük boyutlu, geniş sitoplazmalı, interselüler köprüler ile birbirine bağlanmış hücrelerdir. Temel olarak hücrelerarası bağlantı şekillerinden desmosom

ve hemidesmosomların bir komponenti olan keratin üretiminden sorumludurlar. Epidermisen farklı sıralarında farklı şekillerde ve boyutlarda görülebilirler (Baroni et al. 2012). Bazal keratinositlerin bölünme kabiliyeti yüksekken üst sıralara çıktıkça keratinositler bölünme, büyüme ve hücrelerarası bağlantı kurma yeteneklerini kaybetmeye başlar (Roger et al. 2019).

Epidermis içten dışa doğru stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum korneum olmak üzere 4 tabakadan oluşur.

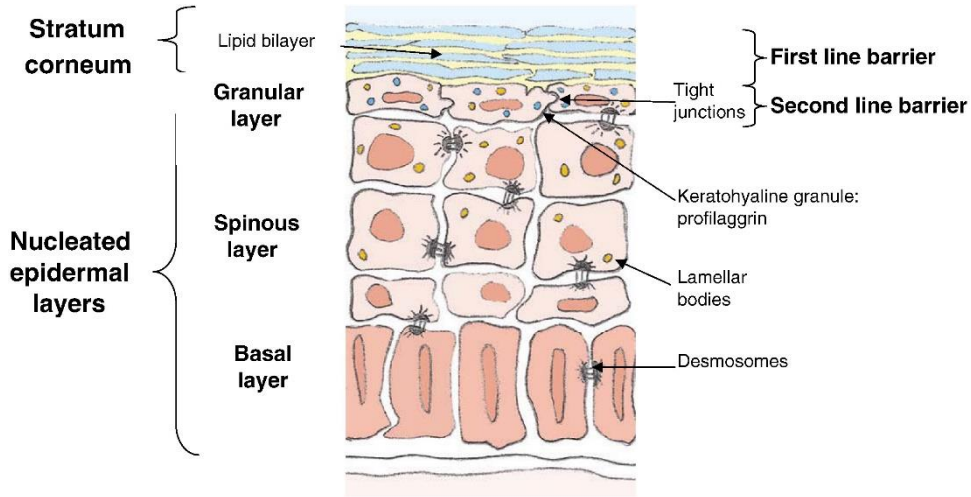
Stratum basale; tek sıralı, diğer katmanlara göre bazofilik görünümlü, oval nükleus ve sitoplazmaya sahip bazal keratinositlerden oluşur. Bazal hücreler; altta yer alan bazal tabakaya hemidesmosomlar ile, birbirine ve üstte yer alan spinosum tabakasına ise desmosomlar ile bağlıdır. Bazal hücreler diğer tüm tabakalardaki hücrelerin yenilenmesini sağlayan mitotik olarak aktif hücrelerdir.

Stratum spinosum tabakası 5-10 sıralı, tabanda polihedral şekilli, yüzeye doğru basıklaşan keratinositlerden oluşur. Spinosum tabakasına ait hücreler de birbirine desmosomlar ile bağlıdır.

Stratum granulosum tabakasında ise yassılaştırmış görünümde, sitoplazması bazofilik keratohyalin granüllerle dolu keratinositler yer alır. Granulosum tabakası bazı bölgelerde tek sıralıyken bazı bölgelerde 10 sıraya kadar ulaşabilen değişken kalınlıktadır.

Stratum korneum diğer tabakaların aksine eozinofilik görünümlü çekirdeksiz hücrelerden oluşur (Calonje et al. n.d.; Elder, n.d.; Goldblum et al., n.d.). Epidermisen en üst sıralarına ulaşan keratinositler, çekirdeklerini ve organellerinin büyük kısmını kaybederek korneosit adını alır. Korneum tabakasını oluşturan korneositlerdeki intraselüler lipitler, hücrelerarası boşluğa salınarak epidermisen bariyer fonksiyonuna katkıda bulunur (Roger et al. 2019).

Avuç içi ve ayak tabanlarındaki daha kalın epidermiste; korneum ve granulosum tabakaları arasında keratohyalinden oluşan eleidinin yoğun olarak izlenmesi, berrak ve ince bir tabaka olan stratum lucidumu oluşturur (Yousef et al. 2024).



Şekil 2. 2: Epidermin histolojik katmanları (Baroni et al., 2012)

Keratinositlerin yanı sıra melanositler, merkel hücreleri, langerhans hücreleri gibi farklı işlevlere sahip hücreler de epidermis tabakalarında yer almaktadır. Epidermiste en sık görülen ikinci hücre grubu; bazal tabaka hücreleri arasına dağınık olarak yerleşmiş, sarıdan siyaha kadar çeşitli tonlarda melanin pigmenti içerebilen, berrak sitoplazmalı melanositlerdir. Melanositlerin; keratinositler arasına uzanan dentritik uzantıları mevcuttur. Işığa maruz kalan bölgelerde daha yoğun görülmekte olup deriyi UV'nin zararlı etkilerinden korurlar (Young et al. n.d.).

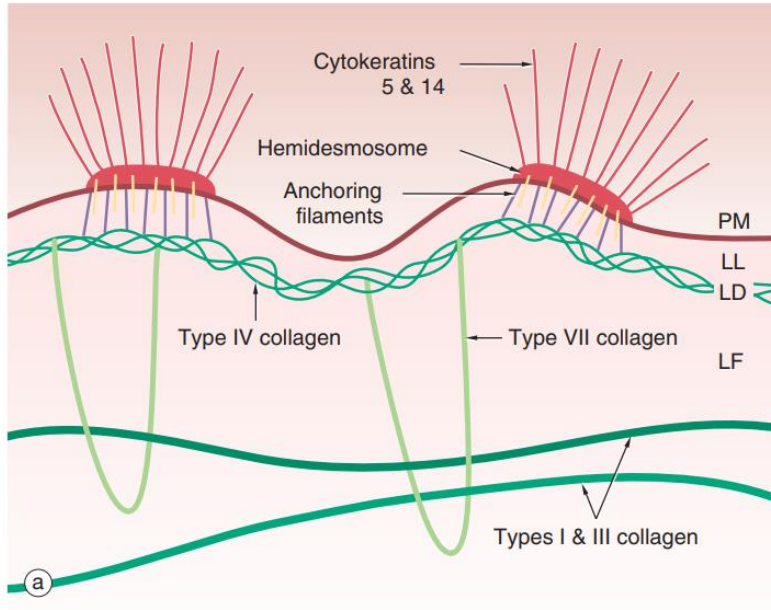
Epidermis içerisinde immün sisteme ait antijen sunucu hücreler (ASH) olarak görev yapan langerhans hücreleri de mevcuttur. Langerhans hücreleri özellikle spinosum tabakasında daha yoğun bulunmakla birlikte epiderminin her katmanında bulunabilir ve sitoplazmik uzantıları bulunan, berrak sitoplazmalı hücreler olarak görülürler. Elektron mikroskopisinde izlenen birbeck granülleri de langerhans hücreleri için karakteristiktir.

Merkel hücreleri ise intraepidermal yerleşimli nöroreseptörlerdir. Sitoplazmalarında yoğun granüllü nöroendokrin tipi veziküller bulundurmakta olup üst dermisteki myelinli sinir lifleri ile ilişkilidir (Young et al. n.d.).

### 2.1.2. DERMOEPİDERMAL BİLEŞKE

Epidermis ve dermis arasında dermoepidermal bileşke (DEB) olarak da adlandırılan bazal membran tabakası bulunur. Bazal membran temel olarak tip IV kollajenden oluşmaktadır. Epidermis tarafında yer alan bazal keratinositlerdeki sitokeratin 5&14 tonofilamanlarının; hemidesmosomlar aracılığıyla bazal membranın bağlayıcı filamanlarına tutunması epidermis-bazal membran birlikteliğini sağlar. Bazal membranı oluşturan tip IV

kollajen ile ilişkili tip VII kollajenin, dermiste yerleşik tip I ve tip III kollajen ile etkileşimi sonucunda da bazal membran-dermis birlikteliği sağlanır (Elder, n.d.; Young et al., n.d.).



Şekil 2. 3: Epidermis, bazal membran ve dermis ilişkisi (Young et al., n.d.)

### 2.1.3. DERMİS

Dermis temel olarak glikozaminoglikanlar ve proteoglikanlardan oluşan ara maddeye gömülü kollajen ve elastik liflerden oluşmakta ve daha az miktarda fibroblast, makrofaj ve inflamatuvar hücreler içermektedir (Prost-Squarcioni et al. 2008). Adneksiyal yapılar (ter bezleri, sebace bezler, kıl folikülleri), erekör pili kası, vasküler yapılar ve periferik sinirler de dermiste yerleşmiştir.

Dermis, papiller dermis ve retiküler dermis olarak iki tabakaya ayrılır. Papiller dermis; DEB'nin hemen altında yerleşen kısım olup baskın olarak tip I, II ve III kollajenden oluşur. Retiküler dermis ise papiller dermis ile subkutan yağlı doku (hipodermis) arasında yer alır ve çoğunlukla tip I kollajen ve elastik liflerden oluşur. Papiller ve retiküler dermis kalınlıkları vücut bölgeleri arasında değişkenlik gösterirken; bu değişkenlik derinin farklı bölgelerdeki tonusunun ve gerginliğinin de farklı olmasını sağlar.

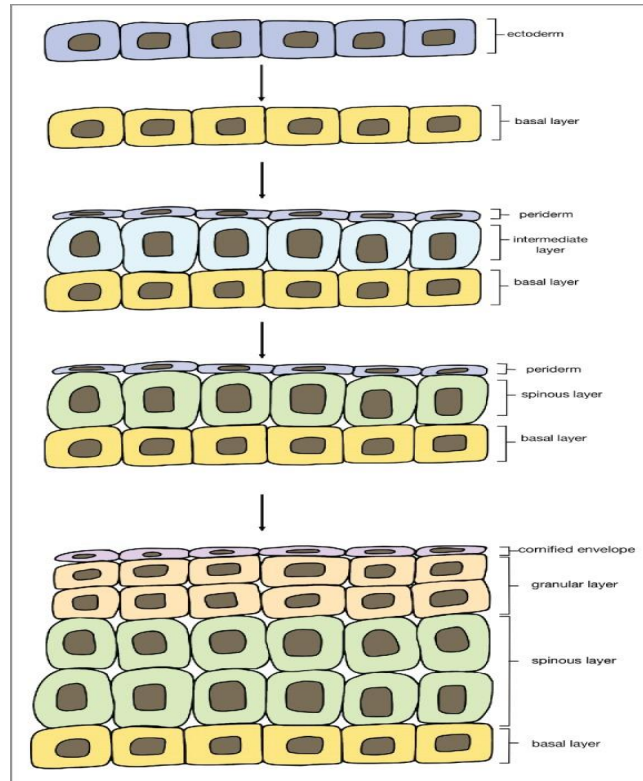
Dermis aynı zamanda inflamatuvar reaksiyonların da izlendiği temel bölgedir (Elder, n.d.; Young et al., n.d.). Normal sağlıklı deride de; dermiste az miktarda makrofajlar, mast hücreleri ve lenfositler bulunur. Periadneksial ve perivasküler alanlarda, papiller dermiste ve DEB'de bu inflamatuvar hücrelerin farklı oranlarda ve paternlerde artmasına neden olan çeşitli dermatoz tabloları tanımlanmıştır (Goldblum et al. n.d.).

### 2.1.4. HİPODERMİS (SUBKUTAN YAĞLI DOKU)

Hipodermis olarak da adlandırılan subkutan yağlı doku retiküler dermis altında yerleşmiş olup eksantrik yerleşimli nükleusları bulunan, sitoplazmasında şeffaf renkli lipid vakuolleri içeren yağ hücrelerinden oluşur. Yağ hücreleri küçük kapillerler içeren ince fibröz septalarla ayrılan lobüller şeklinde organize olur. Subkutan yağlı dokunun kalınlığı ve lobülasyon yapısı anatomik lokalizasyona göre değişkenlik gösterir (Elder, n.d. Goldblum et al. n.d.).

### 2.2. DERİ EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonik gelişimin 3. haftasındaki gastrulasyon aşamasında bilaminar embriyonik disk ektoderm, mezoderm ve endoderm olmak üzere 3 temel germ yaprağına farklılaşır (Calonje et al. n.d.).



Şekil 2. 4: Epidermin embriyolojik gelişim aşamaları (Hu et al., 2018)

Yüzey ektoderminden farklılaşan epitelyal multipotent kök hücreler embriyonik epidermal bazal tabakayı (stratum germinativum) oluşturur. Bazal tabakadan farklılaşan hücreler epidermin katmanlarını oluşturmaya devam eder. Gelişimin 4-8. Haftaları arasında, bazal tabakanın üst kısmında epidermi amniyon sıvısından koruyan ve amniyon sıvısı ile madde alışverişinde görev yapan periderm adı verilen bir epitelyal hücre tabakası

oluşur. Yaklaşık 10. haftada bazal tabaka hücreleri çoğalarak periderm ile bazal tabaka arasında intermedier hücre tabakalarını oluşturmaya başlar. Gelişimin ileri aşamalarında intermedier hücre tabakaları farklılaşarak epidermisen spinosum tabakasını, spinosum tabakası ise farklılaşarak granulosum tabakasını oluşturur. Gelişimin 23. haftasından itibaren epidermiste keratinizasyon süreci başlar. Epidermis tabakalaşması sırasında 24. haftada periderm tabakası dökülerek kaybolur. Embriyonel epidermisen oluşumunda ve farklılaşmasında p63 transkripsiyon faktörü oldukça önemlidir (Calonje et al. n.d. Elder, n.d. Hu et al. 2018).

Ektoderm tabakasının hemen komşuluğundaki mezoderm tabakasından ise dermis ve subkutan yağ dokusu gelişir. Ventral taraf dermisi, lateral plak mezoderminin somatik tabakasından; dorsal taraf dermisi ise somitlerin dermamyotomundan gelişmekteyken yüzün dermisi nöral krest kökenlidir (Larsen, 2015).

Embriyonik dermis başlangıçta oldukça hücresele olup 6-14. haftalar arasında temel olarak üç tip hücre bulundurur: stellat hücreler, fagositik makrofajlar ve granül salgılayan hücreler. 14-21. haftalar arasında ise fibroblastlar baskın hücre tipi olup oldukça aktiftir ve farklılaşarak diğer mezenkimal hücreleri oluşturur. Üçüncü ayın sonunda dermal kollajen liflerin belirginleşmesiyle papiller ve retiküler dermis tabakaları ayırt edilmeye başlar. (Calonje et al. n.d.).

Epidermiste izlenen melanositler nöral krest kökenlidir ve gelişimin 12. haftasında epidermise göç eder. Langerhans hücreleri monosit-makrofaj kökenli olarak kemik iliğinde üretilmektedir. Gelişimin 6. Haftasından itibaren epidermisen öncü tabakalarında izlenebilir, 12-14. haftalar arasında ise fonksiyon göstermeye başlar. Merkel hücrelerinin kökeni tartışmalı olmakla birlikte nöral krest hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir (Calonje et al. n.d. Hu et al. 2018).

### **2.3. DERİNİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ İLİŞKİLİ FONKSİYONLARI**

Deri; yerleşik hücreleri olan keratinositler, langerhans hücreleri, mast hücreleri ve dolaşımdan göç edip deriye yerleşen inflamatuvar hücrelerin birlikte görev alarak oluşturduğu deri ilişkili lenfoid doku (SALT) olarak adlandırılan karmaşık bir bağışıklık sistemi mekanizmasına sahiptir. Tüm bileşenler farklı fonksiyonlar üstlenerek doğal ve adaptif immün yanıtın oluşumuna katkıda bulunur.

Normal deride, kandakinin yaklaşık 2 katı oranda lenfosit bulunmakta olup bu lenfositler ağırlıklı olarak bellek T hücreleridir (Quaresma, 2019). T lenfositler adaptif immün yanıtın temel hücreleri olup timusta olgunlaştıktan sonra dolaşıma katılan T lenfositler sitokin etkileri ile çeşitli alt tiplere farklılaşır.

T helper (Th) lenfositler, CD4 antijeni taşımakta olup ASH'lerde eksprese edilen MHC sınıf II reseptörlerine bağlanarak aktive olur. Farklı interlökin (IL) uyarıları, CD4+ T lenfositlerin Th lenfosit alt tiplerine farklılaşmasını sağlar. IL12 uyarısıyla oluşan Th1 lenfositler, virüsle enfekte hücrelerin temizlenmesinde görev alır. IL2 ve IL4 uyarıları CD4+ T lenfositlerden Th2 lenfositlerin farklılaşmasını uyarır. Th2 lenfositler de B lenfositleri uyararak antikor sentezini destekler.

Sitotoksik T lenfositler, CD8 antijeni taşımakta olup tüm çekirdekli hücrelerde bulunabilen MHC sınıf I reseptörlerine bağlanarak aktive olur. Aktive olduklarında granzim ve perforin gibi sitolitik enzimler salgılayarak virüsle enfekte hücrelere ve neoplastik hücrelere karşı direkt sitotoksik etki oluşturur (Sabat et al. 2019).

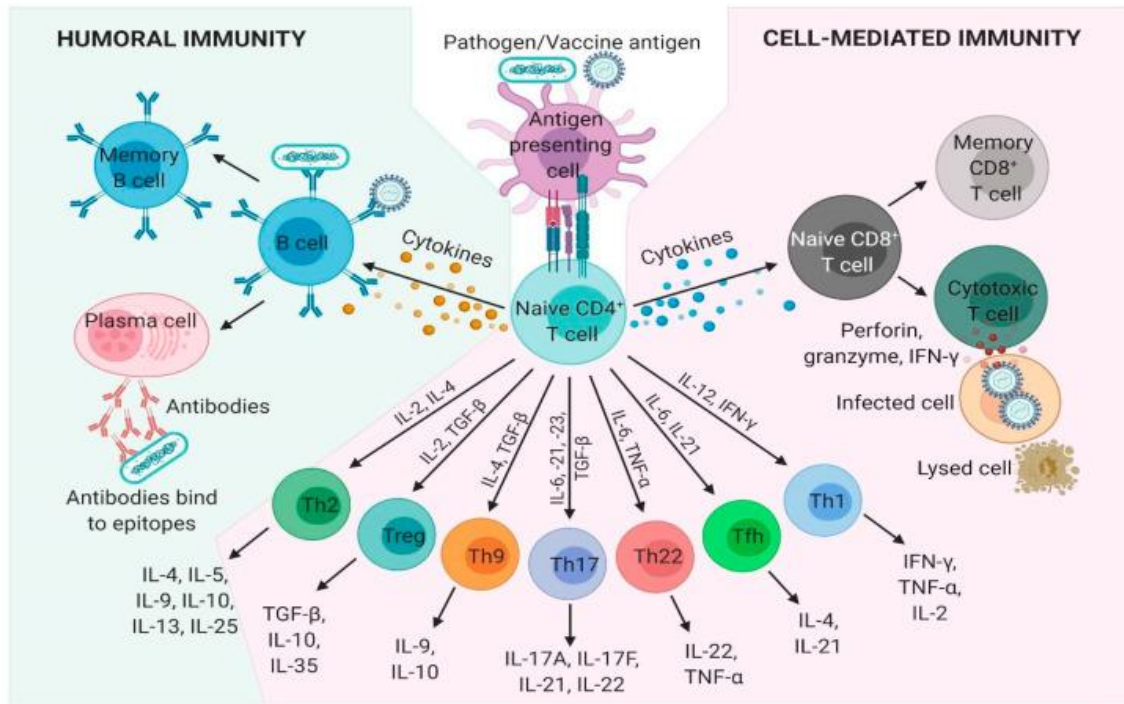
Sağlıklı deride bulunan epidermal T lenfositler, ağırlıklı olarak CD8 ifade etmekte olup bazal ve suprabazal tabakalarda langerhans hücreleri etrafında yerleşir. Dermal yerleşimli T lenfositler ise daha çoğunlukla CD4 eksprese eder ve periadneksial, perivasküler alanlarda, DEB'de kümelenme eğilimindedir (Bos, 2005; Quaresma, 2019). İntraepidermal T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı çeşitli lokalizasyonlarda farklılık göstermektedir. Epidermiste ayak tabanı, gluteal bölge ve ekstremitelerde CD8+ T lenfositler baskınken, gövdede CD4+ T lenfositler daha baskındır (Bos, 2005). Çeşitli inflamatuvar dermatozlarda ve neoplastik süreçlerde T lenfosit oranları değişebilir ve bazı alt tipler baskın hale gelebilir.

Antikor üretiminden sorumlu olan B lenfositler humoral immün yanıtın anahtar hücreleridir. ASH hücreler tarafından aktifleştirilen CD4+ T lenfositler IL4 ve IL5 üretir. IL4 ve IL5 ise B lenfositlerin proliferasyonu uyarır. Çoğalan ve aktifleşen B lenfositlerin bir kısmı antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşırken bir kısmı hafıza B lenfositlerine dönüşür (Schijns et al. 2021). B lenfositlerin proinflamatuvar etkileri yanı sıra IL10 sentezi aracılığıyla anti inflamatuvar etkilerinin de bulunduğu düşünülmektedir. Deride normal koşullarda B lenfosit sayısının oldukça az olduğu, çeşitli otoimmünite temelli hastalıklarda artabildiği düşünülmektedir (Debes & McGettigan, 2019).

Keratinositler patojen ilişkili moleküler paternleri tanıyabilen toll like reseptörlere (TLR) sahiptir. Keratinositlerdeki TLR aktivasyonu interferon I aracılığıyla Th1 ilişkili yanıtın başlamasına yardımcı olur. Keratinositler aynı zamanda defensin gibi antimikrobiyal peptitler (AMP) salgılayarak doğal immün yanıtın oluşmasına da katkıda bulunur (Quaresma, 2019).

Dermiste yerleşen mast hücreleri IgE (immünglobulin E) aracılığıyla histamin üreterek alerjik reaksiyonlara ve lökotrienler salgılayarak nötrofillerin inflamasyon alanına göçüne katkıda bulunur (Nguyen & Soulika, 2019).

Epidermal langerhans hücreleri ve dermal yerleşimli dentritik hücreler antijen sunucu hücrelerdir (Quaresma, 2019). Langerhans hücreleri patojen ilişkili antijenleri yakalayıp fagosite eder ve MHC class II ekspresyonu aracılığıyla CD4+ T lenfositleri uyarırlar (Sparber, 2014). Hem langerhans hücreleri hem de dentritik hücreler dermal lenfatikler aracılığıyla lenf nodlarına göç eder ve T lenfositleri uyararak T hücre aktivasyonuna devam eder. (Lunjani et al. 2021; Nguyen & Soulika, 2019).



Şekil 2. 5: Adaptif immün yanıtın temel hücreleri (Schijns et al., 2021)

## **2.4. SIK GÖRÜLEN İNFLAMATUAR DERMATOZLAR VE İMMÜN SİSTEM İLİŞKİSİ**

İnflamatuar dermatoz; deride epidermisi, dermisi ve subkutan yağlı dokuyu farklı şiddet ve şekillerde etkileyen çeşitli reaksiyon paternlerine sahip birçok hastalık için kullanılan ortak bir tanımlamadır.

İnflamatuar dermatozlar; epidermisi etkileyen dermatitler, dermisi etkileyen dermatitler, sklerozan dermatitler, subkutan dokuyu etkileyen pannikülitler ve vezikülobüllöz dermatitler olarak 5 temel grupta incelenebilir. Epidermisi etkileyen dermatitlerde ise en sık interfaz reaksiyon, spongiotik reaksiyon ve psöriaziform reaksiyon paternleri görülmektedir (Goldblum et al. n.d.). Her paternde sık görülen ve prototip olarak adlandırılabilen çeşitli dermatit tabloları mevcuttur.

### **2.4.1.LİKEN PLANUS**

Liken planus, sıklıkla orta yaşlı yetişkinleri etkileyen, otoimmün temelli kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dermatoloji başvurularının yaklaşık %1'ini oluşturduğu düşünülmektedir (Vičić et al. 2021).

#### **2.4.1.1.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Liken planus T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Başlatıcı faktör net olarak bilinmemekle birlikte, patogenezin temelinde epidermal yerleşimli CD8+ T lenfosit aktivasyonundaki artış yer almaktadır. Artmış interferon-gama (IFN-gama) uyarısı, keratinositlerde MHC sınıf I ekspresyonu artırarak aktif formdaki CD8+ sitotoksik T lenfositlerde artışa neden olur. Aktifleşen sitotoksik T lenfositlerden başta perforin olmak üzere çeşitli sitotoksik moleküllerin salınması keratinositlerde apoptotik süreçleri başlatır. IFN-gama uyarısı aynı zamanda IL9, IL17, IL22, IL23 gibi sitokinleri de artırarak proinflamatuvar bir ortam oluşturur (Tekin et al. 2024; Vičić et al. 2021).

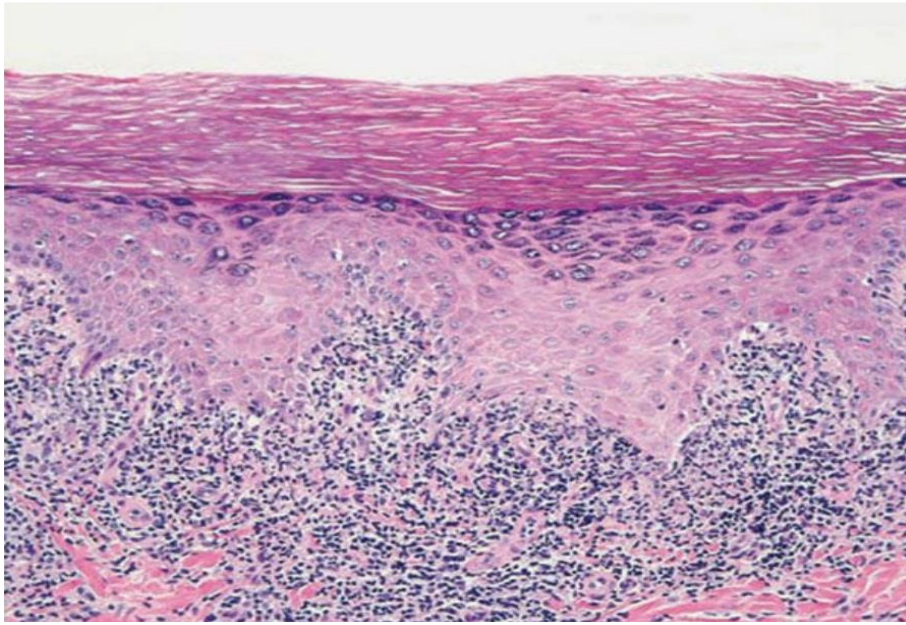
#### **2.4.1.2.KLİNİK BULGULAR**

Liken planus klinik olarak genellikle ekstremitelerin fleksör yüzlerinde yerleşmiş mor renkli, kaşıntılı, poligonal şekilli papül ve plaklar şeklinde görülür. Klinik ve histopatolojik olarak çeşitli farklılıklara sahip aktinik, atrofik, eroziv, hipertrofik, pigmente gibi pek çok alt tip tanımlanmıştır (Gorouhi et al. 2014).

Sıklıkla deri, tırnaklar ve saçta tutulum göstermekle birlikte başta oral bölge olmak üzere mukozal yüzeylerde de tutulum yapabilir (Gorouhi et al. 2014; Tziotzios et al. 2018). Oral liken planus deri tutulumuna oranla daha zor tedavi edilen ve özellikle eroziv tipinin malignleşme potansiyelinin yüksek olduğu bildirilen bir liken planus formudur (Maymone et al. 2019).

#### 2.4.1.3.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Liken planus histopatolojik olarak likenoid reaksiyon paternine sahip hastalıkların temel prototipidir.



Şekil 2. 6: Liken planus tanılı biyopside karakteristik histopatolojik görünüm (Patterson, n.d.).

Likenoid reaksiyon paterninin temelinde epidermal bazal hücrelerin hasarlanması yer alır. Bazal hücrelerdeki hasarlanma ise iki şekilde sonuçlanabilir: hücrelerde vakuoler değişiklikler veya apoptoz ilişkili hücre ölümü. Vakuoler değişiklikler hücre içi vakuol oluşumu ve ödeme bağlı olarak hücrelerin bazal membrandan ayrışmasıyla ortaya çıkar. DEB’de testere dişi görüntüsü oluşturabilir. Apoptoza uğramış bazal hücreler ise daha küçük ve eozinofilik sitoplazmalı, piknotik nükleer kalıntılar içerebilen hücreler halinde görülür ve civatte cisimleri olarak adlandırılır. Likenoid reaksiyonlardaki en önemli tanısal bulgular vakuoler değişiklikler ve apoptotik hücrelerdir. Ayrıca epidermal keratinositlerin hasarlanmasına bağlı olarak melanosit-keratinosit arasındaki melanin aktarımı bozulur ve melanin inkontinansı da görülebilir (Patterson, n.d.).

İnflamatuar infiltratın varlığı da likenoid reaksiyon paterninin önemli bulgularından olup inflamasyonun yoğunluğu, yerleşim yeri ve içeriği likenoid dermatitlerin birbirinden ayırımında kullanılan önemli bir bulgudur. Liken planusta DEB yerleşimli lenfositten zengin histiyositleri de içerebilen inflamatuvar infiltratın varlığı tanısaldır. Eşlik eden hiperkeratoz ve kama şeklinde hipergranüloz da önemli tanısal ipuçlarıdır (Tziotziou et al. 2018).

## **2.4.2.PSÖRIAZİS VULGARİS**

Psöriazis vulgaris, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bulaşıcı olmayan, kronik, ağrılı, şekil bozukluğu ve fonksiyon kaybına neden olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kadın ve erkeklerde yaklaşık aynı oranlarda görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 33 olup çocuklarda da görülebilmektedir. Dünya çapında yaklaşık 60 milyon erişkin ve çocuğu etkilediği düşünülmektedir (Griffiths et al. 2021).

### **2.4.2.1.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Yaralanma, travma, enfeksiyöz nedenler ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörler etkisiyle keratinositlerden salınan çeşitli AMP'ler ve özellikle de katelisin sentezi, dentritik hücreleri uyararak IL12 ve IL23 sentezini artırır. AMP ve katelisinler proinflamatuvar süreçler oluşturmanın yanı sıra keratinosit proliferasyonunu da uyarır (Lowes et al. 2014).

Psöriazis vulgarisin kronikleşme dönemlerinde ise IL12 ve IL23 artışı Th1, Th17 ve Th22'nin proliferasyonunu tetikler. Bu T lenfositlerden özellikle IL17 sentezlenmesi psöriazis vulgaris patogeneziindeki anahtar noktadır. IL17, çeşitli sitokin ve kemokinler aracılığıyla başlayan inflamatuvar süreçlerin devamlılığını sağlar (Lowes et al. 2014; Schäkel et al. 2016).

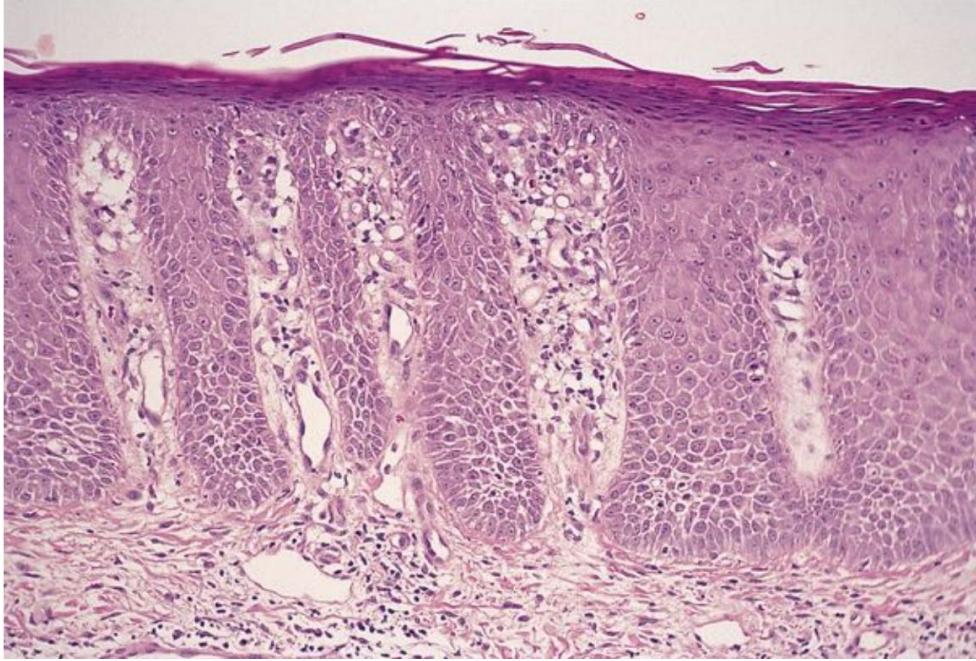
### **2.4.2.2.KLİNİK BULGULAR**

Psöriazis vulgaris ataklar halinde ilerleyebilen kronik bir hastalık olup kronikleşen plaklar halinde görülür. Sıklıkla diz ve dirseklerin ekstansör yüzlerinde, lumbosakral bölgede görülürken vücudun her bölgesinde tutulum yapabilir. Değişken boyut ve kalınlıklara sahip olabilen plaklar iyi sınırlı, somon renkli ve skuamlidir. Plak üzerindeki skuamlar kaldırıldığında tabanda noktasal kanamaların görülmesi Auspitz fenomeni olarak adlandırılır ve psöriazis tanısı için anlamlıdır. Guttat, püstüler, eritrodermik gibi çeşitli formları mevcuttur (Griffiths et al. 2021).

### 2.4.2.3.HİSTOLOJİK BULGULAR

Psöriazis vulgaris, psöriaziform reaksiyon paternini gösteren prototip hastalıktır. Psöriaziform reaksiyon paterninin temelinde ise keratinositlerin artmış hücresel döngüsüne bağlı olarak oluşan parakeratoz ve epitelyal hiperplazi yer alır (Patterson, n.d.). Psöriazis dinamik bir hastalık olarak tanımlanmakta olup histopatolojik bulgular lezyonların yaşına göre değişiklik gösterebilir.

Yeni oluşan lezyonlarda tespit edilen en erken değişiklik papiller dermiste damarlarda görülen dilatasyon ve konjesyondur. Damarlar etrafında papiller ödem ve üst kısımdaki epidermiste hafif spongioz izlenebilir. Zamanla epidermis üzerinde parakeratoz odakları oluşur ve granülosum tabakasını oluşturan hücreler vakuolize olarak kaybolur. Dermal nötrofiller epidermis üst sıralarına doğru ekzositoz göstermeye başlar ve parakeratoz odaklarına doğru ilerler. Parakeratoz içerisinde bulunan nötrofil odakları 'Munro mikroabseleri' olarak adlandırılır. Spinosum tabakasının üst kısmında toplanan nötrofiller ise 'Kogoj'un spongiotik püstülleri' adını alır.



Şekil 2. 7: Kronikleşmiş psöriazis vulgariste histopatolojik görünüm (Patterson, n.d.).

Kronikleşen lezyonlarda parakeratoz tabakası devamlı hale gelir ve granüler tabakada kayıp izlenir. Papiller dermal damarlardaki dilatasyon görülmeye devam ederken damarlar aynı zamanda tortioze olmaya başlar. Papiller damarların üst kısmındaki epidermis incelik, epidermal retelerde düzenli akantoz ve rete uçlarında genişleme görülür (Elder, n.d. Patterson, n.d.).

### **2.4.3.ATOPIK DERMATİT**

Atopik dermatit bazı yayınlarda atopik egzema olarak adlandırılmakta olup atopik yürüyüşe sahip kişilerde görülen bir kronik inflamatuvar deri hastalığıdır. Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasına göre çocukların %15-20'sinde, yetişkinlerin ise yaklaşık %10'unda görülmektedir (Schuler et al. 2023).

#### **2.4.3.1.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Atopik dermatit, patogeneğinde immun disregölasyon, epidermal bariyer disfonksiyonu, genetik çevresel etkenlerin yer aldığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Astım ve gıda alerjisi olan insanlarda atopik dermatitin de daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda filaggrin gen mutasyonu bulundurmanın atopik dermatit için yüksek risk faktörü olduğı, hastalığın erken başlangıcı ve şiddetli gidişatı ile ilişkili olduğı bilinmektedir. Filaggrin proteini, keratohyalinin öncü maddelerinden olup stratum korneumun oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Filaggrin mutasyonu varlığında fiziksel epidermal bariyerin ilk basamağında disfonksiyon meydana gelir.

Atopik dermatitte CD4+ T lenfositlerin Th2 yönünde farklılaşması artar. Th2 proliferasyonu IL4, IL5 ve IL13 ekspresyonunun artırarak dokuda ve periferik kanda IgE antikörlerini ve eozinofilleri uyarır. Kronikleşme döneminde ise Th1 lenfosit miktarında da artış görülmektedir (Sroka-Tomaszewska & Trzeciak, 2021).

#### **2.4.3.2.KLİNİK BULGULAR**

Atopik dermatitin klinik bulguları yaşa ve hastalığın fazına göre değışkenlik göstermekte olup genel olarak en sık görülen bulgu kaşıntıdır. Bebeklerde ilk prezentasyon özellikle dirseğın ön ve dizin arka tarafında görülen eritematöz papüller şeklindedir. Eritemli papüller vücudun çeşitli yerlerine yayılırken yüzde burnun korunması dikkat çekicidir. Erişkinlerde görülen lezyonlar ise daha kuru ve pullu olma eğilimindedir. Uzun süre kaşımaya bağılı olarak lezyonlarda likenifikasyon gelişebilir (Avena-Woods & Pharm, n.d.).

#### **2.4.3.3.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR**

Atopik dermatit spongiotik reaksiyon paterni gösteren dermatitler içerisinde yer almaktadır. Spongiotik reaksiyon ise intraepidermal ve interselüler ödemin varlığı ile karakterizedir. Dermal vasküler yapılardan kaynaklandığı düşünölen intraepidermal ödem, keratinositler arasındaki boşlukların artması ve hücrelerarası köprülerin belirginleşmesi

şeklinde görülür. Spongiotik odaklar epidermisin çeşitli seviyelerinde farklı büyüklüklerde olabilir, genişleyerek vezikül ve bül oluşumuna neden olabilir.

Artmış keratinosit döngüsü nedeniyle spongiotik odaklar üzerinde parakeratoz alanları oluşabilir ve keratin tabaka içerisinde serum sızıntısı görülebilir.

Akut lezyonlarda spongiyoz belirgin olmayıp sadece dermal perivasküler lenfositten zengin inflamasyon ve minimal epidermal lenfosit ekzositozu izlenebilir. Lezyon kronikleştikçe spongiyoz eşlik eden hiperkeratoz ve psöriaziform hiperplazi görülür. Dermal perivasküler inflamasyonda ise mast hücreleri artar, eozinofiller görülebilir.

Dermiste vasküler proliferasyon ve endotel aktivasyonuna bağlı olarak vasküler yapılar belirginleşir. Ancak sadece histopatolojik bulgular ile atopik dermatiti diğer spongiotik dermatitlerden ayırmak çoğu zaman mümkün olmaz (Elder, n.d. Patterson, n.d.).

#### **2.4.4. PARAPSÖRIAZİS**

Parapsöriazis terimi idiyopatik ve tedaviye dirençli olduğu düşünülen; pitriazis likenoides kronika, kronik perivasküler dermatit olarak da adlandırılan küçük plak parapsöriazis (KPP) ve büyük plak parapsöriazis (BPP) tanımlarını içine alan bir dermatoz spektrumu olarak tanımlanmış ve ilk olarak 1902'de Brocq tarafından kullanılmıştır. Zaman içerisinde pitriazis likenoides kronika, etiyoloji ve histopatolojideki çeşitli farklılıklar nedeniyle parapsöriazis tanımlamasından çıkarılmıştır (Chairatchaneeboon et al. 2022; Sehgal et al. 2007).

##### **2.4.4.1. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Parapsöriazis etiyolojisinde tanımlanmış spesifik bir patojen veya süreç bulunmamaktadır. Ancak özellikle BPP'de, MF'e benzer şekilde deri yerleşimli T hücrelerinde monoklonal bir proliferasyon olduğu gösterilmiş ve aynı zamanda BPP ile takip edilen hastaların %10- 35'inde MF'e ilerleme tespit edilmiştir. Bu nedenle MF ve BPP'nin aynı hastalık spektrumunda yer alabileceği ve BPP'nin MF için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüştür. KPP ile kutanöz lenfoma ilişkisi ise daha tartışmalı olup KPP'de malign transformasyon nadiren bildirilmiştir (Chairatchaneeboon et al. 2022; Sehgal et al. 2007).

##### **2.4.4.2. KLİNİK BULGULAR**

KPP, genellikle gövde ve ekstremiteleri tutan, 5 cm'den küçük, yuvarlak veya oval şekilli, sarı kahverenkli makül ve skuamlı plaklar şeklinde görülür.

BPP ise gövde, kıvrım yerleri, uyluk ve kalçada tutulum gösteren, düzensiz şekilli ve 5 cm'den büyük lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar kahverenkli eritemli yamalar veya skuamlı ince plaklar şeklindedir. Atrofi, telenjiektazi ve benekli hiperpigmentasyon içeren poikilodermatotik lezyonlar da sıkça görülmektedir (Chairatchaneeboon et al. 2022).

#### **2.4.4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR**

Parapsöriazisin her iki alt tipinde de histopatolojik bulgular tanısal değildir, inflamatuvar dermatozları veya kutanöz lenfomaları taklit edebilir.

KPP'de epidermis düzenli akantoz ve spongioz göstermekte olup epitel üzerinde birkaç rete boyunca uzanım gösteren devamlı ve lineer parakeratozun varlığı tanıda önemli bir ipucudur (Calonje et al. n.d.). Epitele lenfosit ekzositozu görülebilir ancak lenfositlerde atipi yok veya minimaldir. Dermiste yüzeysel perivasküler alanda lenfositten zengin hafif inflamasyon görülebilir (Bordignon et al. 2011).

BPP'de epidermis genellikle psöriaziform hiperplazi gösterirken poikilodermatotik lezyonlarda ise epidermis atrofik ve düzleşmiş görünümde olabilir. Spongioz beklenen bir bulgu değildir. DEB'de bant tarzında lenfosit infiltrasyonu ve epitele lenfosit ekzositozu görülebilir. Ekzositoz gösteren lenfositler genellikle küçük boyutlu olup nadiren nükleer kontür düzensizliği ve minimal atipi gösterebilir ancak kümelenme eğilimi nadirdir (Bordignon et al. 2011; Calonje et al. n.d.).

KPP ve BPP'de epitel içerisinde izlenen lenfositler çoğunlukla CD4+ morfolojiye sahip olup CD4/CD8 oranında artış gösterebilir. CD7 ile kısmi kayıp görülebilirken CD3, CD5, CD2 ile reaktif benzeri ekspresyon izlenmektedir (Calonje et al. n.d.).

#### **2.5.PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR**

Primer kutanöz lenfomalar, tanı anında deri tutulumu dışında bulgusu olmayan non-hodgkin lenfomalar olarak tanımlanır. Kutanoz lenfomaların batı ülkelerindeki yıllık insidansı 1/100 000'dir (Melchers et al., 2024). Hücre kökenine göre T hücreli ve B hücreli kutanoz lenfomalar olarak iki temel gruba ayrılır.

T ve B lenfositlerin etkisi altında olduğu kemotaktik uyarıların farklı olmasına bağlı olarak T ve B lenfomalarda tutulum paternleri de farklılık göstermektedir. Hem benign hem de malign natürelere sahip T lenfositler yüzeysel epiteline ve folikül epiteline göç etme eğilimindedir. Epitele göç eğilimi benign T lenfositler için ekzositoz, malign T lenfositler

için ise epidermotropizm olarak adlandırılır. B lenfositler ise adneksiyal yapıların etrafında toplanma eğiliminde olup nadiren epidermiste görülürler (Elder, n.d.).

	<b>T Hücre İnfiltrasyonu</b>	<b>B Hücre İnfiltrasyonu</b>
<b>Genel yapılanma</b>	Bant tarzında	Noduler
<b>İnfiltrasyon paterni</b>	Perivasküler	Perivasküler ve interstisyel
<b>Epidermal tutulum (ekzositoz / epidermotropizm)</b>	Sık	Nadir
<b>Grenz zone</b>	Nadir	Sık

**Tablo 2. 1: T ve B hücre infiltrasyon paternlerinin karşılaştırılması** (Elder, n.d.)

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve DSÖ tarafından hazırlanan konsensus sınıflaması kutanöz lenfoma sınıflandırmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Son olarak 2022 yılında güncellenen DSÖ-EORTC sınıflaması, birkaç revizyonla birlikte DSÖ Deri Tümörleri Sınıflandırması ve DSÖ Hematolojik ve Lenfoid Tümörler Sınıflandırması kitaplarının 5. ve güncel baskılarında da yer almaktadır (Willemze et al. 2019). Bu sınıflamaya göre primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %75-80'i kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) iken %20-25 kutanöz B hücreli lenfomadır (KBHL).

Mikozis Fungoides
Mikozis Fungoides Varyantları
- <i>Folikülotropik Mikozis Fungoides</i>
- <i>Pagetoid Retikülozis</i>
- <i>Granümatöz Gevşek Deri</i>
Sezary Sendromu
CD30+ Lenfoproliferatif Hastalık: Lenfomatoid Papüllozis
CD30+ Lenfoproliferatif Hastalık: Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
Subkutanöz Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz Gama-Delta T Hücreli Lenfoma
CD8+ Agresif Epidermotropik Sitotoksik T Hücreli Lenfoma
Primer Kutanöz CD4+ Küçük/Orta T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalık
Primer Kutanöz Akral CD8+ T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalık
Primer Kutanöz Periferik T Hücreli Lenfoma, NOS

**Tablo 2. 2: DSÖ Deri Tümörleri Sınıflandırması 5. baskıya göre Primer Kutanöz T Hücreli Lenfomalar** (Kempf et al., 2024).

### **2.5.1. MİKOZİS FUNGOİDES**

Mikozis fungoides tabiri ilk kez 1806 yılında hastalığın son dönemlerinde görülen mantar benzeri büyümeye ithafen Jean Alibert tarafından kullanılmıştır. Jean Alibert ve Ernest Bazin, güneş görmeyen bölgelerde yerleşmiş, ilerleyici, değişken boyut ve şekillerdeki eritemli yamalar veya atrofik skuamlı plakları MF olarak tanımlamıştır. Bu klinik prezentasyona sahip olgular klasik veya Alibert-Bazin tip MF olarak adlandırılmaktadır (Hodak & Amitay-Laish, 2019).

Klinik olarak klasik MF'den farklı prezentasyon gösteren ancak benzer prognoza sahip birçok alt tip tanımlanmıştır. Bu tipler içerisinde; folikülotropik MF, pagetoid retikülozis ve granülomatöz gevşek deri sendromunun, klinik prezentasyonu ve prognozu klasik MF'den farklıdır bu nedenle DSÖ tarafında MF varyantları olarak tanımlanmış ve sınıflamaya dahil edilmiştir (Calonje et al. n.d.; Hodak & Amitay-Laish, 2019).

#### **2.5.1.1.EPİDEMİYOLOJİ**

Primer KTHL'lerin ortalama insidansının 3,4-7,7 / 1 000 000 olduğu düşünülmekte olup bu vakaların yaklaşık yarısını klasik MF ve varyantları oluşturmaktadır. Yıllık MF insidansı 2-4.2 / 1 000 000 arasındadır. Kutanöz lenfomaların insidansı her geçen yıl artmakta olup 1980'lerin başına oranla günümüzde yaklaşık 3 kat artmıştır.

MF tipik olarak 50-60 yaş arası yetişkinlerde görülmekte olup çocuklarda tutulum daha nadirdir. Ancak hipopigmente MF'in çocuklarda ve genç erişkinlerde görülme olasılığı daha yüksek olup ortalama tanı alma yaşı 32'dir. Erkeklerde kadınlara oranla, siyahilerde beyazlara oranla daha sık görülme eğilimindedir (Miyashiro & Sanches, 2023).

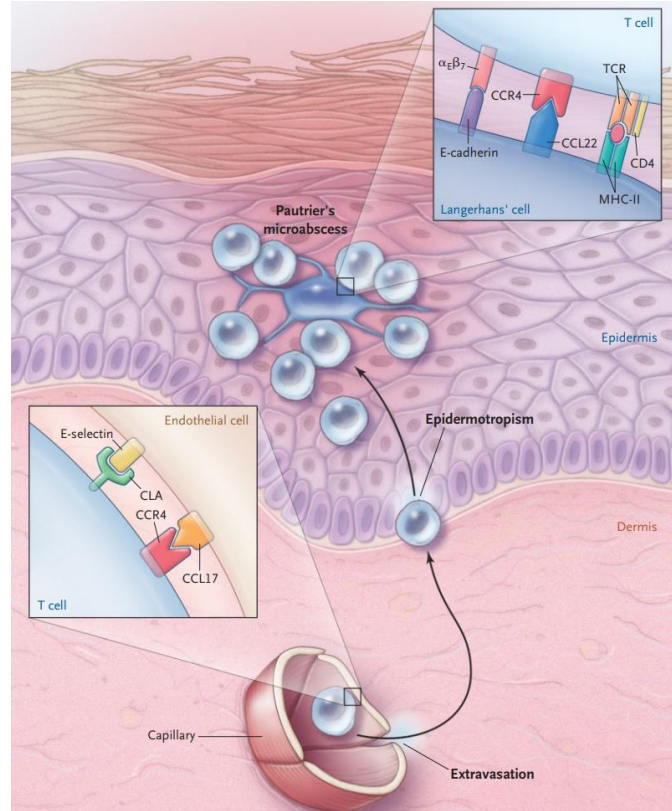
#### **2.5.1.2.ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

MF etiolojisinde yer alan faktörler net bir şekilde tanımlanamasa da diğer neoplastik süreçlerdeki gibi çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir süreç sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Etiyolojiyi açıklamak için antijen stimülasyon hipotezi ve viral indüksiyon hipotezi olmak üzere 2 temel hipotez ortaya atılmıştır.

Antijen stimülasyon hipotezine göre kronik epitelyal hasara bağlı olarak malignleşen T hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu MF gelişir. Bu hipoteze göre mesleki maruziyetler, tütün ve alkol kullanımı, UV maruziyeti gibi hasara neden olabilecek durumlar

ve MF ilişkisi araştırılmış olup yalnızca kağıt endüstrisinde çalışmanın MF riskini artırdığı doğrulanmıştır (Beyer et al. 2011).

Viral indüksiyon hipotezi ise T hücrelerinin klonal proliferasyonunun diğer lösemi veya lenfomalardakine benzer şekilde viral etkiye bağlı ortaya çıkabileceğini savunmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda özellikle HTLV-1 ve EBV üzerine yoğunlaşmış olup herhangi bir spesifik viral etken tanımlanamamıştır (Larocca & Kupper, 2019).



Şekil 2. 8: MF patogenezinde reseptör etkileşimleri (Girardi et al., 2004)

Kanda ve lenf nodunda bulunan naiv T lenfositler; ciltten gelen antijenlerle karşılaşır ve efektör T hücreleri olarak çoğalır, CLA (kutanöz lenfosit antijeni) ve CCR4 (C-C kemokin reseptör 4) ekspres edecek şekilde farklılaşırlar. CLA dermal endotelde ekspres edilen E-selektin ile etkileşime girerek T lenfositlerin cilde göçünü yani epidermotropizmi başlatır. Bu sürece CCR10 (C-C kemokin reseptör 10), CXCR3 (CXC motifli kemokin reseptörü 3) gibi diğer kemokinler ve bu kemokinlerin reseptörleri de dahil olmaktadır. Epidermiste yer alan langerhans hücreleri de çeşitli sitokinler aracılığıyla malign CD4<sup>+</sup> T lenfositlerin epidermise gelmesini uyarır ve 'pautrier mikroabseleri' oluşumuna neden olur (Beyer et al. 2011; García-Díaz et al. 2021; Wong et al. 2011).

Patogenezde kemokinlere sitokinlerin de eşlik ettiği bilinmektedir. Erken dönemlerde özellikle Th1 ilişkili sitokinler olan İnterferon-gama, IL2 ve IL12'nin ekspresyonunda artış görülür. Yamadan plak ve tümöral faza doğru ilerleyen süreçte ise Th1 ve ilişkili sitokinlerin ekspresyonu azalırken Th2 ve ilişkili sitokinler olan IL4, IL5, IL10 ve IL13 ekspresyonunda artış dikkati çeker (Beyer et al. 2011; Wong et al. 2011).

### **2.5.1.3.KLİNİK BULGULAR**

MF oldukça yavaş gelişim gösteren ilerleyici bir hastalıktır. Güneş görmeyen bölgelerde özellikle kalça, göğüsler, gövde alt kısmı, kasık, üst ekstremitelerin proksimal kısımlarında tutulum sıktır. Aynı anda farklı bölgelerde çok sayıda lezyon görülebilirken sistemik tutulum nadirdir (Jawed et al. 2014).

MF ciltte yama, plak ve tümöral lezyonlarla prezente olur. Cilt lezyonlarına en sık eşlik eden bulgu ise kaşıntıdır (Miyashiro & Sanches, 2023).

Ciltteki en sık görülen tutulum şekli olan yama lezyonlar sıklıkla pembe-kırmızı renkli, eritemli ve atrofik görünümlü, infiltratif olmayan lezyonlardır. Plak lezyonlar ise mor-kahverengi, infiltratif özellikte, iyi tanımlanabilen düzensiz sınırlara sahip, kısmen anüler ve serpinginöz yapıdadır. Plak lezyonlar yüzde ve kafa derisinde de tutulum yapabilir. Tümöral lezyonlar daha büyük boyutlu, eritemli mor renkli, papüller ve nodüller şeklinde görülür. Yamalar ve plaklar daha ileri dönemde tümöral lezyonlara ilerleme gösterebilir.

MF kliniğinde yama, plak ve tümöral lezyonlar farklı kombinasyonlar şeklinde aynı anda görülebilir. Ancak yalnızca plak ve tümöral lezyonların görüldüğü yamaların izlenmediği durumlarda ayırıcı tanıda diğer kutanöz lenfomaların ön planda düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. (Miyashiro & Sanches, 2023; Yamashita et al. 2012).

### **2.5.1.4.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR**

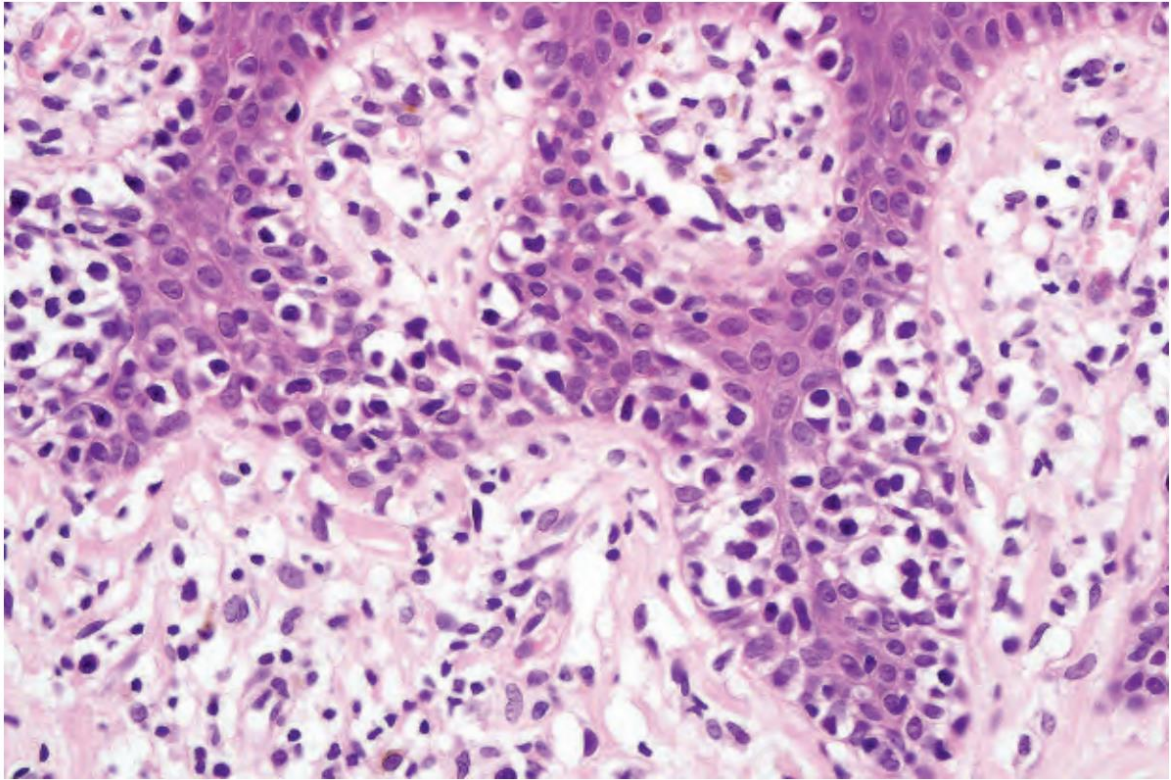
MF, deriye afinitesi olan atipik T lenfositlerden kaynaklanan bir lenfomadır. Atipik T lenfositler, 'sezary hücreleri' veya 'mikoz hücreleri' olarak adlandırılmakta olup düzensiz, kıvrımlı, serebriform nükleuslara sahip; nükleus etrafında müsinden kaynaklanmayan haloları bulunan, nispeten iri hücrelerdir. Bu hücrelerin epidermisi ve dermisi farklı paternlerde infiltre etmesi MF'deki temel histopatolojik bulgudur (Calonje et al. n.d.).

Biyopsi öncesinde kullanılan kortikosteroidler ve PUVA (psoralen ultraviyole A) uygulamaları histopatolojik bulguların değişmesine neden olabilirken farklı evrelerde de farklı histopatolojik bulgular görülebilir.

Özellikle hastalığın erken dönemlerinde atipik T lenfosit sayısı daha az olmakla birlikte, dermal lenfositlerin büyük kısmı sitokin üretiminden sorumlu reaktif T lenfositlerden oluşur. Reaktif T lenfositlerden salınan sitokinler farklı histolojik paternlerin oluşumuna neden olur. Bu nedenle inflamatuvar dermatozlarda görülen reaksiyon paternlerinin neredeyse tamamı MF'e eşlik edebilir (Hodak & Amitay-Laish, 2019).

### **Yama Evresi**

Erken dönem olan yama evresinde epidermis normal kalınlıkta, akantotik veya atrofik olabilir, yüzeyde fokal parakeratoz odakları ve hiperkeratoz alanları bulunabilir, bazalde vakuoler dejenerasyon izlenebilir. Epidermal spongioz ise beklenen bir bulgu değildir.



**Şekil 2. 9: Yama evresindeki MF'de belirgin haloları bulunan atipik lenfositler (Calonje et al., n.d.)**

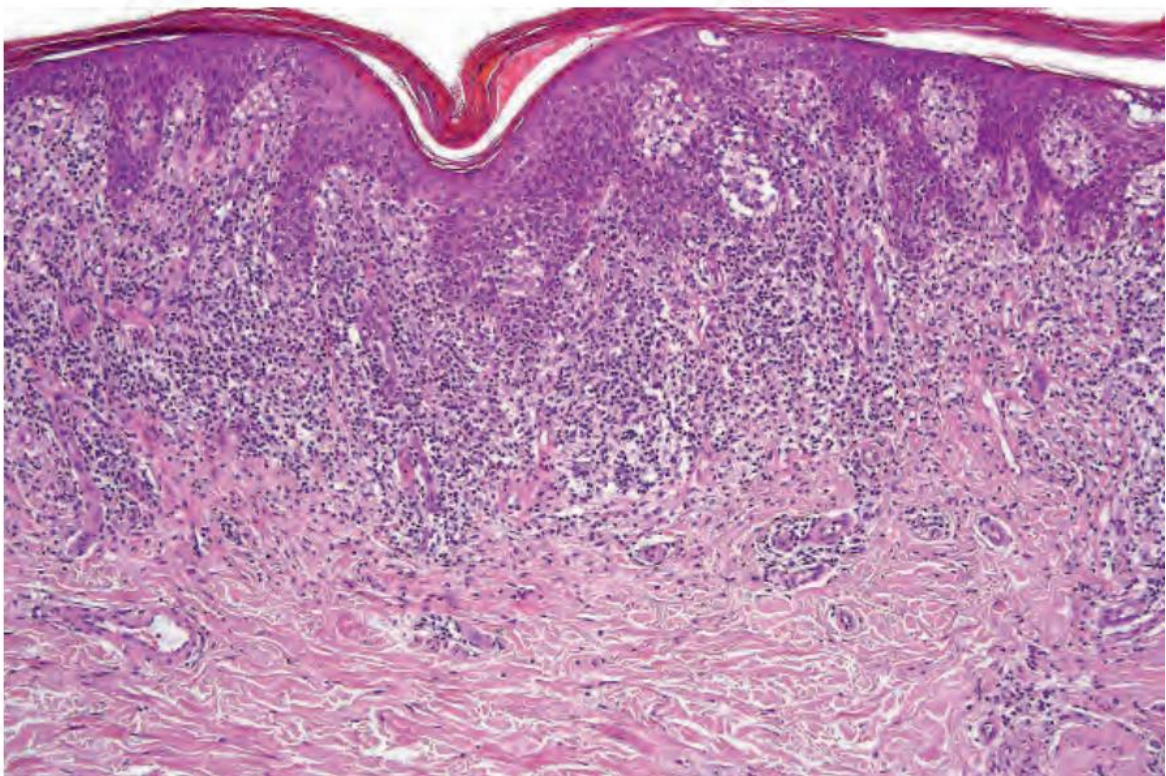
Spongioz olmadan epidermis bazal sırasında tek hücreler halinde palizatlı bir şekilde sıralanmış atipik T lenfositler bulunabilir, bu durum 'orantısız epidermotropizm' olarak adlandırılır. 4 veya daha fazla lenfositin epidermis içerisinde keskin sınırlı gruplar

oluşturması ise ‘pautrier mikroabsesi’ olarak adlandırılır ve görüldüğünde MF tanısı için karakteristik kabul edilir. Ancak yama evresinde epidermotropizm gösteren lenfosit sayısı az olabilir ve pautrier mikroabseleri her zaman görülmeyebilir (Gulin et al. 2024; Patterson, n.d.).

Papiller dermiste kollajen lifler kabalaşmaya başlayarak fibroplaziye neden olur. Dermiste perivasküler lenfohistiyositik inflamasyon, pigment inkontinansı görülebilir. (Calonje et al. n.d).

### **Plak Evresi**

Plak evresinde epidermis daha akantotik görünümde olup sıklıkla psöriaziform hiperplazi gösterir. Bu evrede epidermal lenfositik infiltrat daha belirgindir ve pautrier mikroabselerine daha sıklıkla rastlanır. Kıl folikül epitellerinde, ter bezlerinde ve yüzeysel dermiste bant tarzında tutulum görülebilir. İnfiltratı oluşturan atipik lenfositler 10 ila 30 µm çapındadır ve nükleusları daha belirgin kıvrıntılı formdadır (Patterson, n.d.).

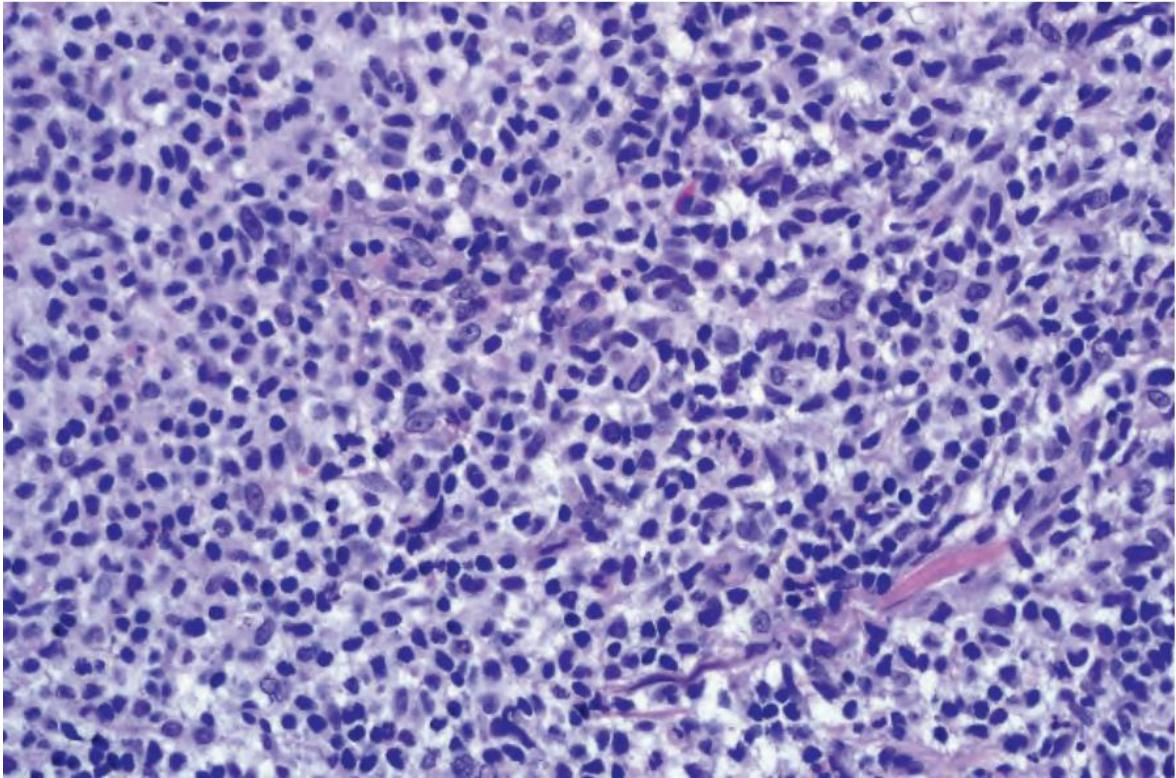


**Şekil 2. 10: Üst dermiste bant tarzında infiltrasyon içeren plak evresinde MF (Calonje et al., n.d.)**

Epidermiste bazal vakuoler dejenerasyon, apoptotik keratinositler ve müsinoz görülebilir. Dermiste pigment inkontinansı görülmeye devam eder (Calonje et al. n.d. Gulin et al. 2024; Patterson, n.d.).

## Tümör Evresi

Tümör evresinde dermiste daha monoton görünümdeki infiltrat yoğunlaşarak derin dermise ve subkutan yağ dokuya kadar ilerler. Epidermis ülseri görünümünde olabilirken epidermal atipik hücrelerde ve pautrier mikroabselerinde belirgin azalma mevcuttur. Daha ileri evrelerde büyük, anaplastik, pleomorfik görünümde lenfositler görülebilir. İnfiltratın %25'inden fazlasının bu şekilde büyük hücrelerden oluşması büyük hücre transformasyonu olarak adlandırılır. İnfiltrata CD30+ Reed Stenberg benzeri hücreler de eşlik edebilirken mitoz da oldukça sıktır (Calonje et al. n.d. Elder, 2018; Gulin et al. 2024; Patterson, n.d)



Şekil 2. 11: Tümöral evre MF'de uniform görünümdeki atipik lenfoid infiltrat (Calonje et al., n.d.)

### 2.5.1.5. MİKOZİS FUNGOİDES VARYANLARI

DSÖ, klasik MF ile farklı klinikopatolojik özelliklere, klinik davranış ve prognoza sahip 3 MF varyantını tanımlayarak sınıflamaya dahil etmiştir.

#### Folikülotropik MF

Folikülotropik MF (FMF), MF'in en sık görülen varyantı olup kıl foliküllerinin tutulumu ile karakterizedir. Oldukça geniş bir klinik spektruma sahiptir. Erken ve geç evrelerde farklı klinikopatolojik bulgular gösterebilir (Mitteldorf et al. 2018).

Erken evre FMF, gövde ve ekstremitelerde akneiform lezyonlar, foliküler keratozis benzeri lezyonlar veya eritemli yamalar şeklinde ortaya çıkar. İleri evre FMF’de ise baş boyun tutulumu ön planda olup klasik MF’e benzer plak ve nodüller olarak görülür (Roccuzzo et al. 2022).

Histopatolojik olarak perifoliküler alanda belirginleşen lenfositik infiltrat mevcuttur. Lenfosit atipisi hafif olabileceği gibi belirgin pleomorfizm de görülebilir. Biyopsilerin %75’inde folikül epitellerinde münin birikimi (foliküler müninöz) görülür. İleri evre lezyonlarda lenfositik infiltrat daha derin yerleşimli olup daha yoğundur. İnfiltrata eozinofiller ve plazmositler sıklıkla eşlik etmekte olup siringotropizm de görülebilir (Mitteldorf et al. 2018).

FMF, klasik MF’e göre daha kötü prognoza sahip olup cilde spesifik tedavilerden de daha az fayda görmektedir (Roccuzzo et al. 2022).

### **Pagetoid Retikülozis**

Woringer-Kolopp hastalığı olarak da bilinen pagetoid retikülozis MF’in nadir görülen bir varyantıdır. Kliniğinde klasik MF’den farklı olarak yavaş büyüyen, ağrısız ve soliter plak vardır ve ekstremitelerde tutulum görülür.

Histopatolojik olarak ise epidermise sınırlı atipik sitotoksik T lenfositlerin varlığı karakteristiktir. Dikkat çekici aşırı epidermotropizmin ve mitotik aktivitenin varlığı, lenfositlerin daha iri ve pleomorfik oluşu karakteristik özellikleridir (Larson & Wick, 2016; Osto et al. 2023).

Pagetoid retikülozis, eksizyona veya radyoterapiye iyi yanıt veren bir hastalık olmasına rağmen aynı lokalizasyonda veya uzak bölgelerde rekürrens de nadir değildir. Bu nedenle uzun süreli takip önerilir (Calonje et al. n.d.).

### **Granümatöz Gevşek Deri Hastalığı**

Genellikle erkeklerde üçüncü ve dördüncü dekadlarda görülen oldukça nadir bir MF varyantıdır. Klinik olarak kıvrımlı bölgelerde ve fleksör yüzlerde yerleşmiş kaşıntılı ve eritemli lezyonlar olarak görülür. Bu alanlarda deri gevşek ve kırışik görünümlüdür.

Histopatolojik olarak T lenfositlerin granümatöz proliferasyonu ve Touton benzeri dev hücrelerin varlığı karakteristiktir. Serebriform nükleuslu T hücreler, histiyositler ve

40'tan fazla nükleus içeren dev hücrelerden oluşan atipik infiltrasyon sıklıkla dermal yerleşimli olup subkutan dokuya uzanabilir (Al Faker et al. 2023; Shah & Safaya, 2012). Dermal elastik liflerde kayıp, dev hücre sitoplazmalarında görülen elastin lif fragmanlarının varlığı (elastofagositoz) ve dev hücre sitoplazmalarında lenfositlerin görülmesi (emperipolezis) karakteristiktir. Epidermotropizm nadir bir bulgudur (Al Faker et al. 2023).

Granülatöz gevşek deri hastalığı oldukça yavaş bir seyre sahip olup ekstrakutanöz yayılım nadirdir (Shah & Safaya, 2012).

### **2.5.1.6. MİKOZİS FUNGOİDES ALT TIPLERİ**

MF'in pek çok klinik alt tipi tanımlanmış olup bu alt tiplerin büyük kısmı MF ile benzer histolojik özellikler ve prognoza sahiptir. Bu nedenle DSÖ sınıflamasında ayrı tanımlar olarak sınıflandırılmamaktadır (Alsayyah, 2020).

#### **Hipopigmente MF**

Yetişkinlerde izlenen MF vakalarının yaklaşık %3,5'ini hipopigmente MF'ler oluştururken çocukluk çağı MF'lerinin yaklaşık %50'si hipopigmente MF'dir. Klinik olarak yuvarlak veya düzensiz sınırlı hipopigmente yamalar ve plaklar şeklinde görülür. Lezyonlar klasik MF ile benzer şekilde gövde ve kalçada yerleşirken üst ekstremitelerde klasik MF'in aksine güneş maruziyeti olan bölgelerde sık görülür.

Histolojisinde klasik MF'den farklı olarak epidermis bazalinde melanin pigmentinde azalma mevcuttur. Klasik MF'de atipik lenfositler genellikle CD4+ morfolojideyken hipopigmente MF'de CD8+ morfoloji görülür (Alsayyah, 2020; Hodak & Amitay-Laish, 2019).

Ayrıncı tanısında vitiligo, pitriazis versicolor, pitriazis alba benzeri hastalıklar yer alır. Hipopigmente MF indolan gidişli ve iyi prognozlu bir alt tiptir (Calonje et al., n.d.).

#### **Granülatöz MF**

Klinik olarak diğer granülatöz dermatitlere benzer şekilde ve cutis laxa'nın aksine skuam içermeyen kalın plaklar ve nodüller şeklinde görülür (Hodak & Amitay-Laish, 2019).

Histolojik olarak ise belirgin granülom oluşumu veya çok sayıda histiyositik dev hücre varlığı veya atipik infiltrasyonun %25'ten fazlasını histiyositlerin oluşturduğu durumlarda granülatöz MF tanısını önerilmektedir. Granülomlar sıklıkla non nekrotizan

ve sarkoidoz benzeri granülomlar şeklindedir. Bazı durumlarda histiyositik inflamasyon yaygınlığı ve şiddeti atipik lenfositlerin görülmesini zorlaştırarak tanıyı geciktirir (Virmani et al. 2016).

Granüloamatöz gevşek deriden ayrımında histopatolojik olarak belirgin elastofagositoz ve elastik lif kaybının, klinik olarak da sarkık ve gevşek cilt kıvrımlarının görülmemesi ile ayrılır (J. Y. Li et al. 2013).

Granüloamatöz MF, klasik MF'e göre daha kötü prognoza sahip olup cilde uygulanan tedavilere karşı daha dirençlidir (Virmani et al. 2016).

### **Siringotropik MF**

Siringotropik MF'in ayrı bir antite mi yoksa folikülotropik MF spektrumunun bir parçası mı olduğu tartışmalı bir konudur (Hodak & Amitay-Laish, 2019). Klinik olarak daha çok akral bölgeyi tutma eğiliminde olan soliter veya multiple, punktat ve eritematöz yama, plak veya papüller olarak görülür. Lezyonlara sıklıkla alopesi eşlik eder.

Ekrin bez tropizmi histopatolojinin temeli olup epidermotropizm de belirgin olarak görülür. Vakaların %68'ine eşlik eden folikülotropizm ve %15-32'sine eşlik eden foliküler müsinoz görülür (Virmani et al. 2016).

FMF'e benzer şekilde cilde yönelik tedavilere cevapsız olabilir ve tedavide lokal radyoterapi gerekebilir (Calonje et al. n.d.).

### **Pigmente Purpurik Dermatoz (PPD) Benzeri MF**

PPD'nin zamanla MF'e dönüşebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. Uzun süreli, genişlemiş tutulumlarda ve kaşıntının varlığında PPD benzeri MF'e dönüşüm ön planda düşünülmelidir (Riyaz et al. 2016).

Klasik MF bulgularına ek olarak PPD'ye benzer şekilde eritrosit ekstravazasyonları, endotelde aktivasyon ve dermal hemosiderin birikimi görülür. PPD ve PPD benzeri MF ayrımı histopatolojik olarak oldukça zordur. İmmunhistokimyasal olarak CD8 baskın lenfositik infiltrat ve poliklonalite varlığı PPD lehine bulgulardır. Ancak bazı durumlarda CD4+ baskın PPD vakaları da bildirilmektedir (Gökyayla et al. 2020; Riyaz et al. 2016).

## **Vezikülobüllöz MF**

Nadir görülen bir MF tipi olup özellikle avuç içleri ve ayak tabanlarında büllöz tutulum gösterme eğilimindedir. Özellikle MF tanısı olan hastalarda tedavi sonrası gelişen büllöz pemfigoidden ayrımı önemlidir. Subkorneal, intraepidermal, subepidermal ayrışmalar görülebilir. Ancak her zaman direkt immunfloresan bulguları negatiftir (Calonje et al. n.d).

## **Poikilodermatoz MF**

Poikiloderma; kutanöz atrofi, telenjektazi ve maküler pigment değişiklikleri ile karakterize benekli cilt görünümüne verilen isimdir. Bir çalışmaya göre tüm MF'lerin %11'ini poikilodermatoz MF oluşturmaktadır. Yama evresinde görülen bir histolojik varyant olup özellikle meme ve kalçada tutulum yapma eğilimindedir.

Histopatolojik olarak epidermal atrofi, bazal vakuoler değişiklikler, pigment inkontinansı, telenjektazik değişiklikler mevcuttur. Klasik MF'in aksine CD8+ morfoloji gösterme eğilimindedir (Hodak & Amitay-Laish, 2019).

### **2.5.1.7.İMMUNHİSTOKİMYASAL BULGULAR**

MF'i oluşturan neoplastik T hücreleri CD3+ olup sıklıkla CD4+, CD8- yardımcı T lenfositlerdir. Nadiren de bu hücreler CD4-, CD8+ veya CD4-, CD8- morfolojilerde olabilir. CD8+ hücrelerden oluşan MF sıklıkla daha genç yaşlarda görülmekte olup farklı alt tiplerle ilişkili olabilir (Calonje et al. n.d.).

Reaktif T hücreleri, diğer T hücre belirteçlerinden CD2, CD5, CD7 antijenlerini eksprese eder. Neoplastik T hücreleri ise bu antijenlerin ekspresyonlarında çeşitli oranlarda kayıplar içerir. Özellikle CD2, CD3 ve CD5 ekspresyonlarında %50'nin üzerinde kayıp izlenmesi MF tanısı için son derece hassas kriterlerdir (Amorim et al. 2020). CD7 kaybı ise reaktif süreçlerde de görülebilen bir durum olup MF açısından anlamlı olması için %90 üzerinde kayıp olması gerekmektedir (Calonje et al. n.d.). Ekspresyon kayıpları önce epidermal T lenfositlerde izlenirken ilerleyen aşamalarda dermal T lenfositlerde de kayıplar görülür. (Amorim et al. 2020).

MF vakalarının yaklaşık %50'sinde IL2 reseptörü eksprese edilmektedir. IL2 reseptörünün 3 alt birimi olup bunlar CD25, CD122 ve CD132'dir. MF; bu üç antijenin eksprese edilme oranlarına göre IL2 afinitesi düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılabilir (Calonje et al. n.d. Prince et al. 2012).

CD30 ekspresyonu MF’de büyük hücre transformasyonu ile ilişkilendirilmiş olsa da büyük hücre transformasyonu içeren vakaların bir kısmında CD30 pozitifliği mevcut değildir (Calonje et al. n.d.; Elder, n.d.).

MF’de T hücre morfolojisi genel olarak Th ağırlıklı olmasına rağmen özellikle tümöral fazda TIA1, perforin ve granzim B gibi sitotoksik T hücre antijenleri de eksprese edilebilir (Elder, n.d.).

TOX proteini, T lenfosit gelişim aşamalarında CD4+CD8+ lenfositlerden CD4+ lenfositlerin seçilimi sırasında görev alır. Dolaşımdaki normal CD4+ lenfositlerde TOX ekspresyonu izlenmezken neoplastik T hücrelerinde yüksek TOX ekspresyonu görülür. Ancak bu ekspresyon MF’e özgü olmayıp diğer KTHL’larda da görülebilir (Ahmed et al. 2023).

#### 2.5.1.8. TANISAL KRİTERLER VE AYIRICI TANI

MF, doğru tanı için multidisipliner yaklaşım gerektiren hem klinik hem de histopatolojik olarak pek çok farklı hastalığı taklit edebilen bir neoplastik süreçtir. Bu nedenle günümüze kadar MF’de doğru tanıyı kolaylaştırmak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla farklı algoritmalar önerilmiştir.

MF tanısında doğruluğun artırılması amacıyla Uluslararası Kutanöz Lenfoma Topluluğu (ISCL) tarafından özellikle yama aşamasındaki erken MF’de kullanılabilecek bir tanı algoritması oluşturulmuştur. Bu algoritmada klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler başlıklara ait temel ve ek kriterler tanımlanmakta olup farklı kategorilerden toplam dört ve üzeri puan elde edildiğinde MF tanısının koyulabileceği belirtilmiştir (Ryu et al. 2021).

KRİTER	PUANLAMA SİSTEMİ
<b>Klinik</b>	
<b>Temel Kriter</b>	
-Persistan ve/ veya progresif yama ve ince plaklar	Temel + 2 Ek kriter : 2 puan
<b>Ek Kriterler</b>	
-Güneş görmeyen yerde lokalize -Boyut ve şekil değişkenliği -Poikiloderma	Temel + 1 Ek kriter : 1 puan

## Histopatolojik

### Temel Kriter

-Yüzeyel lenfoid infiltrasyon

Temel + 2 Ek kriter :  
2 puan

### Ek Kriterler

-Spongioz olmaksızın epidermotropizm  
-Lenfoid atipi

Temel + 1 Ek kriter :  
1 puan

## Moleküler

-Klonal TCR gen yeniden düzenlenmesi

Klonalite : 1 puan

## İmmunhistokimya

-T hücrelerinin %50'sinde CD2, CD3, CD5 kaybı  
-T hücrelerinin %90'ında CD7 kaybı  
-CD2, CD3, CD5, CD7 ekspresyonlarında dermal-epidermal uyumsuzluk

Bir veya daha fazla  
kriter : 1 puan

**Tablo 2. 3: Erken MF'de ISCL tanı algoritması (Pimpinelli et al., 2005).**

ISCL algoritmasına göre tanıdaki en önemli parametreler klinik ve histopatolojik bulgulardır. Bu iki kategoride tanımlanan temel kriterlerin ve ek kriterlerden iki tanesinin aynı anda bulunması durumunda immunhistokimyasal ve moleküler testlere gerek kalmadan MF tanısı koyulabilir (Miyagaki, 2021).

### Klinik Kriterler

MF'de karakteristik olarak persistan veya ilerleyici deri lezyonları görülür. Görülen lezyonlar zamanla boyut veya sayı olarak artma eğiliminde olup topikal tedavilerle nadiren geriler. Lezyonlar karakteristik olarak güneş görmeyen bölgelerde (gövde, kalça, inguinal bölge gibi), farklı boyut, şekil ve renkte multiple odaklar olarak ortaya çıkar. Bu özellikler pek çok dermatozda da görülebilir (Alsayyah, 2020; Pimpinelli et al. 2005). Yama evresindeki MF olgularında klinik bulgular seboreik dermatit, atopik dermatit, dishidrotik egzema ile benzer görünümlere sahip olabilirken epidermotropizmin belirgin olduğu olgularda ise görünüm eritema multiformeye benzeyebilir (Alsayyah, 2020).

Benekli pigmentasyon, telenjiektazi ve epidermal atrofinin bir arada bulunması poikiloderma olarak adlandırılmakta olup MF için diğer klinik bulgulara göre daha spesifiktir. Güneş görmeyen bölgelerde görülen kalıcı poikilodermatotik lezyonlar, biyopsi ile aksi ispat edilene kadar MF olarak kabul edilir (Pimpinelli et al. 2005).

Yama ve erken plak evrelerinde MF'in klinik olarak tanınması oldukça zor olmakla birlikte biyopsi kararı ve uygun biyopsi bölgelerinin seçilmesi açısından son derece önemlidir. Biyopsi yapılmadan en az iki hafta öncesinde uygulanan topikal tedavilerin kesilmiş olması ve bu dönemde lezyonların güneşten korunması gerekir (Hodak et al. 2023). Biyopsi için en eski, iyi gelişmiş ve infiltrate görünümdeki lezyonlardan ve daha yeni gelişen lezyonlardan çoklu örneklemelerin yapılması doğru tanı koyma olasılığını artırır (Pimpinelli et al. 2005).

### **Histopatolojik Kriterler**

Histopatolojik olarak spongiöz göstermeyen epidermiste iri, hiperkromatik, serebriform nükleuslu, halolu atipik hücrelerin tek hücreler veya gruplar halinde bulunması MF tanısında önemli bir parametredir (Pimpinelli et al. 2005). Ancak sekonder sifiliz, skabiyes, aktinik dermatit, vitiligo gibi çeşitli inflamatuvar dermatozlarda da atipik görünümlü lenfositler bulunabilir. Atipik lenfositlere ek olarak benzer oranlarda plazma hücrelerinin bulunması sekonder sifilizi, epidermis üst sıralarında tespit edilen akar varlığı ise skabiyesi düşündürür. Aktinik dermatitte atipik lenfositler MF'in aksine sıklıkla CD8+ morfolojidedir (Alsayyah, 2020).

Lenfositlerin DEB'de bant tarzında yerleşmesi ve epidermisi atake etmesi MF'de görülebildiği gibi likenoid dermatitlerde de görülebilir. Likenoid dermatitlerde görülebilen spongiöz ve lenfositlerde CD3, CD4, CD8 ile benzer oranlarda ekspresyon görülmesi ayırıcı tanıda faydalıdır (Alsayyah, 2020).

Pautrier mikroabselerinin varlığı plak döneminden itibaren MF vakalarında sıklıkla görülmektedir. Bazı spongiotik dermatitlerde epidermis içerisinde monositlerden ve langerhans hücrelerinden oluşan hücre toplulukları görülmektedir. Bu topluluklar pautrier mikroabseleriyle karıştırılabilir ancak pautrier mikroabselerindeki atipik hücreler dar sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu iken langerhans hücre toplulukları soluk sitoplazmalı, böbrek şekilli, veziküler nükleuslu hücrelerden oluşur (Jaffe, 2010).

MF’de sık görülen bu histopatolojik bulgular Guitart ve arkadaşları sınıflandırılarak bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Elde edilen toplam skora göre MF negatif, MF şüphesi ekarte edilemeyen, MF düşündürür bulgular ve kesin MF olmak üzere 4 tanı kategorisinin kullanılması önerilmiştir (Guitart et al. 2001).

Ancak bu skorlama sistemi, MF infiltrasyonunun nispeten daha belirgin olduğu plak ve tümöral evrelerde tanı için kullanışlı olsa da infiltrasyonun son derece minimal olduğu yama evresinde yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle tanıda histopatolojik kriterlerin yanı sıra diğer klinik ve immunhistokimyasal parametrelerin kullanılması da önemlidir.

## **1.MAJOR KRİTERLER**

### **a. Küçük Büyütmeye Lenfositik İnfiltrasyon Yoğunluğu Değerlendirme**

Skor 0: Seyrek infiltrasyon

Skor 1: Hafif yüzeysel perivasküler infiltrasyon

Skor 2: Papiller dermis genişlemesi olmaksızın orta derecede belirgin perivasküler veya band tarzında infiltrasyon

Skor 3: Papiller dermisi genişleten ve retiküler dermisi de ilgilendiren yoğun infiltrasyon

### **b. Orta Büyütmeye Epidermotropizm Değerlendirme**

Skor 0: Epidermotropizm yok

Skor 1: Fokal bazal epidermotropizm ve/veya tek pautrier mikroabsesi veya az sayıda ikili/üçlü topluluklar veya spongiöz olmaksızın seyrek intraepidermal lenfositler

Skor 2: Yaygın epidermotropizm ve/veya iki veya daha fazla sayıda pautrier mikroabsesi

Skor 3: Keratinositlerden daha fazla sayıda lenfosit ile karakterize yoğun epidermotropizm

### **c. Büyük Büyütmeye Lenfosit Atipisi Değerlendirme**

Skor 0: Atipi yok

Skor 1: Hafif atipi (küçük ve orta büyüklükte lenfositler)

Skor 2: Orta dereceli atipi (küçük, orta büyüklükte ve büyük atipik lenfositler)

Skor 3: Tümü atipik ve pleomorfik hücreler, çok sayıda mitoz, az sayıda küçük yuvarlak reaktif lenfositler

## **2.MİNOR KRİTERLER**

Skor 1: Papiller dermiste tek lenfositler çevresinde retiküler fibroplazi (tel görünümlü kollajen)

Skor 1: İntraepidermal hafif atipi içeren lenfosit

Skor 2: İntraepidermal kuvvetli atipi içeren lenfosit

Skor 1: İnflamatuvar özellik\* olmaksızın lenfositik infiltrasyon

\*: inflamatuvar özellikler: papiller dermis ödemi, mikst inflamatuvar infiltrasyon, spongiöz, endotel şişkinliği ve nötrofil marjinasyonu

### **TOPLAM SKOR:**

0-2: Non spesifik perivasküler / interfaz dermatit

3-4: Atipik lenfoid infiltrasyon (MF tanısı ekarte edilemez)

5-6: Atipik lenfoid infiltrasyon (MF düşündürülen bulgular)

>7: MF

**Tablo 2. 4: Guitart ve arkadaşları tarafından tanımlanan histopatolojik MF kriterleri ve skorlaması**  
(Guitart et al., 2001)

### **İmmunhistokimyasal Kriterler**

Klinik ve histopatolojik bulgular ile kesin tanımlamanın yapılamadığı durumlarda immunhistokimyasal ve moleküler testler kullanılabilir. Ancak yalnızca immunhistokimyasal ve moleküler bulguların varlığı tanı için yeterli değildir (Miyagaki, 2021).

İmmunhistokimyasal değerlendirmede CD2, CD3 ve CD5 ekspresyonlarında %50'den fazla azalma ve epidermal-dermal ekspresyonlardaki uyumsuzluk KTHL için oldukça spesifik olup MF tanısında spesifitesi azalmaktadır. CD7 kaybı pek çok inflamatuvar dermatozda da görülebilir, MF için ise %90'ın üzerinde kayıp görülmesi tanısal kabul edilmiştir (Pimpinelli et al. 2005). İkiden fazla T hücre belirtecinde kayıp görülmesinin MF tanısı için daha anlamlı olabileceği düşünülmekteyken yapılan son çalışmalarda ikiden fazla T hücre belirtecinde kayıp gösteren inflamatuvar dermatozlar da tanımlanmıştır (Florell et al. 2006).

Tanı kriterlerinde yer almamasına rağmen MF vakalarının büyük kısmında CD4+ hücrelerin klonal proliferasyonu nedeniyle CD4/CD8 oranında artışlar görülmektedir. MF tanılı vakalar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda CD4/CD8 oranının 2,4'ün, bazı çalışmalarda 6'nın, bazılarında ise 10'un üzerinde olduğu belirtilmiştir. CD4/CD8 oranındaki artış patolojik değerlendirmede kullanılan bir adım olmasına rağmen kesin bir sınır değeri belirlenememiş ve tanı kriterlerine dahil edilmemiştir (Florell et al. 2006; Wechsler et al., 2022).

## **Moleküler Kriterler**

Klonalite analizlerinde belirgin CD4+ ve CD8+ hücrelerin varlığı ve CD3, CD2, CD5, CD7 belirteçlerinin olmaması MF tanısını destekler. Ancak reaktif süreçlerde ve inflamatuvar dermatozlarda da klonalite saptanabilir. Bu nedenle klinik ve histopatolojik bulgular olmadan yalnızca klonalite sonuçları ile MF tanısı koyulmamalıdır (Pimpinelli et al. 2005).

Büyük plak parapsöriazis klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler olarak MF'e benzer özellikler gösterebilir ve MF'den ayrımı oldukça zor olabilir. Örtüşen bulgular nedeniyle bazı otoriteler BPP premikotik dermatoz olarak kabul ederken bazı otoriteler erken evre MF içerisine dahil edilmesi gerektiğini savunmaktadır.

BPP'de MF'e benzer şekilde gövde ve kalçada tutulum gösteren tedaviye dirençli yamalar ve poikiloderma görülebilir ancak MF yamaları kalın ve belirgin derecede kaşıntılıyken BPP'de yamalar daha ince ve daha az kaşıntılıdır.

Histopatolojik olarak her ikisinde de epidermotropik CD4+ lenfositler görülebilir ancak BPP'de lenfosit atipisi daha az olup lenfositler tek tek dağılıma eğilimindedir, pautrier mikroabsesinin varlığı MF tanısı için oldukça önemli bir ipucudur (Chairatchaneeboon et al. 2022).

BPP'de de epitel içerisindeki lenfositlerde CD4/CD8 oranında artış görülürken bu artışın genellikle 6 kattan daha az olduğu düşünülmektedir. CD7 ile MF'de ve diğer inflamatuvar dermatozlarda olabileceği gibi kısmi kayıplar görülmekte olup tama yakın kayıp MF için daha anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. BPP'de CD2, CD3, CD5 ekspresyonlarında genellikle kayıp görülmez (Bordignon et al. 2011).

Hem BPP hem de KPP tanılı hastalarda periferik kanda deri lezyonlarından yapılan analizlerde T hücre monoklonalitesi saptanabilir. Ancak monoklonalite varlığı parapsöriazis için tanısal ve MF'e dönüşümü gösteren bir bulgu değildir (Bordignon et al. 2011).

### **2.5.1.9. KLİNİK SEYİR VE PROGNOSTİK PARAMETRELER**

MF erken evrelerde tanı alındığında ortalama 10-35 yıllık sağ kalım beklentisi bulunan iyi prognozlu bir neoplastik süreçtir. Ancak vakaların %25'inden daha fazlası ortalama sağ kalımın 4 yıldan daha az olduğu ileri evre hastalığa ilerleyebilir. Nodal tutulum görülen hastalarda ise sağ kalım yaklaşık 13 aydır (Scarlsbrick et al. 2014).

MF'in klinik seyrini tahmin etmede kullanılan çeşitli prognostik parametreler tanımlanmıştır. Erken evre hastalıklarda kutanöz lenfoma uluslararası prognostik indeksi (CLiPi) tanımlanmıştır. Bu kriterler arasında tanı anında yaşın 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, deri lezyonlarının plak formunda olması ve folikülotropizm varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Histopatolojik olarak doğrulanmış dermatopatik lenf nodlarının varlığı da kötü prognozla ilişkilidir (Lee, 2023).

İleri evre hastalıkta ise Uluslararası Kutanöz Lenfoma Konsorsiyumu (CLIC) kriterleri prognoz tahmini için kullanılır. Bu kriterler içerisinde tanı anında yaşın 60'ın üzerinde olması, evre IV hastalık tutulumu, kanda yüksek LDH (laktat dehidrogenaz) seviyesi ve lezyonların histopatolojik incelemesinde saptanan büyük hücre transformasyonu kötü prognozla ilişkilidir (Lee, 2023).

#### 2.5.1.10.EVRELEME

ISCL/ EORTC tarafından kabul edilen güncel MF evrelemede deri tutulumu (T), lenf nodu tutulumu (N), visseral organ tutulumu (M) ve periferik kan tutulumu (B) değerlendirilmektedir (Lee, 2023).

T Kategorisi	T Kriterleri
T1	Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan sınırlı yamalar, papüller ve/veya plaklar
-T1a	Sadece yama varlığı
-T1b	Plak ± yama varlığı
T2	Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan yamalar, papüller veya plaklar
-T2a	Sadece yama varlığı
-T2b	Plak ± yama varlığı
T3	1cm'den büyük bir veya daha fazla tümör
T4	Vücut yüzeyinin %80'ininden fazlasını kaplayan ve birleşen eritem

**Tablo 2. 5: MF evrelemede ISCL/EORTC Primer Tümör Sınıflaması (Miyashiro & Sanches, 2023)**

<b>N Kategorisi</b>	<b>N Kriterleri</b>
Nx	Histolojik kanıt olmadan klinik olarak anormal lenf nodu varlığı
N0	Klinik olarak anormal lenf nodu yok, biyopsi gerekli değil
N1	Klinik olarak anormal lenf nodları, Histopatolojik olarak lenf nodu mimarisini bozmayan dermatopatik lenfadenopati veya izole atipik lenfosit varlığı
-N1a	Negatif veya belirsiz klon
-N1b	Cilt ile uyumlu pozitif klon
N2	Klinik olarak anormal lenf nodları, Histopatolojik olarak lenf nodu mimarisini bozmayan atipik lenfosit agregatları
-N2a	Negatif veya belirsiz klon
-N2b	Cilt ile uyumlu pozitif klon
N3	Klinik olarak anormal lenf nodları, Histopatolojik olarak frank tutulumu ve lenf nodu mimarisinde kısmen veya tamamen bozulma
-N3a	Negatif veya belirsiz klon
-N3b	Cilt ile uyumlu pozitif klon

**Tablo 2. 6: MF evrelemesinde ISCL/EORTC Lenf Nodu Sınıflaması** (Miyashiro & Sanches, 2023)

<b>M Kategorisi</b>	<b>M Kriterleri</b>
M0	Visseral organ tutulumu yok
M1	Visseral organ tutulumu mevcut
-M1a	Kemik iliği tutulumu
-M1b	Kemik iliği dışı visseral organ tutulumu

**Tablo 2. 7: MF evrelemesinde ISCL/EORTC Visseral Organ Tutulumu Sınıflaması** (Miyashiro & Sanches, 2023)

<b>B Kategorisi</b>	<b>B Kriterleri</b>
Bx	Periferik kan tutulumu belirlenemedi
B0	Kayda değer kan tutulumu yok, (Periferik kandaki lenfositlerin $\leq 5\%$ 'i atipik (Sezary) hücresi)
-B0a	Negatif veya belirsiz klon
-B0b	Cilt ile uyumlu pozitif klon
B1	Kanda B2 kriterlerini karşılamayan düşük tümör yükü
-B1a	Negatif veya belirsiz klon
-B1b	Cilt ile uyumlu pozitif klon
B2	Kanda yüksek tümör yükü ( $\geq 1,000 /\mu\text{L}$ Sezary hücresi)
-B2a	Negatif veya belirsiz klon
-B2b	Cilt ile uyumlu pozitif klon

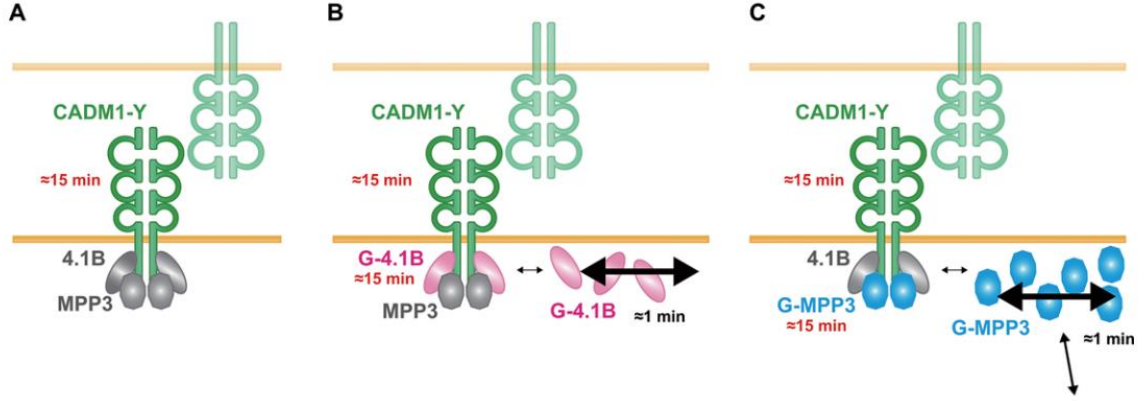
**Tablo 2. 8: MF evrelemede ISCL/EORTC Periferik Kan Tutulumu Sınıflaması** (Miyashiro & Sanches, 2023)

<b>Klinik Evreleme</b>	<b>TNMB Sınıflaması</b>			
<b>IA</b>	T1	N0	M0	B0, B1
<b>IB</b>	T2	N0	M0	B0, B1
<b>IIA</b>	T1, T2	N1, N2	M0	B0, B1
<b>IIB</b>	T3	N0, N1, N2	M0	B0, B1
<b>IIIA</b>	T4	N0, N1, N2	M0	B0
<b>IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0	B1
<b>IVA1</b>	Herhangi bir T evresi	N0, N1, N2	M0	B2
<b>IVA2</b>	Herhangi bir T evresi	N3	M0	B0, B1, B2
<b>IVB</b>	Herhangi bir T evresi	N0, N1, N2, N3	M1	B0, B1, B2

**Tablo 2. 9: MF evrelemesi ISCL/EORTC'ye göre MF evrelemesi** (Miyashiro & Sanches, 2023)

## 2.6. CADM1

Hücre adezyon molekülleri, hücre membranına yerleşerek hücre-hücre etkileşimi ve sinyal iletim mekanizmaları aracılığıyla hücre motilitesi, proliferasyon ve apoptoz süreçlerinde yer alan membranöz proteinlerdir. İntegrin, selektin, kaderin ve immunglobulin süper ailesi olmak üzere 4 temel grupta incelenir (H. Li et al. 2021).



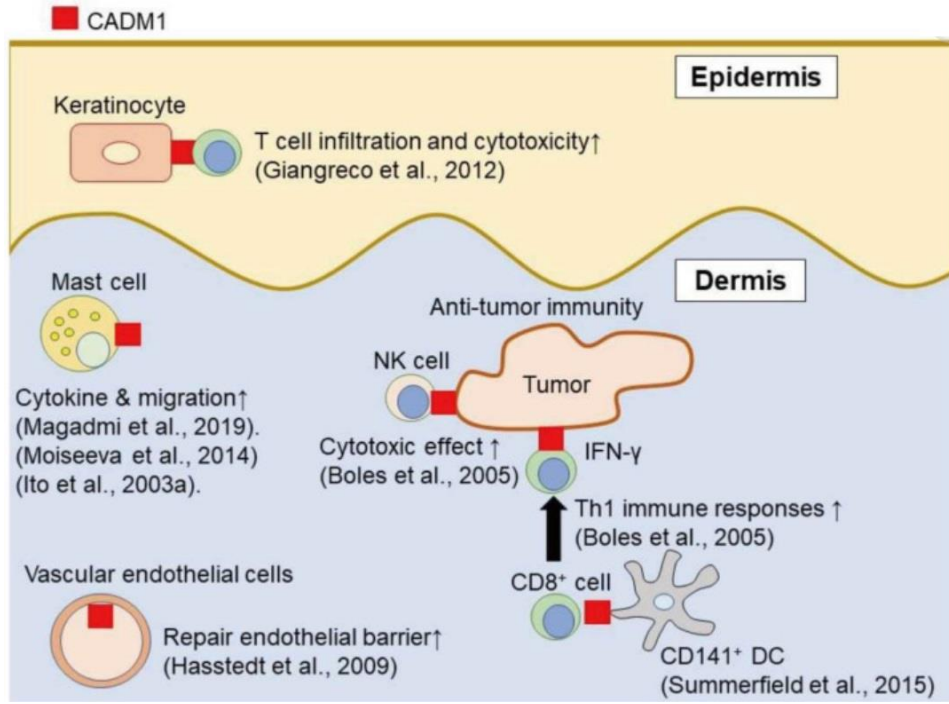
Şekil 2. 12: CADM1 kompleksinin hücre içi MPP3 ile etkileşimi (Sakurai-Yageta et al., 2015)

İlk olarak küçük hücreli dışı karsinomlarda (KHDK) tanımlanan CADM1; TSLC1, IGSF4, SgIGSF ve SynCAM olarak da bilinmektedir. 11q23 numaralı kromozomal bölgede kodlanan 422 aminoasitten oluşan bir hücre adezyon molekülü olup immunglobulin süper ailesinde yer alır (Murakami, 2005).

CADM1, bazolateral taraf hücre membranlarına yerleşme eğiliminde olup 3 hücre dışı immunglobulin alanından oluşan N terminali, tek bir transmembran alanı ve kısa bir C terminal sitoplazmik alanı içerir. Hücre dışı alan EGF / ErbB reseptörleri, CARTM ve integrinler ile etkileşime girerek hücre-hücre bağlantısında görev alır (Pujari et al. 2015). C terminal sitoplazmik alanı ise protein 4.1 bağlama motifi ve tip II PDZ bağlama motifi içerir. Sitoplazmik motifler membran ilişkili guanilat kinaz homologları (MAGuKs), MPP3 ile etkileşime girerek ve fosfoinozitol 3 fosfat (PI3K) yolağı aracılığıyla hücre içi sinyal iletiminde ve aktin iskeleti oluşumunda görev alır (H. Li et al. 2021).

Epidermiste yer alan keratinositlerde, çeşitli lenfositlerde, natürel killer (NK) hücrelerde, dentritik hücrelerde ve dermal vasküler endotelinde CADM1 ekspresyonu mevcuttur. CADM1'in dermal inflamatuvar hücrelerin antitümöral ve sitotoksik etkisini artırdığı düşünülmektedir. Keratinositlerdeki CADM1 aktivasyonunun, dermal sitotoksik T lenfositlerin ekspresyonunu ve sitotoksik etkilerini artırdığı düşünülmektedir. Aynı zamanda

NK hücrelerinden tümör lizatlarının oluşumunu ve sitotoksik T lenfositlerden interferon salınımı artırdığı tespit edilmiştir. Dermal dentritik hücrelerdeki CADM1 aktivasyonu TLR3 ekspresyonunun ve inflamatuvar sitokin salınımının artmasına neden olur. Mast hücrelerindeki CADM1 aktivasyonu ise duyuşal nöronlara yapışarak mast hücrelerinden sitokin salınımını ve mast hücrelerinin göçünü artırır (Sawada et al. 2020).



Şekil 2. 13: CADM1'in epidermal ve dermal hücrelerdeki fonksiyonları (H. Li et al., 2021)

Ayrıca CADM1'in NF2, KIBRA, SAV1 ile birlikte oluşturduğu membranöz protein kompleksi çeşitli ikincil mesajcılar aracılığıyla nükleer YAP1'in sitoplazmaya geçmesini sağlayarak YAP1'i fosforiller ve yıkılmasını sağlar. YAP1 aktif durumdayken nükleusta yerleşerek hücre proliferasyonunda görev alır. CADM1'in YAP1 inaktivasyonu aracılığıyla tümör supresör etki gösterdiği düşünülmektedir (H. Li et al. 2021).

### 2.6.1. SOLİD MALİGNİTELERDE CADM1

İlk olarak akciğer KHDK'lerin %80'ninde promotör bölge metilasyonu aracılığıyla CADM1 inaktivasyonu olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca KHDK'nin bir alt kümesinde, 11q23 nolu kromozomda çerçeve kayması veya non-sense mutasyonlar ilişkili heterojenite kaybının, CADM1 gen ekspresyonunda çift vuruş etkisiyle inaktivasyona neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle CADM1 ekspresyonunda azalma karsinogenezle ilişkilendirilmiştir (Murakami, 2005). KHDK'lerde azalmış CADM1 ekspresyonu aynı

zamanda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. KHDK aksine akciğer küçük hücreli karsinomlarında ise CADM1 ekspresyonunun korunduğu tespit edilmiştir (H. Li et al. 2021).

CADM1 promotor bölge metilasyonu; kolorektal karsinomlarda, mide adenokarsinomlarında, HPV ilişkili serviks karsinomlarında, ürotelyal karsinomlarda tespit edilmiş olup bu karsinomlarda CADM1 ekspresyonunda azalma kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Glioblastomda CADM1 protein ve mRNA ekspresyonunda miRNA148a aracılığıyla azalma görülür. (H. Li et al. 2021).

Kutanöz SCC'lerde CADM1 ekspresyonunun azaldığı ve azalma oranının kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiş olup mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır (Sawada et al. 2020).

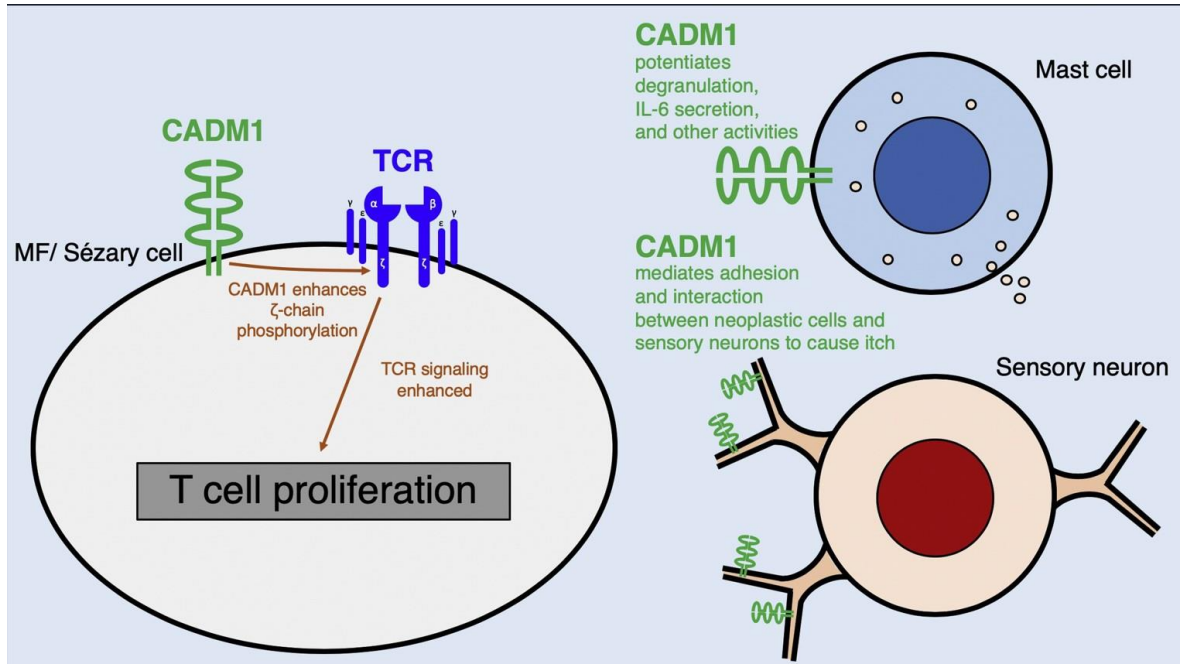
Melanomlarda, artmış TWIST1 aktivitesi CADM1 promotor bölgesindeki e-box ile etkileşime girerek CADM1 ekspresyonunu doğrudan inhibe eder. Bu sayede melanom hücrelerinin göç ve metastaz yeteneğini artırır (H. Li et al. 2021).

## **2.6.2. LENFOİD MALİGNİTELERDE CADM1**

Solid tümörlerin aksine yetişkin T hücreli lösemi / lenfomada (ATLL) CADM1 ekspresyonunun normale oranla 30 kata yakın artış gösterdiği tespit edilmiştir (Murakami, 2005).

ATLL, HTLV1 ilişkili viral onkogenezi sonucu meydana gelen CD4+ lenfoid bir malignitedir. Bu süreçte HTLV1'e ait tax onkoproteini başlatıcı etkiye sahiptir. Tax proteini çeşitli membranöz proteinler ile birlikte hücre membranında bir kompleks oluşturarak nükleer faktör kappa-B (NF-κB) transkripsiyon faktörü sinyal yollarını aktive eder. NF-κB yolağının kalıcı aktivasyonu sayesinde HTLV1 ile enfekte hücreler proliferasyon kapasitesini artırır ve ölümsüzlük kazanır. CADM1, tax'ın oluşturduğu membranöz protein kompleksinin önemli bir parçası olduğu tespit edilmiştir (Pujari et al. 2015). ATLL' de ayrıca TIAM1 ve CADM1 etkileşiminin T hücrelerinin invaziv doğasında etkili olduğu bulunmuştur (Yuki et al. 2018).

CADM1 artmış ekspresyonu, ATLL'nin viral onkogeneziinde kritik bir yere sahiptir. Bir çalışmada HTLV1 ile enfekte kişilerde CD4+, CADM1+ hücrelerin yüzdesine göre ATLL evrelemesi yapılmış ve CADM1 ekspresyon oranının ATLL'de klinik prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir (H. Li et al. 2021).



Şekil 2. 14: MF’de CADM1 ekspresyonu (Yuki et al., 2018)

ATLL ve MF’de malign hücre belirteçlerinin benzer olması nedeniyle CADM1 ekspresyonu MF’de de araştırılmaktadır (Yuki et al. 2018). Patogenez tam olarak belirlenememiş olsa da CADM1'in neoplastik hücreler ile tümör mikroçevresi arasındaki TCR sinyalinin ve etkileşimini indükleyerek MF patogenezinde yer alabileceği düşünülmektedir. (Zhang et al. 2020).

## 2.7. TIAM1

TIAM1 ilk olarak Habets ve arkadaşları tarafından agresif T hücreli lenfoması olan farelerde invazyon ve metastaz ile ilişkili bir gen olarak tanımlanmıştır. TIAM1 geni 21q22 numaralı kromozomal bölgede yerleşmiş olup normal beyin ve testis dokuları dışında sağlıklı dokularda ekspresyonu görülmez (Yang et al. 2019).

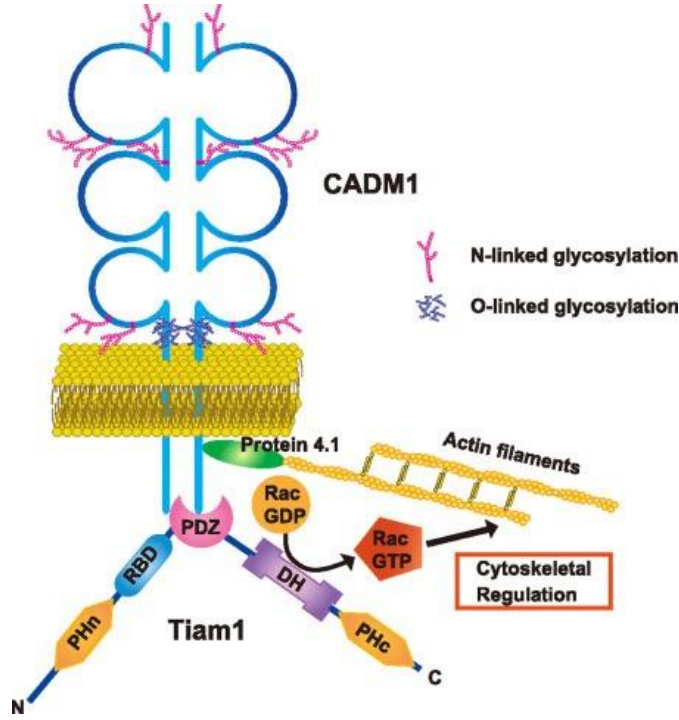
TIAM1 Rho GTPase ailesi ile ilişkili bir proteindir. Rho GTPazlar, hücre içi aktin iskeletinin düzenlenmesi, hücre bölünmesi ve hücre motilitesinin düzenlenmesi, gen ekspresyonu, vezikül ekzositozu ve endositoz gibi birçok temel hücresel sürecin anahtar düzenleyicileridir. Rho GTPase ailesinin memelilerde yirmi üyesi tanımlanmış olup en iyi bilinenleri Rac1, RhoA ve Cdc42'dir. Rho GTPase proteinleri guanin nükleotid değişim faktörleri (GEF) aracılığıyla GDP/ GTP dönüşümünde görev alır. Her Rho GTPase proteinine eşlik eden en az bir GEF bulunurken, GEF proteinlerinin birkaç farklı Rho GTPase proteinine afinitesi olabilir. TIAM1 ise Rac1'e afinitesi yüksek olan bir GEF

proteinidir ve Rac1'i aktive ederek hücre göçünde aktif rol oynar (Boissier & Huynh-Do, 2014).

TİAM1'in hücre göçü üzerindeki etkisi, ilgili hücrelerin tipine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı çalışmalar hücre göçündeki ve metastaz yeteneği kazanılmasındaki rolünün aksine TİAM1'in aşırı ekspresyonunun veya Rac1 aktivitesindeki artışın, e-kaderin aracılı hücre-hücre adezyonunu uyardığı ve bu sayede epitel hücrelerinin invaziv / metastatik fenotipini baskıladığını göstermektedir (Boissier & Huynh-Do, 2014).

Pek çok solid tümörde TİAM1'in prognostik değeri ve lenfatik invazyonla ilişkisi araştırılmıştır. Tiroid tümörlerinde WNT yolağı aracılığıyla, pankreas ve serviks karsinomlarında epitelyal mezenkimal geçişi uyararak metastazı yeteneğini artırabileceği düşünülmektedir. Akciğer adenokarsinomlarında artmış TİAM1 ekspresyonunun anjiogenezi artırarak progresyonu hızlandırdığı, bazı lösemilerde ve kolorektal karsinomlarda ise kemoterapi direnci kazanılmasında rol aldığı tespit edilmiştir. Artmış TİAM1 ekspresyonunun; hepatosellüler karsinom, pankreas, safra kesesi, prostat, over ve meme karsinomları dahil olmak üzere birçok tümörde daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Yang et al. 2019).

TİAM1'in artmış ekspresyonu, malign natürdeki T lenfositlerde lamellipodia oluşumunu ve Rac aktivasyonunu indükleyerek lenfositlerin invazyonu ve yayılma yeteneğini artırır. GEF'lerin diğer proteinlerle olan etkileşiminin ve etkinliğinin PDZ motiflerini içeren mekanizmalarla sağlandığını gösteren kanıtlar mevcuttur ancak TİAM1 ile ilişkili spesifik bir membranöz iskelet proteini henüz tanımlanmamıştır. Bazı çalışmalarda TİAM1'in PDZ alanının CADM1'e ait sitoplazmik alan ile etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir. Özellikle HTLV-1 ilişkili ATLL'de CADM1 ve TİAM1 bağlanması sonucunda Rac aktivasyonu olduğu tespit edilmiştir (Masuda et al. 2010).



Şekil 2. 15: TİAM1 ve CADM1 ilişkisi (Masuda et al., 2010)

MF ve ATLL'de tümör hücrelerinin benzer yüzey molekülü paternlerine sahip olduğu düşünüldüğünde, CADM1 ve TİAM1'in Rac aktivasyonu yoluyla MF'de hücre motilitesinin, yayılmasının ve göçünün artırılmasında görev alabileceği düşünülmektedir (Neinaa et al. 2023).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 OLGU SEÇİMİ, TANI GRUPLARI VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarında 2019-2024 yılları arasında incelenerek tanı almış, 18 yaşından büyük hastalara ait 75 adet MF, 50 adet inflamatuvar dermatit ve 25 adet ‘MF açısından negatif’ olarak tanımlanan kontrol grubu deri biyopsisinden oluşan toplam 150 vaka çalışmaya dahil edildi.

İnflamatuvar dermatit grubu; MF ile benzer histomorfolojik görünüm içerebilen liken planus tanılı 20, psöriazis vulgaris tanılı 15 ve egzematöz dermatit tanılı 15 vakadan oluşmaktadır. MF açısından negatif olarak tanımlanan kontrol grubu ise MF ön tanısıyla biyopsi yapılan ancak histopatolojik değerlendirmede spesifik bulgu içermeyen vakalardan oluşmaktadır. İnflamatuvar dermatit ve MF açısından negatif kontrol gruplarında vaka seçiminde hastaların herhangi bir dönemde MF tanısı almamış olmasına, kadın erkek oranının dengeli dağılmasına ve biyopsi lokalizasyonunun MF’in sık görüldüğü bildirilen lokalizasyonlar ile uyumlu olmasına dikkat edildi.

Seçilen bütün vakalarda cinsiyet, tanı anındaki yaş ve biyopsi lokalizasyonu değerlendirildi.

%10’luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar histopatolojik inceleme için Olympus BX43 marka ışık mikroskopu altında tekrar değerlendirildi. MF grubunda evre, epidermal reaksiyon paterni, epidermotropizm, pautrier mikroabsesi, lenfositlerde nükleer irileşme, perinükleer halo varlığı, serebriform nükleus, fibroplazi, folikül epitelinin tutulumu, büyük hücre transformasyonu, pigment inkontinansı parametreleri değerlendirildi.

Evre değerlendirmesinde vakalar yama, plak ve tümör evresi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Aynı zamanda yama evresi ‘Erken MF’ olarak tanımlanmış plak ve tümör evresi ise ‘İleri MF’ olarak gruplandırılmıştır.

Reaksiyon paterni epidermiste atrofi veya akantoz varlığı olarak değerlendirilmiş olup spongioz, parakeratoz ve pigment inkontinansı ise var veya yok şeklinde değerlendirilmiştir.

Epidermotropizm, dermoepidermal bileşkede veya suprabazal bölgede sıralanmış lenfositlerin bulunması olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır. Pautrier mikroabsesi, epidermis içerisinde sıralanmış en az 4 atipik lenfositten oluşan küme olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır (Santucci et al. 2000).

Lenfositlerde nükleer irileşme lenfosit çekirdeklerinin, bazal keratinositlerin çekirdeklerine eşit veya daha büyük olması; serebriform nükleus varlığı düzensiz kontürlü, belirgin derecede kıvrımlı ve girintili nükleus; perinükleer halo varlığı ise nükleus etrafında yer alan müsinden kaynaklanmayan şeffaflaşma olarak tanımlanmış olup üç kriter de var veya yok olarak gruplandırılmıştır (Calonje et al. n.d. Nickoloff, 1988; Patterson, n.d.) .

Fibroplazi, papiller dermiste lenfositlerin çevresinde retiküler bir paternde düzenlenmiş ince yoğun kollajen demetlerinin varlığı olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır (Guitart et al. 2001).

Büyük hücre transformasyonu, normal lenfositlerin en az 4 katı büyüklükteki lenfositlerin lezyonun en az %25'ini oluşturması, folikül tutulumu ise kıl foliküllerinin atipik lenfositler tarafından istila edilmesi olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır (Patterson, n.d.).

MF grubundaki 75 vakaya ait immunhistokimyasal CD3, CD4, CD7, CD8 ve 54 vakaya ait immunhistokimyasal CD5 boyalı kesitler Olympus BX43 marka ışık mikroskobu altında tekrar değerlendirildi.

CD4 / CD8 oranı 1'in altında, 1-6 arasında ve 6'nın üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Jawed et al. 2014). CD7 kaybı %77,5'tan ve CD5 kaybı ise %50'den fazla kayıp olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır. Dermoepidermal uyumsuzluk immunhistokimyasal boyanma oranlarının dermis ve epidermiste farklı olması olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırılmıştır (Ryu et al. 2021).

### **3.2. İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME**

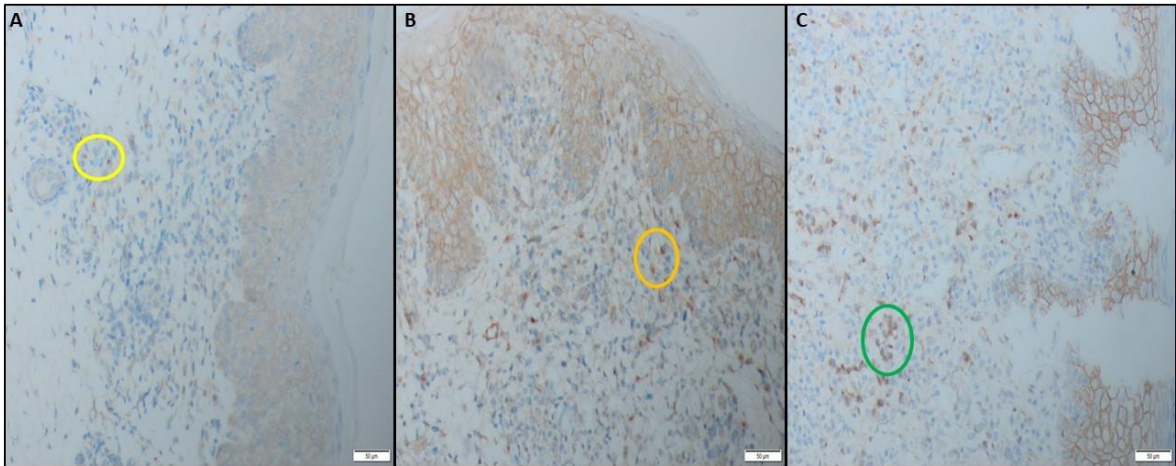
TİAM1 ve CADM1 immunhistokimyasal boyalarını uygulamak için seçilen her parafin bloktan pozitif şarjlı lamlara 3 mikron kalınlığında bir lamda 4 farklı doku olacak şekilde kesitler alındı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. 70 °C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Etilen diamin

tetraasetik asit (EDTA) ile pH:7,4'de antijen geri kazanımı yapıldı. TİAM1 antikorunu 1/100 oranında dilue edilerek 20 dakika boyunca enkübe edildi. CADM1 antikorunu ise 1/150 oranında dilue edilerek 45 dakika boyunca enkübe edildi. CADM1 antikorunu için ikincil reaktif ile boya güçlendirmesi Rabbit Linker ile sağlandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

	CADM1	TİAM1
Klonalite	Poliklonal	Poliklonal
Konak	Tavşan	Tavşan
Dilüsyon	1/150	1/100
İnkübasyon Süresi	45 dakika	20 dakika
Kontrol dokusu	Glial dokular- testis	Glial dokular
Boyanma paterni	Membranöz	Sitoplazmik

**Tablo 3. 1: İmmunhistokimyasal CADM1 ve TİAM1 antikorlarının özellikleri**

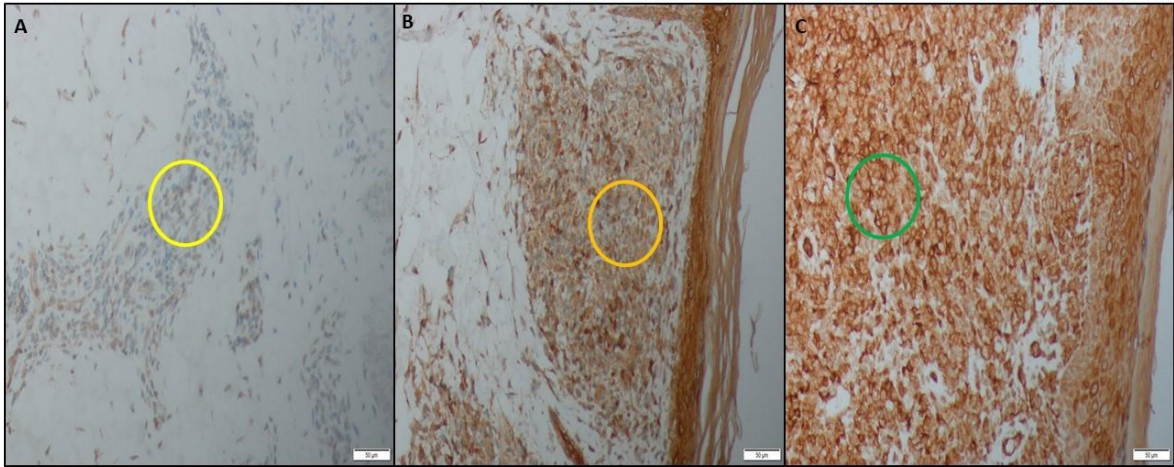
CADM1 ve TİAM1 boyamaları değerlendirilirken dermal ve epidermal lenfositlerdeki boyanmalar dikkate alınmış olup keratinosit, endotel ve eritrositlerdeki boyanmalar değerlendirmeye dahil edilmedi. Aynı zamanda her iki boyanma için de dermal ve epidermal lenfositlerdeki boyanma skorları arasında fark olması dermoepidermal uyumsuzluk olarak tanımlanmış olup var veya yok olarak gruplandırıldı.



**Resim 3. 1: İmmunhistokimyasal CADM1 boyanma şiddetleri (x20 büyütme) A: Sarı renkli yuvarlak içerisinde skor 1 ile uyumlu zayıf bazolateral boyanma B: Turuncu renkli yuvarlak içerisinde skor 2 ile uyumlu zayıf komplet membranöz boyanma C: Yeşil renkli yuvarlak içerisinde skor 3 ile uyumlu güçlü komplet membranöz boyanma**

CADM1 boyanmada boyanma şiddeti değerlendirilirken boyanma olmaması skor 0, zayıf bazolateral boyanma skor 1, zayıf komplet membranöz boyanma skor 2, güçlü komplet membranöz boyanma ise skor 3 olarak kabul edildi (Resim 3.1). Boyanan hücre yüzdesi değerlendirilirken lenfositlerin %5 ve daha azında boyanma olması skor 0, %6-25'inde boyanma olması skor 1, %26-50'sinde boyanma olması skor 2, %50'den fazlasında boyanma olması ise skor 3 olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti ve boyanan hücre yüzdesi çarpılarak 0-9 arasında bir skor elde edildi (Neinaa et al. 2023).

TİAM1 boyamada ise boyanmada boyanma şiddeti değerlendirilirken boyanma olmaması skor 0, zayıf bazolateral boyanma skor 1, zayıf komplet membranöz boyanma skor 2, güçlü komplet membranöz boyanma ise skor 3 olarak kabul edildi (Resim 3.2). Boyanan hücre yüzdesi değerlendirilirken lenfositlerde boyanma görülmemesi skor 0, lenfositlerin %1-25'inde boyanma olması skor 1, %26-50'sinde boyanma olması skor 2, %51-75'inde boyanma olması skor 3, %76'dan fazlasında boyanma olması skor 4 olarak kabul edildi. Boyanma şiddeti ve boyanan hücre yüzdesi çarpılarak 0-12 arasında bir skor elde edildi (M. Ding et al. 2018).



**Resim 3. 2: İmmunhistokimyasal TİAM1 boyanma şiddetleri (x20 büyütme)** A: Sarı renkli yuvarlak içerisinde skor 1 ile uyumlu zayıf bazolateral boyanma B: Turuncu renkli yuvarlak içerisinde skor 2 ile uyumlu zayıf komplet membranöz boyanma C: Yeşil renkli yuvarlak içerisinde skor 3 ile uyumlu güçlü komplet membranöz boyanma

### 3.3. ETİK KURUL KARARI VE FİNANSAL DESTEK

Çalışmamız 6 Ekim 2023 tarihli, 183 sayılı T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Etik Kurulunun 2023/4549 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Proje masrafları; Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından 23TU18036 numaralı proje olarak karşılanmıştır.

### 3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Demografik bilgilerde vakaların dağılımını göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri kullanıldı.

MF tanılı vakaların evrelerine göre tanısal parametrelerin karşılaştırılması için çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizi testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi. Tanısal parametrelere göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 dermoepidermal uyumsuzluk karşılaştırılması için çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

CADM1 skoru ile TİAM1 skoru arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

MF tanısını koymada etkili olabileceği öngörülen CADM1 ve TİAM1 boyama değişkeni için MF-İnflamatuvar Dermatit veya MF-Kontrol Grubu referans alınarak ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı ve ROC grafiği çizildi, eğri altında kalan alan (AUC) ve bu alanının %95 güven aralıkları belirlendi. Yapılan analizler sonucunda AUC>0.500 olan değişkenlerin tanı koymada belirli bir duyarlılığı/seçiciliği olduğu sonucuna varıldı, bu değişkenler için tanı koymada duyarlılık ve seçicilik değerleri verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

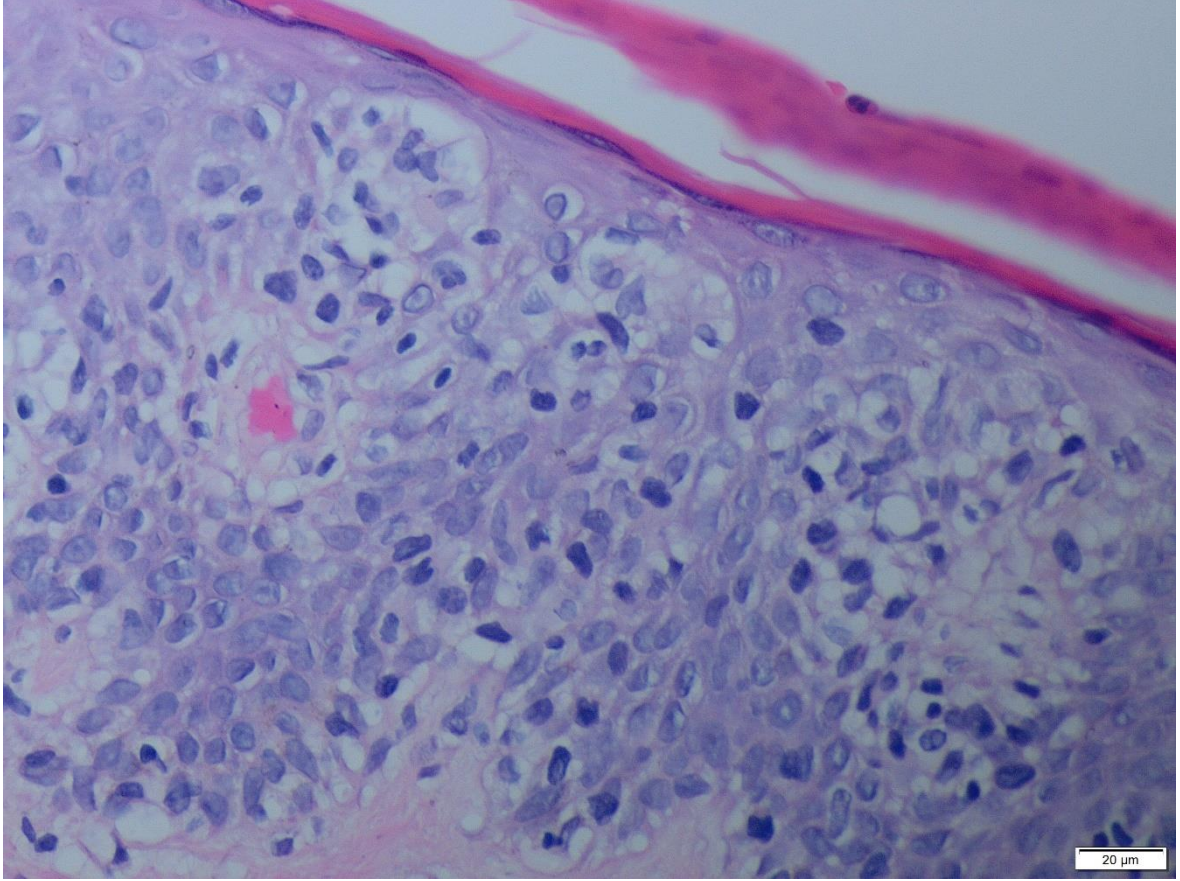
Çalışmaya toplam 150 vaka dahil edilmiştir. Bu vakaların 75'i MF, 25'i MF açısından negatif kontrol grubu olup 50 vaka ise 20 liken planus, 15 psöriazis vulgaris ve 15 egzematöz dermatit tanılı vakadan oluşan inflamatuvar dermatit grubundadır.

Çalışmaya dahil edilen tüm vakalarda yaş ortalamasının  $49.09 \pm 13.29$  yıl olduğu bulunmuştur. Vakaların %58.7'si (n:88) kadın, %41.3'ü (n:62) erkektir. Tüm vakalarda lezyonların yerleşim yeri dağılımına bakıldığında vakaların %35.3'ünde (n:53) gövde, %27.3'ünde (n:41) bacak, %19.3'ünde (n:29) kol, %6.7'sinde (n:10) gluteal, %5.3'ünde (n:8) uyluk, %2.7'sinde (n:4) aksilla, %0.7'sinde (n:1) saçlı deride tutulum görülürken %2.7'sinde (n:4) yerleşim yeri belirtilmemiştir.

MF grubundaki vakalarda ise yaş ortalaması  $48.05 \pm 12.18$  yıl olarak bulunmuştur. Ayrıca vakaların %64.0'ü (n:48) kadın, %36.0'sı (n:27) erkektir. Lezyonların yerleşim yeri dağılımına bakıldığında vakaların %30.7'sinde (n:23) gövde, %25.3'ünde (n:19) bacak, %17.4'ünde (n:13) kol, %9.3'ünde (n:7) gluteal bölge, %8.0'inde (n:6) uyluk, %2.7'sinde (n:2) aksilla ve %1.3'ünde (n:1) saçlı deride tutulum izlenirken vakaların %5.3'ünde (n:4) yerleşim yeri belirtilmemiştir (Tablo 4.1).

		<b>TÜM VAKALAR</b>	<b>MF</b>
		<b>(n=150)</b>	<b>(n=75)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	<i>Ort±SS</i>	49.09±13.29	48.05±12.18
	<i>Medyan (Min-Max)</i>	49.0 (18-76)	48.0 (18-76)
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın		88 (58.7)	48 (64.0)
Erkek		62 (41.3)	27 (36.0)
<b>Yerleşim Yeri, n (%)</b>			
Bacak		41 (27.3)	19 (25.3)
Gövde		53 (35.3)	23 (30.7)
Kol		29 (19.3)	13 (17.4)
Uyluk		8 (5.3)	6 (8.0)
Gluteal		10 (6.7)	7 (9.3)
Aksilla		4 (2.7)	2 (2.7)
Saçlı deri		1 (0.7)	1 (1.3)
Belirtilmemiş		4 (2.7)	4 (5.3)

**Tablo 4. 1: Tüm vakalarda ve MF tanılı vakalarda demografik özellikler**



**Resim 4. 1: Atipik lenfositler** (Hematoksilen & eozin boyama ve x40 büyütmede epidermotropizm gösteren hafif irileşmiş, hiperkromatik görünümlü, perinükleer halo içeren, kıvrımlı nükleusa sahip atipik lenfositler)

MF tanılı vakaların cinsiyete göre CADM1 ve TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2).

	CİNSİYET		Test istatistiği	
	Kadın (n=48)	Erkek (n=27)	z	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
CADM1 Skoru	1.54±1.17 1.0 (0-6)	1.70±1.17 1.0 (0-4)	z=0.784	0.433
TİAM1 Skoru	5.17±2.36 4.0 (3-12)	5.81±2.17 4.0 (3-8)	z=1.385	0.166

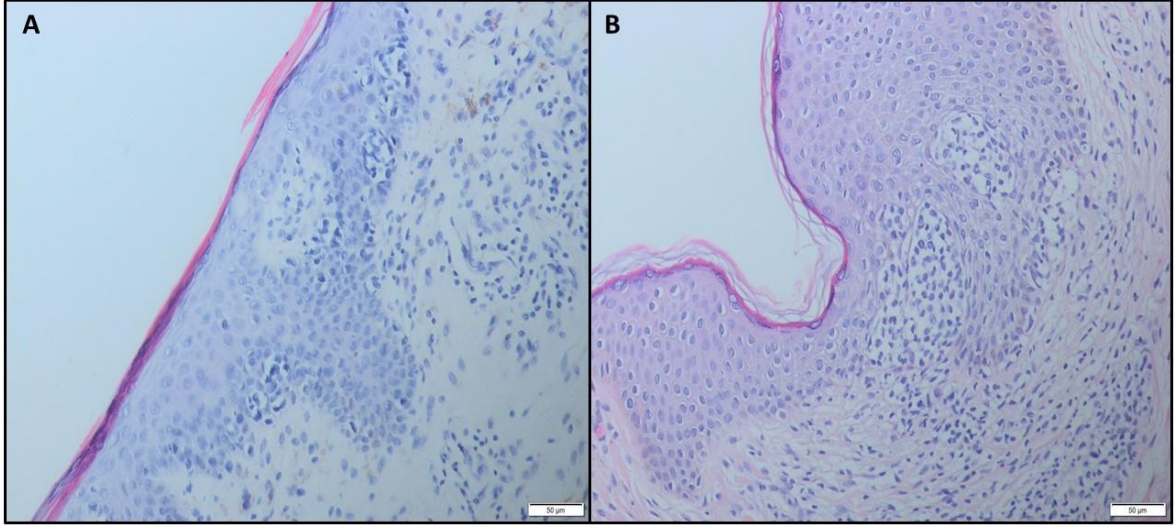
**Tablo 4. 2: MF tanılı vakalarda cinsiyete göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması** (z:Mann Whitney U Testi)

MF tanılı vakalarda yaş ile CADM1 ve TİAM1 Skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

	Yaş	
	r	p
CADM1 Skoru	0.055	0.639
TİAM1 Skoru	-0.017	0.888

**Tablo 4. 3: MF Tanılı vakalarda yaş ile CADM1 ve TİAM1 skorları arasındaki ilişki (r:Spearman İlişki Katsayısı)**

MF tanılı vakaların H&E kesitlerinin incelenmesinde vakaların 66'sında (%88.0) epidermotropizm, 37'sinde (%49.3) pautrier mikroabsesi, 43'ünde (%57.3) lenfositlerde nükleer irileşme, 64'ünde (%85.3) lenfositlerde perinükleer halo, 64'ünde (%85.3) serebriform nükleuslu lenfosit varlığı, 55'inde (%73.3) fibroplazi, 17'sinde (%22.7) folikül tutulumu, 6'sında (%8.0) büyük hücre transformasyonu, 14'ünde (%18.9) spongiöz varlığı, 28'inde (%37.8) parakeratoz varlığı, 19'unda (%25.3) pigment inkontinansının varlığı tespit edilmiştir. Vakaların 25'inde (%33.3) epitelde reaksiyon paterni akantotik, 49'unda (%65.4) atrofik olarak değerlendirilmiş olup 1 vakada (%1.3) yüzeyin tamamının ülser görünümünde olması nedeniyle reaksiyon paterni tespit edilememiştir.



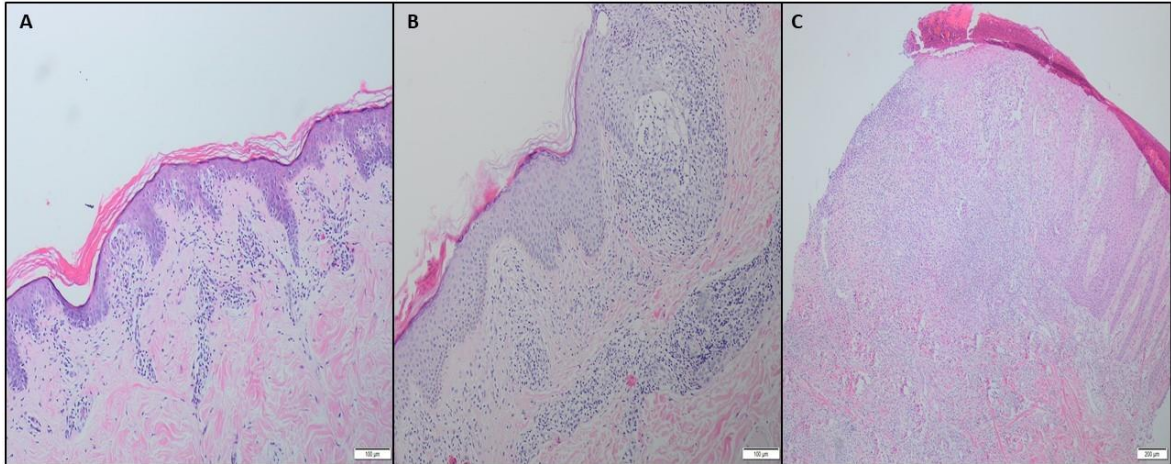
**Resim 4. 2: A-B: Pautrier mikroabsesi** (hematoksilen & eozin boyama, x20 büyütme)

		n (%)
<b>Epidermotropizm</b>	Yok	9 (12.0)
	Var	66 (88.0)
<b>Pautrier Mikroabsesi</b>	Yok	38 (50.7)
	Var	37 (49.3)
<b>Lenfositlerde Nükleer İrileşme</b>	Yok	32 (42.7)
	Var	43 (57.3)
<b>Lenfositlerde Perinükleer Halo</b>	Yok	11 (14.7)
	Var	64 (85.3)
<b>Serebriform Nükleuslu Lenfosit</b>	Yok	11 (14.7)
	Var	64 (85.3)
<b>Fibroplazi</b>	Yok	20 (26.7)
	Var	55 (73.3)
<b>Folikül Tutulumu</b>	Yok	58 (77.3)
	Var	17 (22.7)
<b>Büyük Hücre Transformasyonu</b>	Yok	69 (92.0)
	Var	6 (8.0)
<b>Epidermal Reaksiyon Paterni</b>	Akantotik	25 (33.3)
	Atrofik	49 (65.4)
	Ülser	1 (1.3)
<b>Spongioz</b>	Yok	60 (81.1)
	Var	14 (18.9)
<b>Parakeratoz</b>	Yok	46 (62.2)
	Var	28 (37.8)
<b>Pigment İnkontinansı</b>	Yok	56 (74.7)
	Var	19 (25.3)
<b>CD4/CD8 Oranı</b>	<1	10 (13.3)
	1-5	26 (34.7)
	≥6	39 (52.0)
<b>CD7 Kaybı</b>	Yok	29 (38.7)
	Var	46 (61.3)
<b>CD5 Kaybı</b>	Yok	36 (66.7)
	Var	18 (33.3)
<b>Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>	Yok	43 (57.3)
	Var	32 (42.7)

**Tablo 4. 4: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerin dağılımı**

MF tanılı vakaların mevcut immunhistokimyasal boyamaları incelendiğinde CD4/CD8 oranınının 10 vakada (%13.3) 1'in altında, 26 vakada (%34.7) 1-5 arasında, 39 vakada (%52.0) 6 ve üzerinde olduğu görülmüştür. CD7 kaybı 75 vakada değerlendirilmiş olup 46 vakada (%61.3) kayıp tespit edilmiştir. CD5 kaybı ise 54 vakada değerlendirilmiş olup 18 vakada (%33.3) kayıp saptanmıştır. Tüm vakalar içerisinde 32 vakanın (%42.7) immunhistokimyasal boyanmalarında dermoepidermal uyumsuzluk görülmüştür (Tablo 4.4).

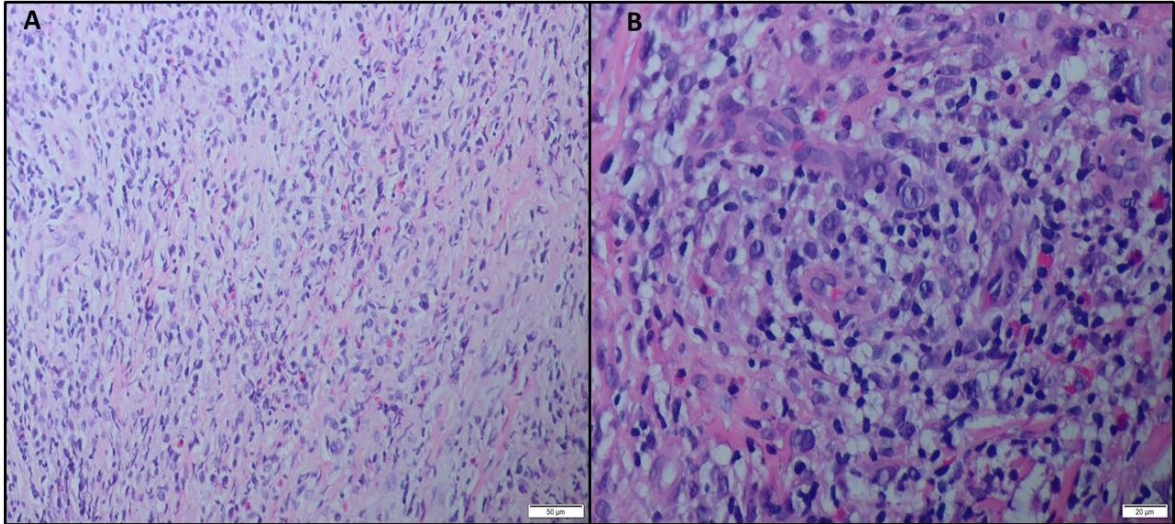
MF tanılı vakalardan 40'ı (%53,33) yama evresinde 28'i (%37,33) plak evresinde, 7'si (%9,34) ise tümör evresindedir. Yama evresi erken evre MF, plak ve tümör evresi ise ileri evre MF olarak sınıflandırıldığında ise vakaların 40'ı (%53,33) erken evre MF, 35'i (%46,67) ise ileri evre MF olarak tanımlanmıştır.



**Resim 4. 3: Hematoksilen & eozin boyamalarda farklı tümör evreleri A: Yama evresi ile uyumlu MF (x10 büyütme) B: Plak evresi ile uyumlu MF (x10 büyütme) C: Tümör evresi ile uyumlu MF (x4 büyütme)**

Tanısal parametreler evrelere göre tekrar değerlendirildiğinde erken evre vakaların tamamında (n:40) epidermotropizm mevcutken ileri evre vakaların %74.3'ünde (n:26) epidermotropizm tespit edilmiştir. Evrelere göre epidermotropizm varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p:0.001).

Erken evre vakaların yalnızca %7.5'inde (n:3) folikül tutulumu görülürken ileri evre vakaların %40.0'ında (n:14) folikül tutulumu olduğu belirlenmiştir. Evrelere göre folikül tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2$ :11.248, p:0.001).



**Resim 4. 4: Büyük hücre transformasyonu** (Hematoksilen & eozin boyanam, A: x20 büyütme B: x40 büyütme)

Ayrıca erken evre vakaların hiçbirinde büyük hücre transformasyonu tespit edilmezken ileri evre vakaların %17.1'inde (n:6) büyük hücre transformasyonu tespit edilmiştir. Evrelere göre büyük hücre transformasyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p:0.008).

	EVRE			
	Erken Evre (n=40)	İleri Evre (n=35)	Test istatistiği	
			$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)		
<b>Epidermotropizm</b>				
Yok	0 (0.0)	9 (25.7)	-	<b>0.001*</b>
Var	40 (100.0)	26 (74.3)		
<b>Pautrier Mikroabsesi</b>				
Yok	17 (42.5)	21 (60.0)	$\chi^2=2.287$	0.130
Var	23 (57.5)	14 (40.0)		
<b>Lenfositlerde Nükleer İrileşme</b>				
Yok	19 (47.5)	13 (37.1)	$\chi^2=0.819$	0.366
Var	21 (52.5)	22 (62.9)		
<b>Lenfositlerde Perinükleer Halo</b>				
Yok	3 (7.5)	8 (22.9)	$\chi^2=3.518$	0.061
Var	37 (92.5)	27 (77.1)		
<b>Serebriform Nükleuslu Lenfosit</b>				
Yok	3 (7.5)	8 (22.9)	$\chi^2=3.518$	0.061

Var	37 (92.5)	27 (77.1)		
<b>Fibroplazi</b>				
Yok	10 (25.0)	10 (28.6)	$\chi^2=0.122$	0.727
Var	30 (75.0)	25 (71.4)		
<b>Folikül Tutulumu</b>				
Yok	37 (92.5)	21 (60.0)	$\chi^2=11.248$	<b>0.001</b>
Var	3 (7.5)	14 (40.0)		
<b>Büyük Hücre Transformasyonu</b>				
Yok	40 (100.0)	29 (82.9)	-	<b>0.008*</b>
Var	0 (0.0)	6 (17.1)		
<b>Epidermal Reaksiyon Paterni</b>				
Akantotik	13 (32.5)	12 (35.3)	$\chi^2=0.064$	0.800
Atrofik	27 (67.5)	22 (64.7)		
<b>Spongioz</b>				
Yok	33 (82.5)	27 (79.4)	$\chi^2=0.114$	0.735
Var	7 (17.5)	7 (20.6)		
<b>Parakeratoz</b>				
Yok	27 (67.5)	19 (55.9)	$\chi^2=1.055$	0.304
Var	13 (32.5)	15 (44.1)		
<b>Pigment İnkontinansı</b>				
Yok	30 (75.0)	26 (74.3)	$\chi^2=0.005$	0.943
Var	10 (25.0)	9 (25.7)		
<b>CD4/CD8 Oranı</b>				
<1	6 (15.0)	4 (11.4)	$\chi^2=1.690$	0.430
1-5	16 (40.0)	10 (28.6)		
≥6	18 (45.0)	21 (60.0)		
<b>CD7 Kaybı</b>				
Yok	15 (37.5)	14 (40.0)	$\chi^2=0.049$	0.824
Var	25 (62.5)	21 (60.0)		
<b>CD5 Kaybı</b>				
Yok	23 (76.7)	13 (54.2)	$\chi^2=3.038$	0.081
Var	7 (23.3)	11 (45.8)		
<b>Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>				
Yok	20 (50.0)	23 (65.7)	$\chi^2=1.884$	0.170
Var	20 (50.0)	12 (34.3)		

**Tablo 4. 5: MF tanılı vakaların evrelerine göre tanısal parametrelerin karşılaştırılması ( $\chi^2$ :Ki kare Testi, \*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.)**

Evrelere göre diğer tanısal parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5).

MF tanılı vakalarda CADM1 immunhistokimyasal boyamaları tanısal parametrelerle karşılaştırıldığında epidermotropizm varlığında CADM1 skor ortalaması  $2.67\pm 1.32$  iken epidermotropizm göstermeyen vakalarda CADM1 skor ortalaması  $1.45\pm 1.07$ 'dir. Epidermotropizm varlığına göre MF tanılı vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $z:2.914$ ,  $p:0.004$ ).

Ayrıca serebriform nükleuslu lenfosit içermeyen vakalarda CADM1 skor ortalaması  $2.73\pm 1.74$  iken serebriform nükleuslu lenfosit içeren vakalarda CADM1 skor ortalaması  $1.41\pm 0.92$ 'dir. Serebriform nükleuslu lenfosit varlığına göre MF tanılı vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $z:2.610$ ,  $p:0.009$ ).

Büyük hücre transformasyonu göstermeyen vakalarda CADM1 skor ortalaması  $1.42\pm 0.93$  iken büyük hücre transformasyonu gösteren vakaların CADM1 skor ortalaması  $3.67\pm 1.63$ 'tür. Büyük hücre transformasyonu varlığına göre MF tanılı vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $z:3.263$ ,  $p:0.001$ ).

Diğer tanısal parametrelere göre MF tanılı vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6)).

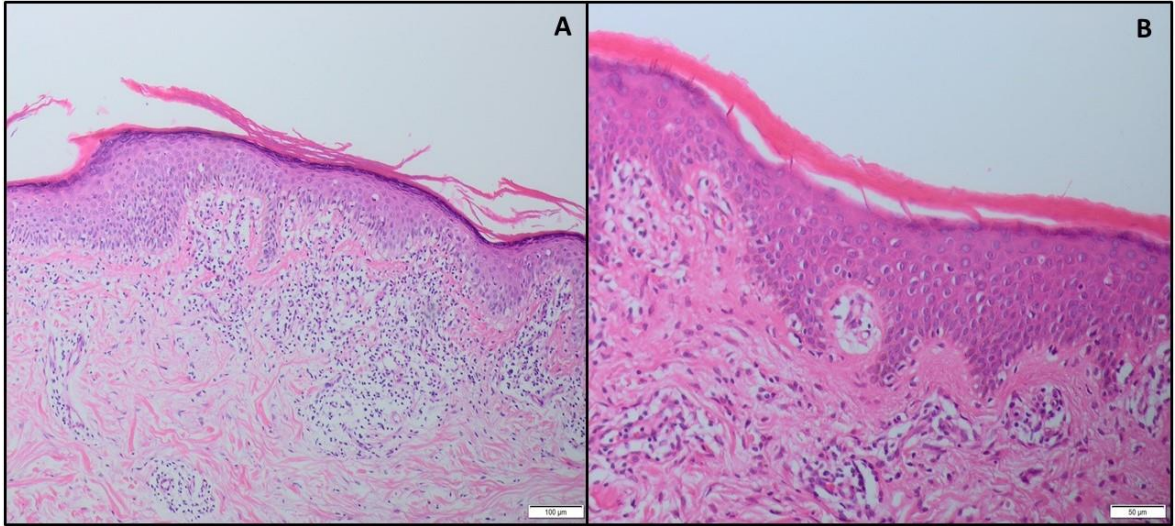
		CADM1 SKORU		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; $\chi^2$	p
<b>Epidermotropizm</b>	Yok	2.67±1.32	2.0 (1-4)	$z=2.914$	<b>0.004</b>
	Var	1.45±1.07	1.0 (0-6)		
<b>Pautrier Mikroabsesi</b>	Yok	1.66±1.15	1.0 (0-4)	$z=0.229$	0.819
	Var	1.54±1.19	1.0 (0-6)		
<b>Lenfositlerde Nükleer İrileşme</b>	Yok	1.34±0.94	1.0 (0-4)	$z=1.600$	0.110
	Var	1.79±1.28	1.0 (0-6)		
<b>Lenfositler Perinükleer Halo</b>	Yok	2.00±1.34	1.0 (1-4)	$z=1.072$	0.284
	Var	1.53±1.13	1.0 (0-6)		
<b>Serebriform Nükleuslu Lenfosit</b>	Yok	2.73±1.74	2.0 (1-6)	$z=2.610$	<b>0.009</b>
	Var	1.41±0.92	1.0 (0-4)		
<b>Fibroplazi</b>	Yok	2.00±1.34	1.5 (0-4)	$z=1.643$	0.100
	Var	1.45±1.06	1.0 (0-6)		

<b>Folikül Tutulumu</b>	Yok	1.57±1.09	1.0 (0-4)	z=0.295	0.768
	Var	1.71±1.40	1.0 (0-6)		
<b>Büyük Hücre Transformasyonu</b>	Yok	1.42±0.93	1.0 (0-4)	z=3.263	<b>0.001</b>
	Var	3.67±1.63	4.0 (1-6)		
<b>Epidermal Reaksiyon Paterni</b>	Akantotik	1.60±1.19	1.0 (0-4)	z=0.338	0.736
	Atrofik	1.55±1.12	1.0 (0-6)		
<b>Spongioz</b>	Yok	1.43±0.96	1.0 (0-4)	z=1.354	0.176
	Var	2.14±1.61	1.0 (1-6)		
<b>Parakeratoz</b>	Yok	1.48±0.94	1.0 (0-4)	z=0.311	0.756
	Var	1.71±1.41	1.0 (0-6)		
<b>Pigment İnkontinansı</b>	Yok	1.52±1.16	1.0 (0-6)	z=1.434	0.152
	Var	1.84±1.17	2.0 (0-4)		
<b>CD4/CD8</b>	<1	1.20±0.63	1.0 (0-2)	$\chi^2=1.216$	0.545
	1-5	1.42±0.81	1.0 (0-4)		
	≥6	1.82±1.41	1.0 (0-6)		
<b>CD7 Kaybı</b>	Yok	1.62±1.21	1.0 (0-4)	z=0.030	0.976
	Var	1.59±1.15	1.0 (0-6)		
<b>CD5 Kaybı</b>	Yok	1.69±1.30	1.0 (0-6)	z=0.629	0.530
	Var	1.50±1.09	1.0 (0-4)		
<b>Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>	Yok	1.77±1.29	1.0 (0-6)	z=1.249	0.212
	Var	1.38±0.94	1.0 (0-4)		

**Tablo 4. 6: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerle CADM1 skoru karşılaştırılması (z:Mann Whitney U Testi,  $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi)**

Pigment inkontinansı izlenmeyen MF vakalarında TİAM1 skor ortalaması 5.68±2.38 iken pigment inkontinansı izlenen MF vakalarında TİAM1 skor ortalamasının 4.58±1.86 olduğu belirlenmiştir. Pigment inkontinansı varlığına göre MF tanılı vakaların TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z:1.967, p:0.049).

MF tanılı vakalarda TİAM1 immunhistokimyasal boyamaları tanısal parametrelerle karşılaştırıldığında fibroplazi izlenmeyen vakalarda TİAM1 skor ortalaması 4.35±1.63 iken fibroplazi izlenen vakalarda TİAM1 skor ortalaması 5.78±2.40'tır. Fibroplazi varlığına göre MF tanılı vakaların TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (z:2.445, p:0.014).



**Resim 4. 5: Fibroplazi** (Hematoksilen & eozin boyama, A:x10 büyütme, B: x20 büyütme)

Diğer tanısal parametrelere göre vakaların TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

		TİAM1 SKORU		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z; $\chi^2$	p
<b>Epidermotropizm</b>	Yok	6.11±2.26	8.0 (3-8)	z=1.050	0.294
	Var	5.30±2.31	4.0 (3-12)		
<b>Pautrier Mikroabsesi</b>	Yok	5.47±2.09	4.0 (3-8)	z=0.752	0.452
	Var	5.32±2.53	4.0 (3-12)		
<b>Lenfositlerde Nükleer İrileşme</b>	Yok	5.22±2.07	4.0 (3-8)	z=0.409	0.682
	Var	5.53±2.47	4.0 (3-12)		
<b>Lenfositlerde Perinükleer Halo</b>	Yok	6.09±2.21	8.0 (3-8)	z=1.209	0.227
	Var	5.28±2.31	4.0 (3-12)		
<b>Serebriform Nükleuslu Lenfosit</b>	Yok	6.00±2.93	4.0 (3-12)	z=0.531	0.595
	Var	5.30±2.19	4.0 (3-12)		
<b>Fibroplazi</b>	Yok	4.35±1.63	4.0 (3-8)	z=2.445	<b>0.014</b>
	Var	5.78±2.40	4.0 (3-12)		
<b>Folikül Tutulumu</b>	Yok	5.45±2.24	4.0 (3-12)	z=0.545	0.585
	Var	5.24±2.56	4.0 (3-12)		
<b>Büyük Hücre Transformasyonu</b>	Yok	5.23±2.18	4.0 (3-12)	z=1.907	0.056
	Var	7.33±3.01	8.0 (4-12)		
<b>Epidermal Reaksiyon Paterni</b>	Akantotik	5.68±2.41	4.0 (3-12)	z=1.030	0.303
	Atrofik	5.20±2.24	4.0 (3-12)		

<b>Spongioz</b>	Yok	5.25±2.19	4.0 (3-12)	z=0.648	0.517
	Var	5.86±2.74	4.0 (3-12)		
<b>Parakeratoz</b>	Yok	5.35±2.08	4.0 (3-8)	z=0.359	0.719
	Var	5.39±2.66	4.0 (3-12)		
<b>Pigment İnkontinansı</b>	Yok	5.68±2.38	4.0 (3-12)	z=1.967	<b>0.049</b>
	Var	4.58±1.86	4.0 (3-8)		
<b>CD4/CD8</b>	<1	4.50±1.90	4.0 (3-8)	$\chi^2=4.774$	0.092
	1-5	4.92±1.94	4.0 (3-8)		
	≥6	5.95±2.51	4.0 (3-12)		
<b>CD7 Kaybı</b>	Yok	5.86±2.37	4.0 (3-12)	z=1.620	0.105
	Var	5.11±2.23	4.0 (3-12)		
<b>CD5 Kaybı</b>	Yok	5.50±2.25	4.0 (3-12)	z=0.206	0.837
	Var	5.67±2.17	4.0 (3-8)		
<b>Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>	Yok	5.74±2.48	4.0 (3-12)	z=1.414	0.157
	Var	4.94±1.98	4.0 (3-8)		

**Tablo 4. 7: MF tanılı vakalarda tanısal parametrelerle TİAM1 skoru karşılaştırılması (z:Mann Whitney U Testi,  $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi )**

MF tanılı vakaların CADM1 skor ortalaması 1.60±1.16, inflamatuvar dermatit tanılı vakaların 0.12±0.33, kontrol grubundaki vakaların ise 0.12±0.33'tür. Tanı gruplarına göre vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2=96.469$ , p<0.001).

	TANI			Test istatistiği	
	MF (n=75)	İnflamatuvar dermatit (n=50)	Kontrol (n=75)	$\chi^2$	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
CADM1 Skoru	1.60±1.16 1.0 (0-6)	0.12±0.33 0.0 (0-1)	0.12±0.33 0.0 (0-1)	$\chi^2=96.469$	<b>&lt;0.001</b>
TİAM1 Skoru	5.40±2.30 4.0 (3-12)	6.62±2.61 8.0 (2-10)	5.32±2.27 6.0 (2-8)	$\chi^2=7.748$	<b>0.021</b>

**Tablo 4. 8: Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması ( $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi)**

MF tanılı vakaların TİAM1 skor ortalaması 5.40±2.30, inflamatuvar dermatit tanılı vakaların 6.62±2.61, kontrol grubundaki vakaların ise 5.32±2.27 olduğu belirlenmiştir. Tanı

gruplarına göre vakaların TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2$ :7.748, p:0.021) (Tablo 4.8).

CADM1 skorları bakımından tanı gruplarının ikili karşılaştırmalarında MF-İnflamatuvar Dermatit ve MF-Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0.001). TİAM1 skorları bakımından tanı gruplarının ikili karşılaştırmalarında ise MF-İnflamatuvar Dermatit grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p:0.047) (Tablo 4.9).

<b>CADM1 Skoru</b>	<b>p*</b>
MF—İnflamatuvar Dermatit	<b>&lt;0.001</b>
MF—Kontrol	<b>&lt;0.001</b>
İnflamatuvar Dermatit—Kontrol	1.000
<b>TİAM1 Skoru</b>	<b>p*</b>
MF—İnflamatuvar Dermatit	<b>0.047</b>
MF—Kontrol	1.000
İnflamatuvar Dermatit—Kontrol	0.062

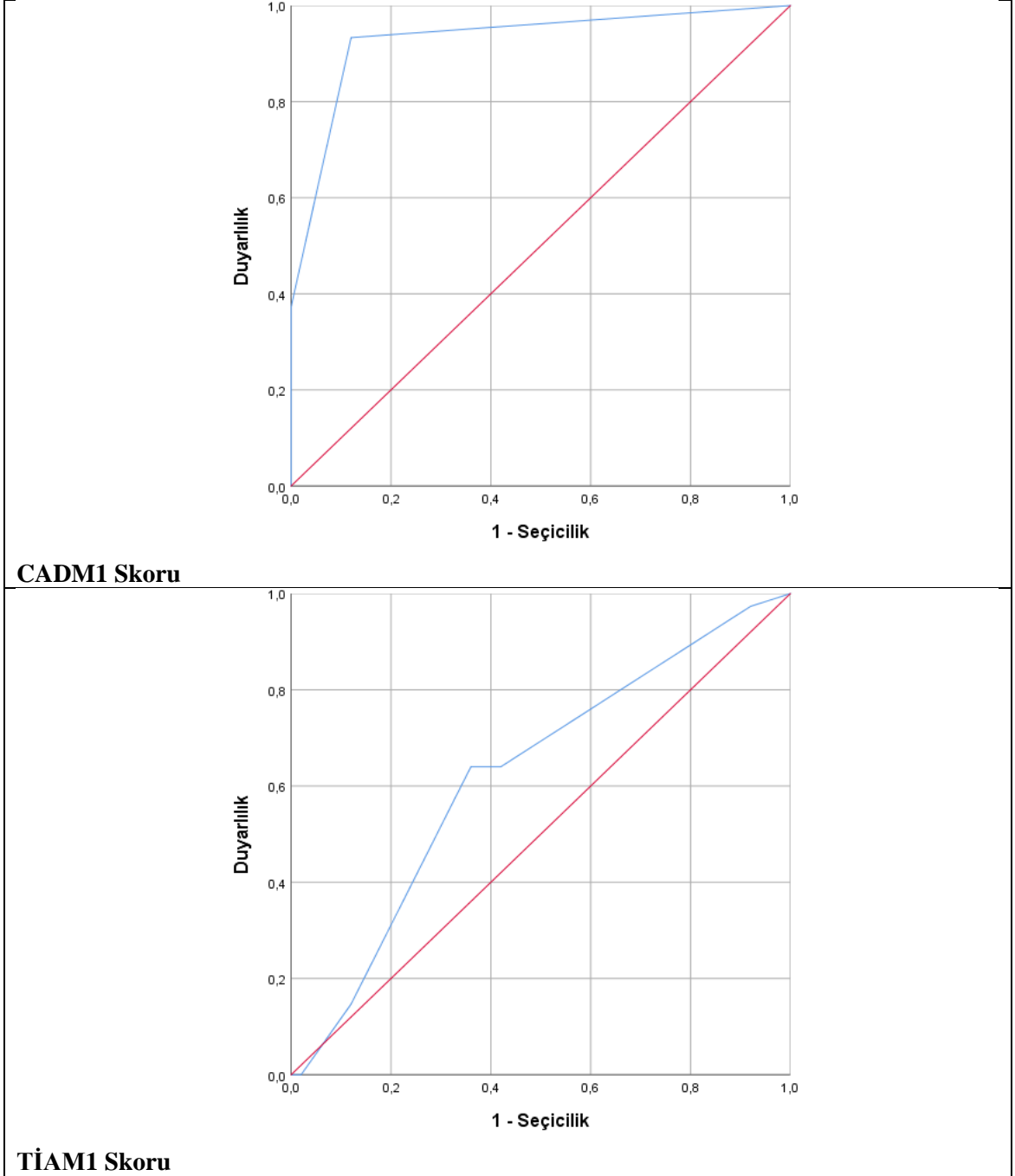
**Tablo 4. 9:** CADM1 ve TİAM boyama skorları tanı grupları ikili karşılaştırmaları (\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri)

MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.929) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001). MF-İnflamatuvar Dermatit sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %93.30, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TİAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.622) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p:0.021). MF-İnflamatuvar Dermatit sınıflaması referans alınarak yapılan TİAM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\leq 5.00$  olarak tespit edilmiştir. TİAM1 Skoru  $\leq 5.00$  için duyarlılık %64.00, seçicilik %64.00 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.10 ve Şekil 4.1).

	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
<b>CADM1 Skoru</b>	0.929±0.024	0.881-0.977	0.50	<0.001	93.30	88.00
<b>TİAM1 Skoru</b>	0.622±0.052	0.520-0.724	5.00	0.021	64.00	64.00

Tablo 4. 10: MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (MF-İnflamatuvar Dermatit)



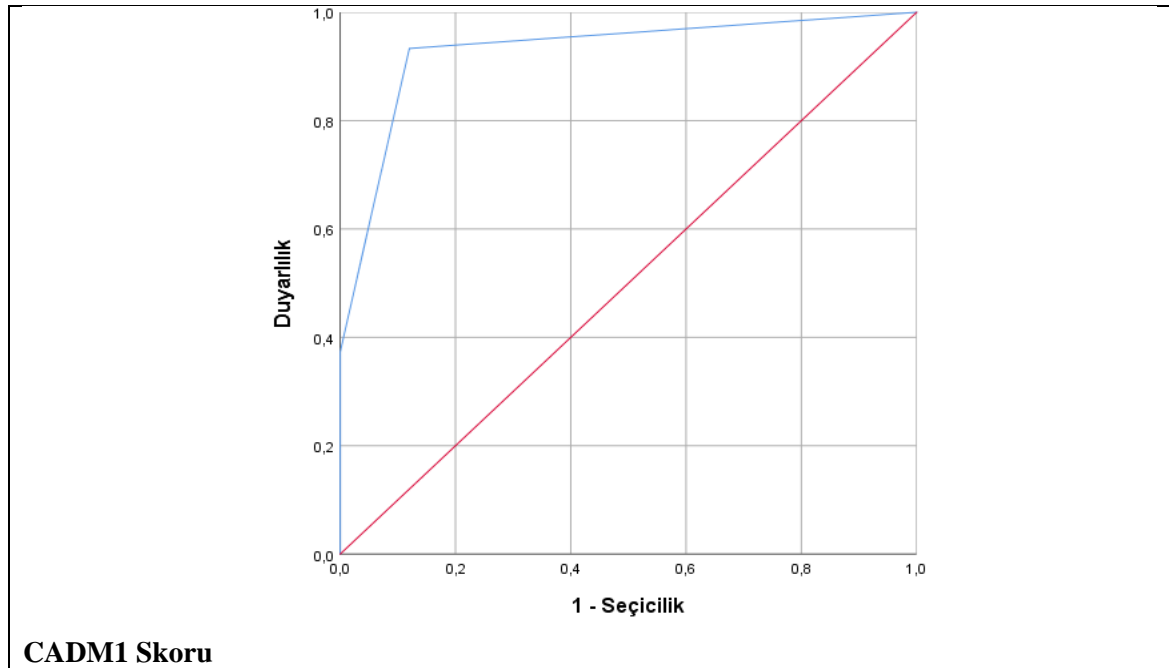
Şekil 4. 1: CADM1 skoru ve TİAM skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (MF-İnflamatuvar Dermatit)

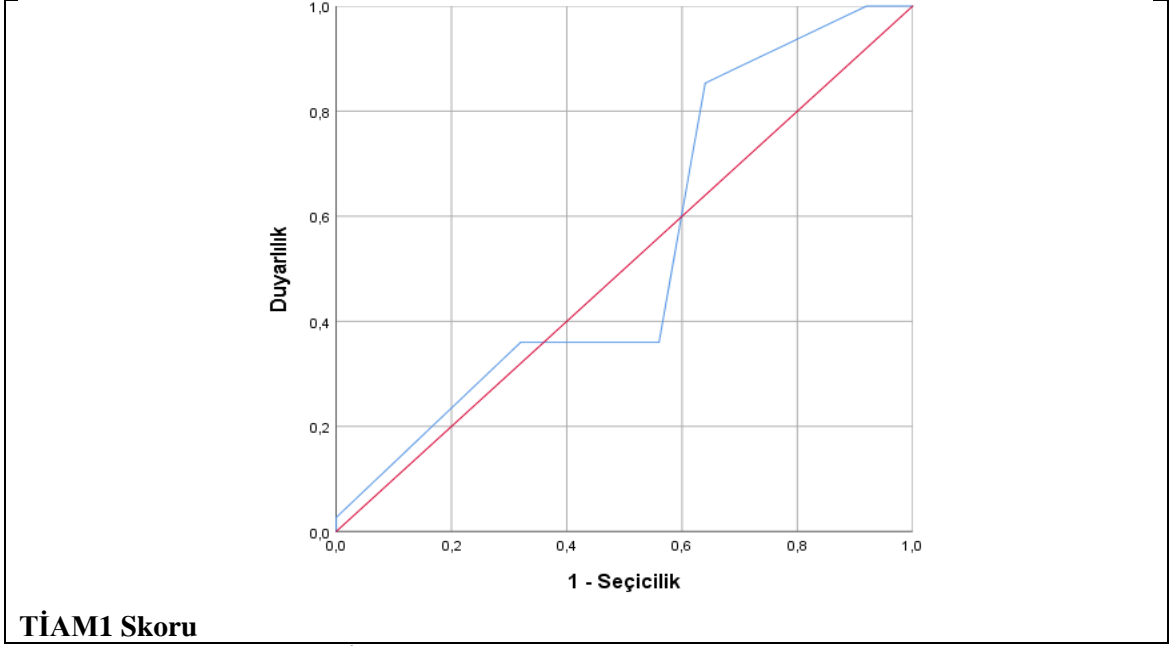
MF-Kontrol grubu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.929) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). MF-Kontrol grubu sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %93.30, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

MF-Kontrol grubu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TİAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.536) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p:0.588$ ) (Tablo 4.11 ve Şekil 4.2).

	AUC $\pm$ Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
<b>CADM1 Skoru</b>	0.929 $\pm$ 0.030	0.871-0.987	0.50	<b>&lt;0.001</b>	93.30	88.00
<b>TİAM1 Skoru</b>	0.536 $\pm$ 0.073	0.393-0.679	-	0.588	-	-

**Tablo 4. 11: MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (MF-Kontrol)**





Şekil 4. 2: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (MF-Kontrol)

MF tanılı vakalardan yama evresinde CADM1 skor ortalaması  $1.10 \pm 0.59$ , plak evresinde  $1.79 \pm 1.07$ , tümör evresinde  $3.71 \pm 1.49$ 'tur. MF tanılı vakaların evrelerine göre CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2:22.051, p<0.001$ ).

MF tanılı vakaların evrelerine göre TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.12)

	EVRE			Test istatistiği	
	Yama (n=40)	Plak (n=28)	Tümör (n=7)	$\chi^2$	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
CADM1 Skoru	$1.10 \pm 0.59$ 1.0 (0-3)	$1.79 \pm 1.07$ 2.0 (0-4)	$3.71 \pm 1.49$ 4.0 (1-6)	$\chi^2=22.051$	<b>&lt;0.001</b>
TİAM1 Skoru	$4.95 \pm 1.93$ 4.0 (3-8)	$5.68 \pm 2.48$ 4.0 (3-12)	$6.86 \pm 3.02$ 8.0 (4-12)	$\chi^2=3.481$	0.175

Tablo 4. 12: MF tanılı vakalarda evrelere göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması ( $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi)

CADM1 skorları bakımından evre grupları ikili karşılaştırmalarında Yama—Tümör Yama—Plak, Tümör—Plak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p=0.012, p<0.001, p=0.039$ ) (Tablo 4.13)

CADM1 Skoru	p*
Yama—Tümör	<b>0.012</b>
Yama—Plak	<b>&lt;0.001</b>
Tümör—Plak	<b>0.039</b>

**Tablo 4. 13:** CADM1 boyama skorları evre grupları ikili karşılaştırmaları (\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri)

MF grubunda erken evre tanılı vakalarda CADM1 skor ortalaması  $1.10 \pm 0.59$ , ileri evre tanılı vakalarda  $2.12 \pm 1.36$ , inflamatuvar dermatit grubunda  $0.12 \pm 0.33$ , kontrol grubunda ise  $0.12 \pm 0.33$ 'tür. Tanı gruplarına göre vakaların CADM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2:101.239$ ,  $p < 0.001$ ).

MF grubunda erken evre tanılı vakalarda TİAM1 skor ortalamasının  $4.95 \pm 1.93$ , ileri evre tanılı vakalarda  $5.85 \pm 2.61$ , inflamatuvar dermatit grubunda  $6.62 \pm 2.61$ , kontrol grubunda ise  $5.32 \pm 2.27$  olduğu belirlenmiştir. Tanı gruplarına göre vakaların TİAM1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $\chi^2:9.694$ ,  $p:0.021$ ) (Tablo 4.14).

	TANI				Test istatistiği	
	Erken Evre (n=40)	İleri Evre (n=35)	İnflamatuvar dermatit (n=50)	Kontrol (n=75)	$\chi^2$	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
CADM1 Skoru	$1.10 \pm 0.59$ 1.0 (0-3)	$2.12 \pm 1.36$ 2.0 (0-6)	$0.12 \pm 0.33$ 0.0 (0-1)	$0.12 \pm 0.33$ 0.0 (0-1)	$\chi^2=101.239$	<b>&lt;0.001</b>
TİAM1 Skoru	$4.95 \pm 1.93$ 4.0 (3-8)	$5.85 \pm 2.61$ 4.0 (3-12)	$6.62 \pm 2.61$ 8.0 (2-10)	$5.32 \pm 2.27$ 6.0 (2-8)	$\chi^2=9.694$	<b>0.021</b>

**Tablo 4. 14:** Tanı gruplarına (MF evreleri dahil) göre CADM1 ve TİAM1 boyama skorları karşılaştırılması ( $\chi^2$ :Kruskal Wallis Testi)

CADM1 skorları bakımından tanı gruplarının ikili karşılaştırmalarında İleri Evre MF-Kontrol grubu, Erken Evre MF-Kontrol grubu, İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit, Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). TİAM1 skorları bakımından tanı gruplarının ikili karşılaştırmalarında Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p:0.030$ ) (Tablo 4.15).

<b>CADM1 Skoru</b>	<b>p*</b>
İleri evre—Kontrol	<0.001
Erken evre—Kontrol	<0.001
İnflamatuvar Dermatit—Kontrol	1.000
İleri evre—İnflamatuvar Dermatit	<0.001
Erken evre—İnflamatuvar Dermatit	<0.001
İleri evre—Erken evre	0.113
<b>TİAM1 Skoru</b>	<b>p*</b>
İleri evre—Kontrol	1.000
Erken evre—Kontrol	1.000
İnflamatuvar Dermatit—Kontrol	0.126
İleri evre—İnflamatuvar Dermatit	1.000
Erken evre—İnflamatuvar Dermatit	<b>0.030</b>
İleri evre—Erken evre	1.000

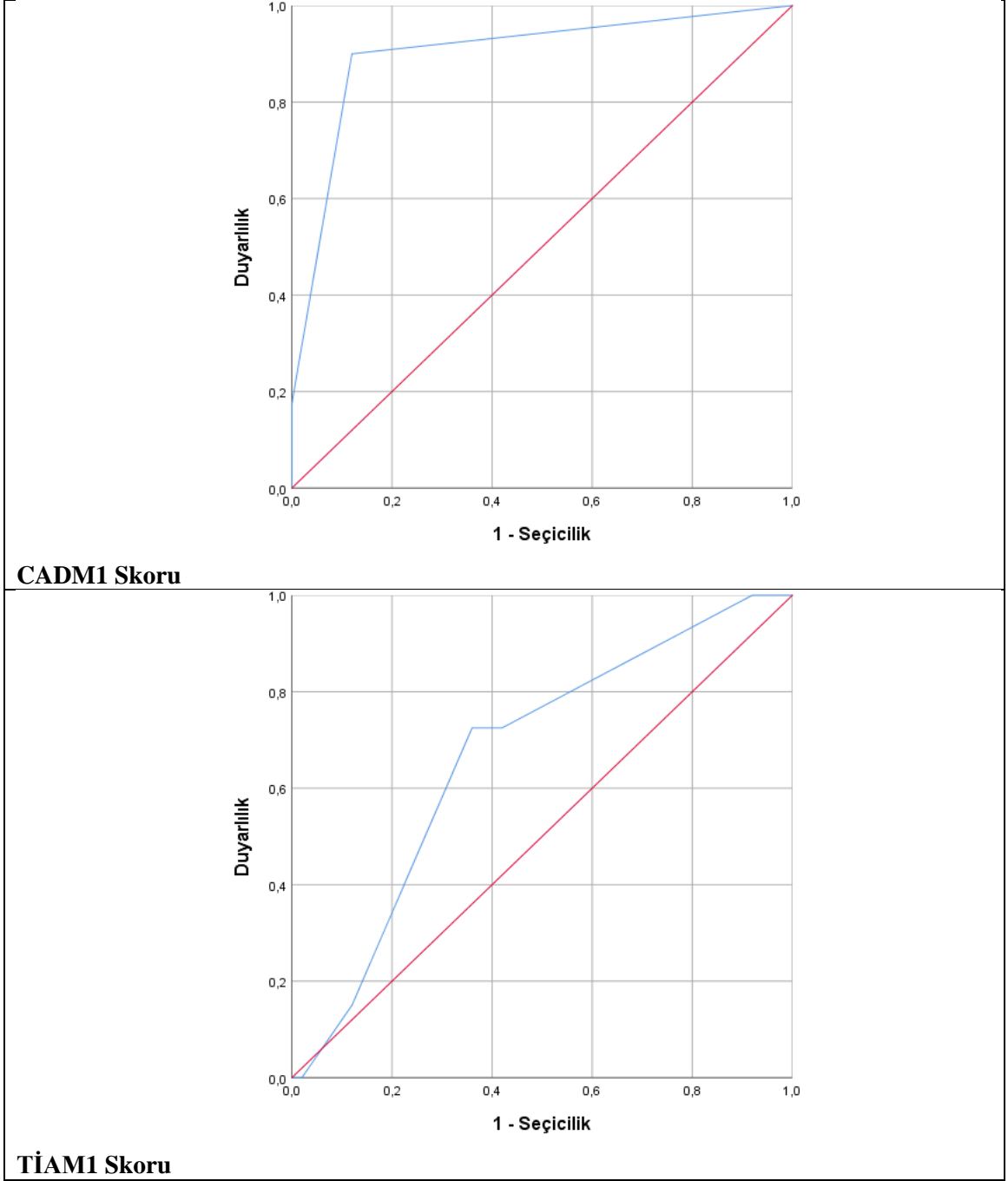
**Tablo 4. 15: CADM1 ve TİAM1 boyama skorları tanı grupları (MF evreleri dahil) ikili karşılaştırmaları**  
(\*Bonferroni Düzeltmeli p değerleri)

Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.901) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.001). Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %90.00, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TİAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.667) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p:0.007). Erken Evre MF-İnflamatuvar Dermatit sınıflaması referans alınarak yapılan TİAM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\leq 5.00$  olarak tespit edilmiştir. TİAM1 Skoru  $\leq 5.00$  için duyarlılık %72.50, seçicilik %64.00 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.16 ve Şekil 4.3).

	<b>AUC <math>\pm</math> Standart Hata</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	<b>Kesim Noktası</b>	<b>p</b>	<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>Seçicilik (%)</b>
<b>CADM1 Skoru</b>	0.901 $\pm$ 0.036	0.830-0.971	0.50	<0.001	90.00	88.00
<b>TİAM1 Skoru</b>	0.667 $\pm$ 0.058	0.554-0.780	5.00	<b>0.007</b>	72.50	64.00

**Tablo 4. 16: Erken MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (Erken evre MF- İnflamatuvar Dermatit)**



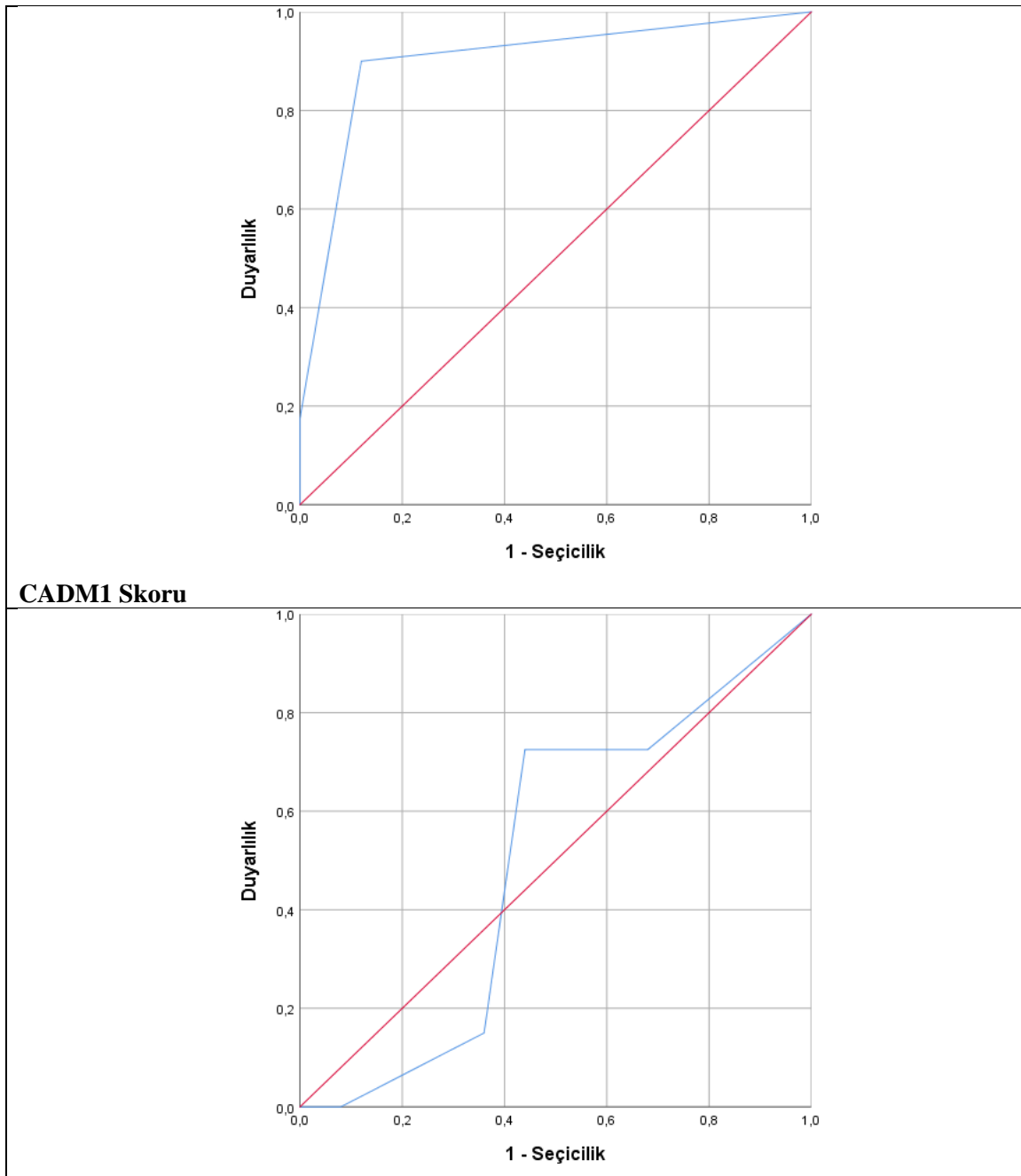
Şekil 4. 3: CADM1 skoru ve TIAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (Erken evre MF-İnflamatuvar Dermatit)

Erken Evre MF-Kontrol grubu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.901) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Erken Evre MF-Kontrol grubu sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %90.00, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

Erken Evre MF-Kontrol grubu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TİAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.506) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p:0.936) (Tablo 4.17 ve Şekil 4.4).

	AUC ± Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
<b>CADM1 Skoru</b>	0.901±0.042	0.818-0.983	0.50	<0.001	90.00	88.00
<b>TİAM1 Skoru</b>	0.506±0.081	0.347-0.665	-	0.936	-	-

**Tablo 4. 17: Erken MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (Erken Evre MF- Kontrol)**



### TİAM1 Skoru

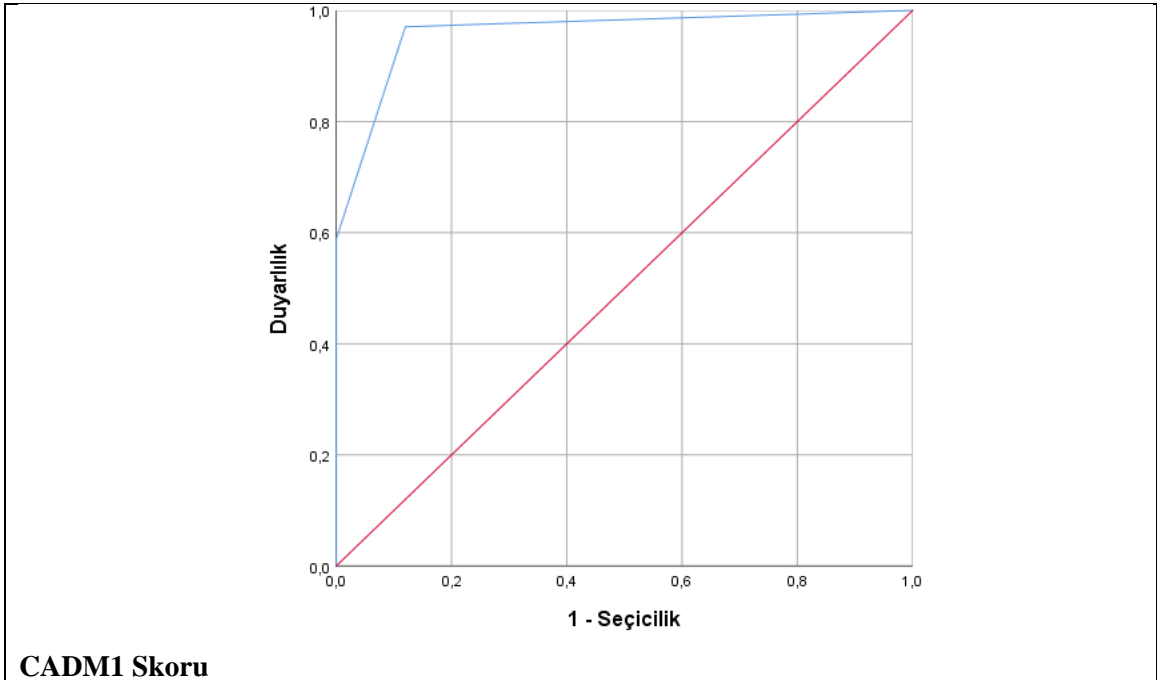
Şekil 4. 4: CADM1 skoru ve TİAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (Erken Evre MF-Kontrol)

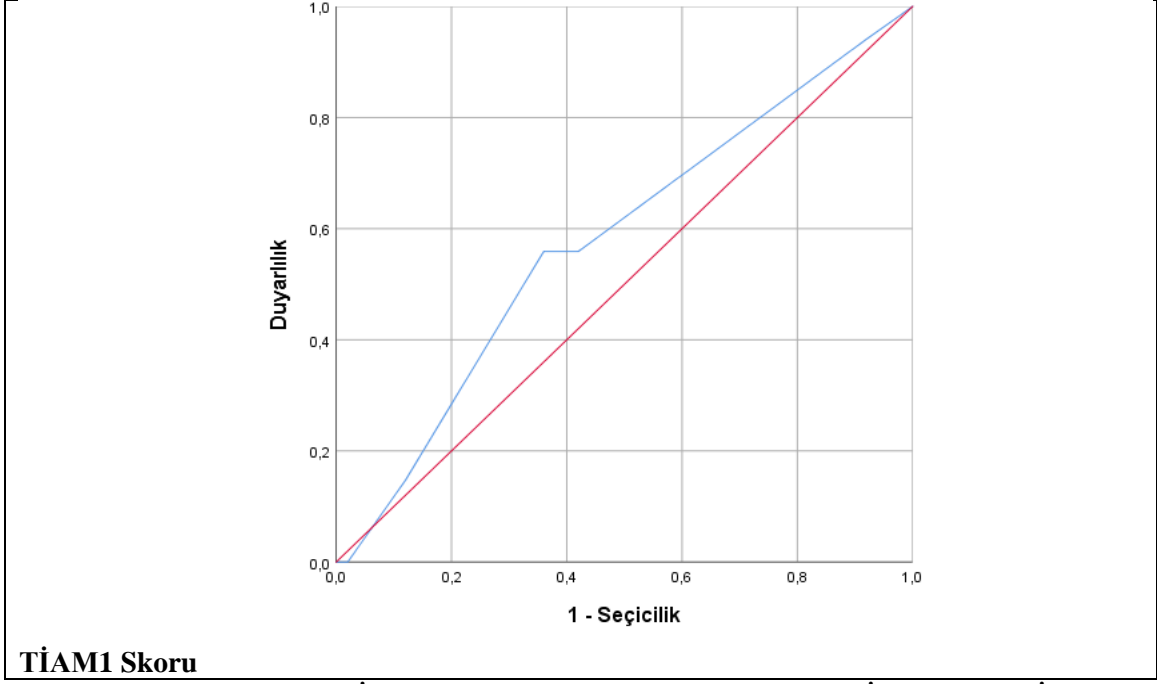
İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.962) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %97.10, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TİAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.571) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p:0.266$ ) (Tablo 4.18 ve Şekil 4.5).

	AUC $\pm$ Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
<b>CADM1 Skoru</b>	0.962 $\pm$ 0.021	0.920-1.000	0.50	<b>&lt;0.001</b>	97.10	88.00
<b>TİAM1 Skoru</b>	0.571 $\pm$ 0.064	0.447-0.696	-	0.266	-	-

Tablo 4. 18: İleri MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit)





**TIAM1 Skoru**

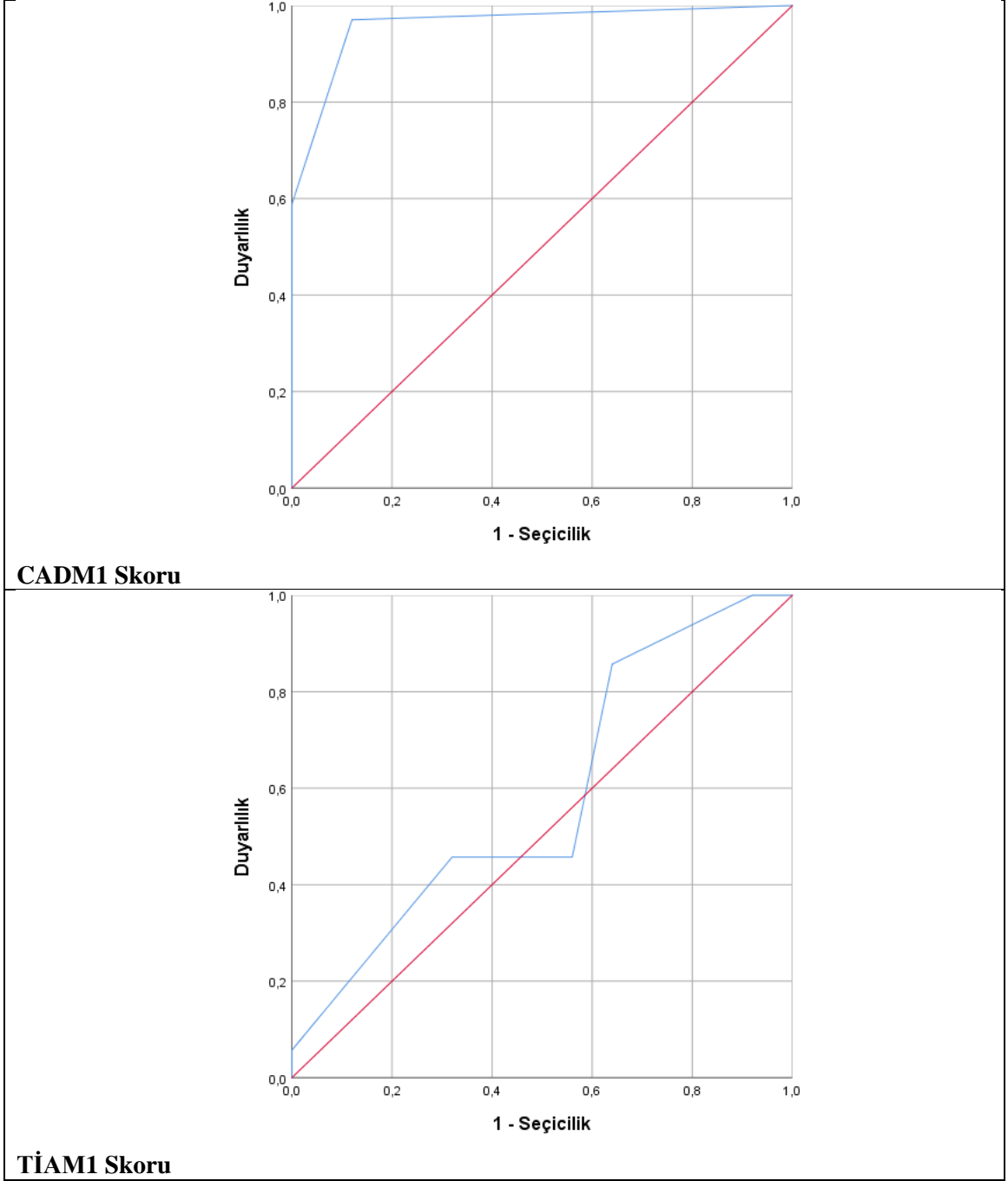
Şekil 4. 5: CADM1 skoru ve TIAM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (İleri Evre MF-İnflamatuvar Dermatit)

İleri Evre MF-Kontrol grubu gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda CADM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.962) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). İleri Evre MF-Kontrol grubu sınıflaması referans alınarak yapılan CADM1 Skoru değişkeninin kesim noktası (cut-off point)  $\geq 0.50$  olarak tespit edilmiştir. CADM1 Skoru  $\geq 0.50$  için duyarlılık %97.10, seçicilik %88.00 olarak hesaplanmıştır.

İleri Evre MF-Kontrol gruplaması referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda TIAM1 Skoru eğri altında kalan alanın (AUC:0.585) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p:0.267$ ) (Tablo 4.19 ve Şekil 4.6).

	AUC $\pm$ Standart Hata	%95 Güven Aralığı	Kesim Noktası	p	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)
<b>CADM1 Skoru</b>	0.962 $\pm$ 0.021	0.920-1.000	0.50	<b>&lt;0.001</b>	97.10	88.00
<b>TIAM1 Skoru</b>	0.585 $\pm$ 0.076	0.435-0.734	-	0.267	-	-

Tablo 4. 19: İleri MF tanısı koyma yeterliliği için elde edilen eğri altında kalan alanlar (İleri Evre MF-Kontrol)



Şekil 4. 6: CADM1 skoru ve T1AM1 skoru değişkenlerine ait ROC eğrisi (İleri Evre MF-Kontrol)

Tanı gruplarına göre CADM1 ve T1AM1 boyamalarında dermoepidermal uyumsuzluk varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.20).

	TANI			Test istatistiği	
	MF (n=75)	İnflamatuar dermatit (n=50)	Kontrol (n=75)	$\chi^2$	p
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>CADM1 Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>					
Yok	70 (93.3)	50 (100.0)	25 (100.0)	$\chi^2=5.172$	0.075
Var	5 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)		
<b>TİAM1 Dermoepidermal Uyumsuzluk</b>					
Yok	75 (100.0)	50 (100.0)	25 (100.0)	-	-

**Tablo 4. 20:** Tanı gruplarına göre CADM1 ve TİAM1 dermoepidermal uyumsuzluk karşılaştırılması ( $\chi^2$ :Ki kare Testi)

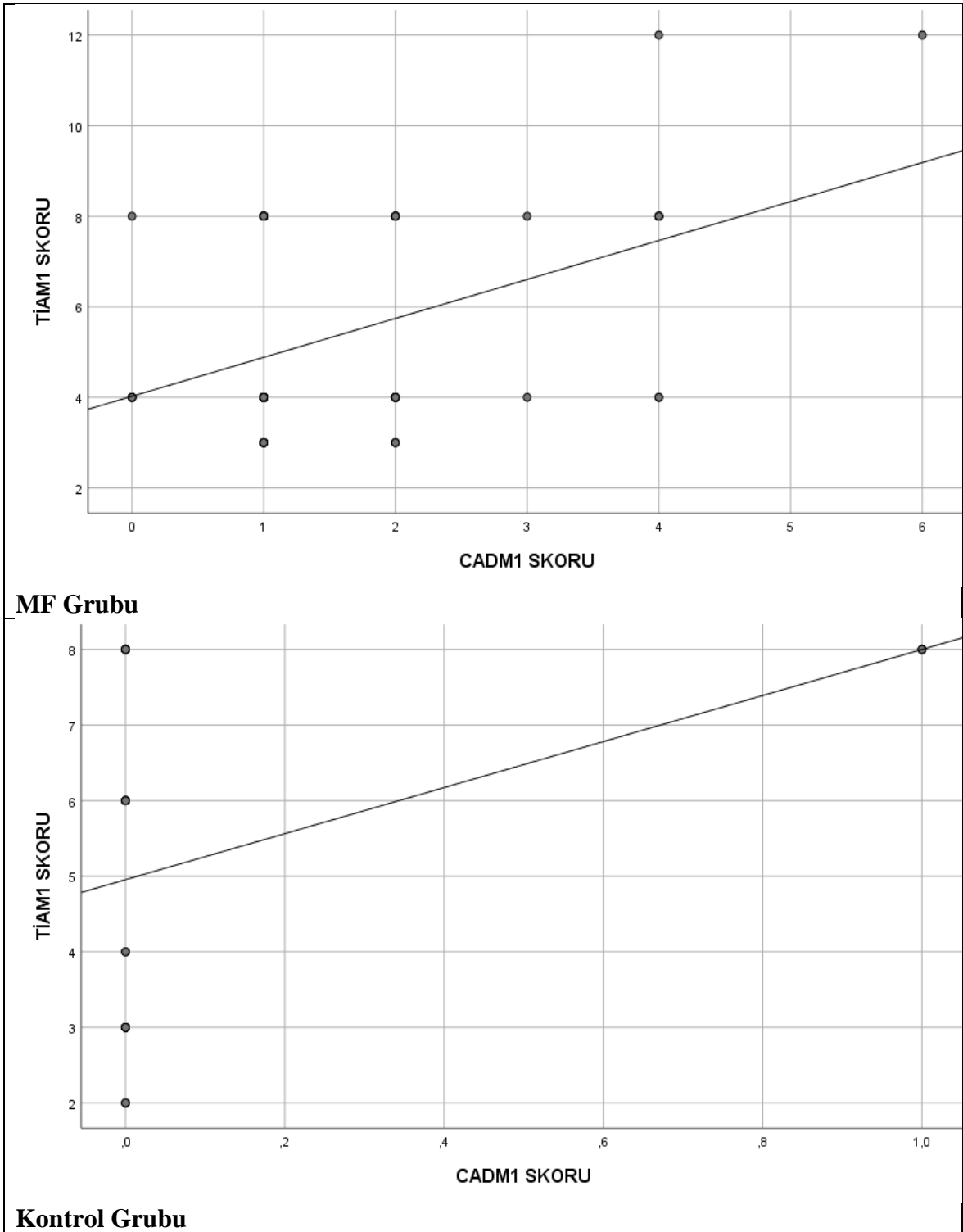
MF tanılı vakaların CADM1 skoru ile TİAM1 Skoru arasında zayıf düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r:0.272; p:0.018).

İnflamatuar Dermatit tanılı vakaların CADM1 skoru ile TİAM1 Skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Kontrol grubu vakalarında CADM1 skoru ile TİAM1 Skoru arasında orta düzeyde, pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r:0.451; p:0.024) (Tablo 4.21 ve Şekil 4.7).

	MF		İnflamatuar Dermatit		Kontrol	
	CADM1 Skoru		CADM1 Skoru		CADM1 Skoru	
	r	p	r	p	r	p
TİAM1 Skoru	0.272	<b>0.018</b>	0.202	0.159	0.451	<b>0.024</b>

**Tablo 4. 21:** Tüm vakalarda CADM1 skoru ile TİAM1 skoru arasındaki ilişki (r:Spearman İlişki Katsayısı)



Şekil 4. 7: CADM1 skoru ile TIAM1 skoru arasındaki korelasyon grafikleri

## 5.TARTIŞMA

MF nadir görülen bir tümör olup primer KTHL'in en sık görülen alt tipidir. Nadir görülmesine rağmen özellikle erken evrelerde klinik ve patolojik özelliklerinin çoğu spesifik olmadığı ve reaktif süreçlerle karışabildiği için pek çok hastalığın ayırıcı tanısında yer almaktadır (Hristov et al. 2019; Kaufman et al. 2020).

MF'in yıllık insidansının 1.000.000 kişide 2 ile 4.2 arasında olduğu bildirilmekte olup son yıllarda arttığı da bilinmektedir. Miyashiro ve ark. tarafından; Kuzey Amerika, Avrupa, Asya ve Avustralya'da yapılan çalışmaların değerlendirildiği 6.279 hastadan oluşan bir meta analizde MF tanısı alan hastaların %53-73'ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada MF'in 50- 60 yaş arasındaki hastaları daha sıklıkla etkilediği ve ortalama tanı yaşının 32 olduğu da belirtilmiştir (Miyashiro & Sanches, 2023). Ülkemizde ise L. Baykal ve ark. tarafından 100 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada MF tanılı hastalarda erkek / kadın oranı 1.2, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 42 olarak bildirilmiştir (Baykal & Arıca, 2019). Çalışmamızda ise MF tanılı hastalarda literatürün aksine kadın hastaların baskınlığı dikkat çekmekte olup erkek / kadın oranı yaklaşık 1/2'dir. MF tanılı hastalarda ortalama yaş ise 48,05 olarak bulundu.

MF klinik olarak güneş görmeyen bölgelerde eritemli yamalar, infiltratif özellik gösterebilen plaklar veya daha büyük boyutlu tümöral lezyonlar olarak ortaya çıkar. Han ve ark. tarafından 298 kutanöz lenfoma tanılı hasta grubunda yapılan bir çalışmada MF tanısı alan 115 hastanın lezyonlarının lokalizasyonu incelenmiştir. Buna göre lezyonların en sık yerleşim yeri gövde olarak tespit edilmiştir (Han et al. 2014). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak lezyonların %30.7'sinin gövde yerleşimli olduğu tespit edilmiş olup ikinci en sık görülen lokalizasyon ise bacak olarak bulunmuştur. Vakalardan yalnızca bir tanesinde (%1.3) saçlı deride tutulum izlenmiştir. Bu vakanın aynı zamanda folikülotropik MF ile uyumlu morfolojik özellikler de içerdiği tespit edilmiştir.

MF tanısı alan birçok hasta tanısı kesinleşmeden önce uzun yıllar boyunca egzema, psöriazis gibi inflamatuvar dermatit semptomlarıyla takip edilmektedir. Kim ve ark. tarafından MF tanısı alan 525 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada semptomların başlangıcından MF tanısı alınana kadar geçen süre ortalama 4.2 yıl olarak bulunmuştur (Kim et al. 2003).

MF evrelerinde farklı klinik ve patolojik bulguların öne çıkması ve kullanılan topikal tedaviler nedeniyle histopatolojik bulguların azalması da MF tanısında zorluğa ve gecikmeye neden olmaktadır (Arulogun et al. 2008). Bu nedenle MF tanısının standardizasyonu ve kolaylaştırılması amacıyla tarih boyunca pek çok farklı skorlama sistemi ve algoritma önerilmiştir.

Guitart ve ark. tarafından 2002 yılında klinik olarak MF şüphesi içeren 50 biyopsi örneği 4 farklı patolog tarafından değerlendirilerek histopatolojik parametrelerden oluşan bir skorlama sistemi önerilmiştir. Bu sistemin majör kriterlerinde lenfositik infiltrasyon, epidermotropizm ve lenfosit atipisi skorlanırken minör kriterlerde fibroplazi ve spongios yer almaktadır (Guitart et al. 2001). 2005 yılında ise Pimpinelli ve ark.'larının çalışmasını takiben ISCL tarafından kabul edilen klinik, histopatolojik, immunhistokimyasal ve moleküler parametrelerden oluşan yeni bir tanı algoritması oluşturulmuştur.

Amorim ve ark. tarafından 102 MF tanılı vakanın histopatolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada MF'de lenfositik infiltrasyondan sonra en sık izlenen bulgu epidermotropizm varlığı (%68) olarak bildirilmiş olup varlığının evrelere göre değişkenlik gösterdiği de bilinmektedir. Massone ve ark. 754 erken evre MF' e ait biyopsiyi inceledikleri çalışmada vakaların %96'sında epidermotropizm tespit edilmiştir. Tümör evresinde ise epidermotropizmde belirgin derecede azalma olduğu belirtilmektedir (Amorim et al. 2020; Calonje et al. n.d. Massone et al. 2005). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak MF tanılı vakaların %88'inde epidermotropizm mevcuttu. Aynı zamanda epidermotropizm varlığı; evrelere göre tekrar değerlendirildiğinde erken evre vakaların tamamında epidermotropizm görülmüş olup ileri evre vakaların %25'inde epidermotropizm izlenmedi. Epidermotropizm erken evrede ileri evre vakalara göre anlamlı derecede daha fazla görülmekteydi (p:0.001).

Pautrier mikroabsesinin ise plak evresinde daha belirgin olarak görüldüğü yama evresinde daha nadir izlendiği bildirilmektedir. Massone ve ark.'nın çalışmasında erken evre vakaların %19'unda pautrier mikroabsesi tespit edilmiştir (Calonje et al. n.d. Massone et al. 2005). Çalışmamızda ise literatüre göre oldukça yüksek oranda (%49,3) pautrier mikroabsesi tespit edilmiş olup evreler arasında varlığı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu durumun pautrier mikroabsesinin sık görüldüğü bildirilen plak evresinin ileri evre grubuna dahil edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz

Guitart tarafından önerilen skorlama sisteminde bir diğer kriter lenfosit atipisi olarak belirtilmiştir. Pimpinelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada serebriform nükleuslu lenfositlerin,

perinükleer halo içeren lenfositlerin ve lenfositlerdeki nükleer irileşmenin tanısal değeri araştırılmış olup bu parametrelerin MF tanısı için düşük duyarlılık ve yüksek seçiciliğe sahip olduğu bulunmuştur (Pimpinelli et al. 2005). Bir başka çalışmada ise erken evre MF tanısı koymada en etkili histopatolojik kriter orta-büyük boyutlu serebriform nükleuslu lenfositlerin varlığı olarak tespit edilmiştir (Santucci et al. 2000). Amorim ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada MF tanılı vakaların %20,3'ünde serebriform nükleuslu lenfositler, %55,1'inde ise nükleer irileşme izlenmiştir (Amorim et al. 2020). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde vakaların %57,3'ünde lenfositlerde irileşme izlenirken literatürden daha yüksek olarak vakaların %85,3'ünde ise perinükleer halo ve serebriform nükleus izlendi. Bu bulgularda evrelere göre anlamlı farklılık görülmedi.

Naraghi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada dermiste fibroplazi varlığı MF tanısı için yüksek duyarlılığa sahip bir kriter olarak tanımlanmıştır. Massone ve ark.'larının erken evre MF vakalarını değerlendirdikleri çalışmalarında vakaların %97'sinde fibroplazi tespit edilirken tüm evrelerin birlikte değerlendirildiği bir başka çalışmada ise vakaların %74,6'sında fibroplazi görülmüştür. Fibroplazi özellikle yama ve plak evrelerinde daha sık görülmekte olup tümör evresinde görülme sıklığı azalmaktadır (Massone et al. 2005; Naraghi et al. 2003). Çalışmamızda ise tüm MF vakalarının %73,3'ünde fibroplazi izlenmiş olup literatürden farklı olarak erken evre ve ileri evrelerde varlığı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu durumun fibroplazinin sık görüldüğü bildirilen plak evresinin ileri evre grubuna dahil edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz

MF'in tanımlanan tüm doku reaksiyon paternlerini gösterebildiği ve bu nedenle ayırıcı tanı skalasının çok geniş olduğu bilinmektedir. Bu paternlerden belirgin spongiöz varlığı MF'de daha az oranda görülür, ancak spongiöz varlığı MF tanısını dışlamaz (Calonje et al. n.d. Naraghi et al., 2003). Vakalarımızın %65,4'ünde epitel atrofik görünümlü, %33,3'ünde ise akantotik görünümlü olup %62,2'sinde parakeratoz izlenirken yalnızca %18,9'unda spongiöz izlenmiştir.

ISCL tanı algoritmasına göre temel klinik ve histopatolojik kriterleri karşılayan vakalar immunhistokimyasal ve moleküler tetkikler yapılmadan da MF tanısı alabilir. Klinik ve histopatolojik kriterlerin yeterli olmadığı durumlarda ise immunhistokimyasal ve moleküler tetkikler kullanılabilir. Bu aşamada algoritmaya göre CD7 ile %90 oranında CD2, CD5 ve CD3 ile ise %50 oranında kayıp görülmesi ve boyanmalarda dermoepidermal uyumsuzluk varlığı tanı açısından anlamlı kabul edilmektedir. İncelemede sıklıkla başlangıç

noktası olarak kullanılan CD4/CD8 oranının kriterlere eklenmesi algoritmanın duyarlılığını veya seçiciliğini değiştirmemiştir (Furmanczyk et al. 2010). Çalışmamızda vakaların %13,3'ünde CD8+ morfoloji hakimken %86,7'sinde CD4+ morfoloji hakimdi. Vakaların %52'sinde CD4/CD8 oranı 6'nın üzerindeydi. CD7 kaybı için sınır değer %77,5 olarak kabul edilmesine rağmen vakaların %61,3'ünde kayıp izlendi. CD5 kaybı için sınır değer %50 olarak kabul edilmiş olup vakaların yalnızca %33,3'ünde kayıp izlendi. Dermoepidermal uyumsuzluk da vakalarımızın %42,7'sinde mevcuttu. İmmunhistokimyasal parametrelerin hiçbirisinde evreler arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Çalışmamızda CD5 ve CD7'nin uygulandığı 54 vakanın 13 tanesi (%24) ve CD5 boyama yapılmayan 21 vakanın 6 tanesi (%28,5) immunhistokimyasal kriterlerden hiç puan almamasına rağmen klinik ve histopatolojik kriterlere dayanarak MF tanısı almıştı.

MF yavaş klinik gidişe ve düşük mortalite oranlarına sahip bir hastalıktır. Agar ve ark. tarafından prognostik parametrelerin incelendiği 1502 hastadan oluşan bir çalışmada vakaların %12,6'sında folikülotropizm, %4,7'sinde ise büyük hücre transformasyonu görülmüştür. Folikülotropizmin plak evresinden itibaren daha belirgin olabildiği, büyük hücre transformasyonunun ise tümör evresinde görüldüğü bildirilmektedir (Agar et al. 2010; Calonje et al. n.d.). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde vakaların %22,7'sinde folikül tutulumu ve %8'inde büyük hücre transformasyonu tespit edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak yama evresi vakalardan yalnızca 3 tanesinde folikül tutulumu izlenirken hiçbirinde büyük hücre transformasyonu görülmedi. Folikül tutulumu ve büyük hücre transformasyonu ileri evre MF'de anlamlı olarak daha sık görülmekteydi (folikül tutulumu için p:0.001, büyük hücre transformasyonu için p:0.008).

Son derece kompleks ve zorlayıcı görünen MF tanısının daha hızlı ve yüksek doğruluk oranıyla kesinleştirilmesini sağlamak amacıyla çeşitli immunhistokimyasal belirteçlerin tanısal değeri araştırılmaktadır. CADM1 pek çok solid tümörde ekspresyon artışı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş bir moleküldür. Lenfoma grubunda yapılan çalışmalarda ise CADM1'in MF, ATLL ve anaplastik büyük hücreli lenfomadan (ALCL) türetilen dokuz T hücre hattının altısında çeşitli oranlarda eksprese edildiği ancak B hücreli lenfomadan türetilen hücre hatlarında ekspresyon göstermediği bulunmuştur (Yamaguchi et al. 2019). Bununla birlikte yakın tarihli birkaç çalışmada CADM1 ekspresyonunun MF için tanısal olabileceğini savunulmaktadır (Yuki et al. 2018, Neinaa et al. 2023).

MF tanısı için kullanılan histopatolojik ve immunhistokimyasal parametreler ile CADM1 skoru ile karşılaştırıldığında epidermotropizm içeren vakalarda CADM1 skoru anlamlı olarak yüksekken (z:2.914, p:0.004) beklenmedik bir şekilde serebriform nükleuslu lenfosit içeren vakalarda da anlamlı olarak daha düşük bulundu (z:2.610, p:0.009). Diğer parametrelerde ise anlamlı bir ilişki görülmedi. Literatürde MF tanısı için kullanılan histopatolojik ve immunhistokimyasal parametreler ile CADM1 skorunu karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup bulgularımız bu alanda elde edilen ilk verilerdir.

2023 yılında Aly ve ark.'larının yaptığı bir çalışma CADM1'in, MF'in ilerleyen evrelerinde daha yüksek oranlarda eksprese olduğunu göstermiştir. Ortalama CADM1 skorları yama evresinde 0,92, plak evresinde 1.40, tümör evresinde ise 2,33 olarak bildirilmiştir (Aly et al. 2023). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da CADM1 skor ortalaması MF tanılı vakalarda yama evresinde  $1.10 \pm 0.59$ , plak evresinde  $1.79 \pm 1.07$ , tümör evresinde  $3.71 \pm 1.49$  olarak bulundu. MF'in ilerleyen evrelerinde CADM1 skoru anlamlı olarak artmaktaydı ( $\chi^2:22.051$ ,  $p < 0.001$ ).

Yuki ve ark. tarafından 2018 yılında 34'ü yama evresinde olan toplam 58 MF ve 50 inflamatuvar dermatit tanılı vaka grubunda yapılan bir çalışmada uyguladıkları skorlama sistemine göre %5'lik bir kesme değer kullanıldığında CADM1'in MF'i inflamatuvar dermatitlerden %94,8 duyarlılık ve %98 seçicilik ile ayırdığı bulunmuştur (Yuki et al. 2018).

Neinaa ve ark. 2023 yılında 50 MF, 50 parapsöriazis, 25 inflamatuvar dermatit ve 25 normal deride CADM1 ekspresyonlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada kullanılan skorlama sistemine göre CADM1, MF'i %7'lik bir kesme değer kullanıldığında %90 duyarlılık ve %70 seçicilik ile parapsöriazisten, %4'lük bir kesme değer kullanıldığında %94 duyarlılık ve %92 seçicilikle inflamatuvar dermatitten ayırmaktaydı. Aynı zamanda MF grubu kendi içerisinde incelendiğinde ilerleyen evrelerde CADM1 skorlarının arttığı bildirildi (Neinaa et al. 2023).

Elshabrawy ve ark.'larının 2023 yılında yaptığı bir çalışmada 35 adet yama ve plak evresindeki MF ve 40 inflamatuvar dermatit vakasında CADM1 ve TOX1 ekspresyonları karşılaştırılmıştır. MF vakalarının %94,3'ünde inflamatuvar dermatitlerin ise %7.5'inde CADM1 ekspresyonu görülmüş olup MF'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. CADM1'in MF'i %94,3 duyarlılık ile inflamatuvar dermatitlerden ayırdığı belirtilmiştir (Elshabrawy et al. 2023).

Bu çalışmaların aksine 2022 yılında 14 MF ve 30 inflamatuvar dermatitten oluşan bir çalışmada ise iki grup arasında CADM1 ekspresyonunda anlamlı fark bulunmamıştır (Haghighi & LeBlanc, 2022)

Çalışmamızda ise CADM1'in >0.5'lik kesme değeri kullanıldığında MF'i inflamatuvar dermatitten ve kontrol grubundan %93.30 duyarlılık ve %88.00 seçicilikle ayırt ettiğini bulduk. MF grubu erken ve ileri evre olarak tekrar değerlendirildiğinde erken evre MF'in inflamatuvar dermatit ve kontrol grubundan ayırımında duyarlılık %90'a düşmekteydi. İleri evre MF'in inflamatuvar dermatit ve kontrol grubundan ayırımında ise duyarlılık %97.10'a yükselmekteydi. Vakalar kesme değere göre tekrar gözden geçirildiğinde MF vakalarından 4 tanesinde (3 yama, 1 plak) CADM1 skoru 0.5'in altında görüldü. İnflamatuvar dermatit grubunda 6 vakada (3 liken planus, 2 egzematöz dermatit, 1 psöriazis) ve MF negatif grubunda 3 vakada skor 0.5'in üzerindedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz duyarlılık ve seçicilik değerleri literatürün geneliyle uyumludur. Literatürde bulunan çalışmalar erken ve ileri evre MF vakalarını içermekte olup bu çalışmalarda evreler arasında duyarlılık ve seçicilik değerleri karşılaştırılmamaktadır. Çalışmamızda ise erken ve ileri evre için ayrı ayrı duyarlılık ve seçicilik değerleri hesaplanmıştır.

TİAM1 solid tümörlerde artmış lenfatik invazyonla ilişkilendirilen bir molekül olup ATLL'de CADM1-TİAM1 etkileşiminin T lenfosit invazyonundan sorumlu mekanizmalardan bir tanesi olduğu düşünülmektedir. MF ve ATLL'nin benzer moleküler paternlere sahip olması nedeniyle CADM1-TİAM1 etkileşiminin MF patogenezinde de yer alabileceği düşünülmektedir (Masuda et al. 2010; Neinaa et al. 2023). Ancak literatürde TİAM1'in MF'deki ekspresyonuyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda MF tanısı için kullanılan histopatolojik ve immunhistokimyasal parametreler ile TİAM1 ekspresyonu karşılaştırıldığında fibroplazi izlenen vakalarda TİAM1 skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu (z:2.445, p:0.014), pigment inkontinansı içeren vakalarda ise anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (z:1.967, p:0.049).

MF tanılı vakaların TİAM1 skor ortalaması  $5.40 \pm 2.30$ , inflamatuvar dermatit tanılı vakaların  $6.62 \pm 2.61$ , kontrol grubundaki vakaların ise  $5.32 \pm 2.27$  olduğu belirlenmiştir. MF tanılı vakalarda evrelere göre TİAM1 skorunda anlamlı farklılık tespit edilmedi.

TİAM1'in  $\leq 5.00$  kesme değeri kullanıldığında MF'i inflamatuvar dermatitlerden %64.00 duyarlılık ve seçicilik ile ayırdığı görülmüştür. Erken evre MF'in inflamatuvar dermatitlerden ayırımında ise duyarlılık %72,5'e yükselmiştir. İleri evre MF'in inflamatuvar dermatitlerden ayırımında ve evreye bakılmaksızın MF ve kontrol grubu ayırımında TİAM1 skoru anlamlı bulunmamıştır.

Özellikle erken evre MF tanısı için önerilen mevcut ISCL algoritmasında, dört farklı kategoride birden çok kriter skorlanarak tanımlama yapılmaktadır. Skorlama sisteminde dört ve üzerinde puan alan vakalar MF tanısı almaktadır. 2018 yılında Vandergriff ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada mevcut algorithmada dört ve üzeri puan alınmasının erken evre MF vakalarını %87,5 duyarlılık ve %60 seçicilik ile ayırt ettiği tespit edilmiştir (Vandergriff et al. 2015). Çalışmamızda tek immunhistokimyasal belirteç olarak CADM1 kullanımının MF'i evreden bağımsız olarak %93.30 duyarlılık ve %88.00 seçicilikle, erken evre MF'i ise %90 duyarlılık %88 seçicilik ile tanıdığını tespit edildi. TİAM1'in tek başına tanısal olarak kullanımının ise mevcut algorithmadan bir üstünlüğü olmadığı gösterildi.

CADM1 skorunun prognostik parametrelerle ilişkisine bakıldığında yaş ve cinsiyet ile CADM1 skoru arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Histopatolojik parametreler içerisinde ise prognostik kabul edilen büyük hücre transformasyonu varlığında CADM1 skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (z:3.263, p:0.001). Aynı zamanda evreler yamadan tümöre doğru ilerledikçe CADM1 skoru da anlamlı bir şekilde artmaktaydı ( $\chi^2$ :22.051, p<0.001). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde CADM1 skorundaki artışın yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kötü prognostik bir gösterge olabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde Mashima ve ark.'larının 2018 yılında MF tanılı 46 hastada yaptıkları bir çalışmada yüksek CADM1 skoru düşük sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (Mashima et al. 2018).

2019 yılında yayınlanan 2647 hastanın dahil edildiği bir meta analizde TİAM1'in solid tümörlerde kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (J. Ding et al. 2019). Nazal tip ektranodal NK/ T hücreli lenfomalarda yapılan bir çalışmada ise yüksek TİAM1 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (Huang et al. 2016). Literatürde TİAM1'in MF'deki prognostik değerini araştıran bir çalışma bulunmamakta olup çalışmamızda TİAM1 skorunun prognostik parametrelerle ilişkisine bakıldığında ise yaş, cinsiyet histopatolojik prognostik parametreler ve evreler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi, bu nedenle TİAM1'in MF'de prognostik değeri olmadığı kabul edildi.

Çalışmamızda CADM1 ve TIAM1 skorları arasında kontrol grubunda orta düzeyde pozitif korelasyon ( $r:0.451$ ;  $p:0.024$ ) saptanırken MF grubunda düşük düzeyde pozitif korelasyon ( $r:0.272$ ;  $p:0.018$ ) saptanmıştır. İnflamatuvar dermatit grubunda ise CADM1 skoru ile TIAM1 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Literatüre göre CADM1'in TIAM1 aracılığıyla aktive olduğu ve bu nedenle TIAM1'in de MF patogenezinde yer alma ihtimali bildirilmektedir (Neinaa et al. 2023). Ancak çalışmamızda MF açısından negatif olarak tanımlanan kontrol grubunda CADM1 ve TIAM1 arasında orta düzeyde korelasyon saptanırken MF grubunda korelasyonu düşük düzeyde tespit ettik. Bu nedenle MF'de CADM1 aktivasyonunun farklı alternatif yollarla sağlanabileceğini ve bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda 75 MF, 50 inflamatuvar dermatit ve 25 MF açısından negatif kontrol arasında değerlendirme yapıldı. MF grubunda yama evresinde 40, plak evresinde 28, tümör evresinde 7 vaka bulunurken inflamatuvar dermatit grubunda 20 liken planus, 15 psöriazis vulgaris, 15 egzematöz dermatit yer almak almaktaydı.
- MF tanılı vakalarda yaş ortalaması  $48.05 \pm 12.18$  olup vakaların %64.0'ü (n:48) kadın, %36.0'sı (n:27) erkekti.
- MF vakalarında lezyonların en sık lokalizasyonu gövde (%30.7) olup gövdeyi sırasıyla bacak (%25.3), kol (%17.4), gluteal bölge (%9.3), uyluk (%8.0) aksilla (%2.7) ve saçlı deri (%1.3) izlemekteydi.
- MF tanılı vakalarda en sık izlenen histopatolojik bulgu %88 ile epidermotropizmdi. Erken evre vakaların tamamında epidermotropizm mevcutken ileri evrede anlamlı derecede daha az görülmekteydi (p:0.001). Pautier mikroabsesi ise vakaların yaklaşık yarısında görülmekteydi (%50,7).
- Lenfositlerde atipi kriterlerinde yer alan nükleer irileşme vakaların %57,3'ünde, perinükleer halo ve serebriform nükleus ise %85,3'ünde mevcuttu.
- İmmunhistokimyasal olarak CD7 kaybı vakaların %61,3'ünde CD5 kaybı %33,3'ünde izlendi. Boyamaların dermoepidermal uyumsuzluğu ise vakaların %42,7'sinde izlendi.
- MF tanılı vakaların yaklaşık 1 / 4'ü ISCL algoritmasına göre yalnızca klinik ve histopatolojik bulgularla tanı almış olup immunhistokimyasal bulgular kategorisinden puan alamadı.
- MF tanılı vakaların %22,7'sinde folikül tutulumu %8'inde büyük hücre transformasyonu tespit edildi. Her iki parametre de ileri evre MF'de erken evreye göre anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi ( $\chi^2:11.248$ , p:0.001 ve p:0.008).
- MF vakalarında CADM1 ve TİAM1 skorları arasında yaş ve cinsiyete göre anlamlı fark bulunmadı.
- MF grubunda CADM1 skor ortalaması epidermotropizm varlığında anlamlı olarak yüksekken beklenmedik şekilde serebriform nükleus izlenen vakalarda anlamlı olarak daha düşüktü (z:2.914, p:0.004 ve z:2.610, p:0.009).
- MF grubunda büyük hücre transformasyonu içeren vakalarda CADM1 skoru anlamlı olarak daha yüksekti (z:3.263, p:0.001).

- MF grubunda fibroplazi içeren vakalarda TİAM1 skoru anlamlı olarak yüksekken pigment inkontinansı içerenlerde anlamlı olarak düşüktü (z:2.445, p:0.014 ve z:1.967, p:0.049).
- MF vakalarında ileri evrede CADM1 skoru anlamlı olarak yükselirken TİAM1 ile evrelere göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $\chi^2$ :22.051, p<0.001 ve p>0.05).
- MF vakalarında yaşın 60'ın üzerinde olması, erkek cinsiyet, folikül tutulumu, büyük hücre transformasyonu varlığı, lezyonların plak veya tümör evresinde oluşu kötü prognostik parametrelerdir. CADM1 skorunu yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak büyük hücre transformasyonunda ve ileri evrede anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Bu nedenle yüksek CADM1 skorunun MF'de kötü prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.
- TİAM1 skoru ile bu parametreler arasında anlamlı bir fark bulunamadı ve TİAM1'in prognostik bir belirteç olarak değerlendirilemeyeceği tespit edildi.
- CADM1 skoru 0.5'in üzerinde olduğunda; MF'i inflamatuvar dermatit ve kontrol grubundan %93.30 duyarlılık ve %88.00 seçicilik ile ayırdı. Erken MF grubunda duyarlılık %90'a düşerken ileri evre MF grubunda duyarlılık %97,10'a yükseldi.
- CADM1'in MF tanısını koymada özellikle ileri evrede oldukça yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip bir belirteç olduğunu, erken evrede duyarlılığının nispeten düşmesine rağmen mevcut kullanılan algoritmadan daha yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip olduğunu gösterdik. Bu nedenle MF ve inflamatuvar dermatit ayırıcı tanısında yalnızca immunhistokimyasal CADM1 kullanımı ile yüksek doğruluk elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda diğer lenfoproliferatif hastalıklar ile MF ayrımı açısından karşılaştırma yapılmamış olup bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu da düşünmekteyiz.
- TİAM1 skoru 5'in altında olduğunda; MF'i inflamatuvar dermatit grubundan %64.00 duyarlılık ve seçicilik ile ayırdı. Erken evre MF grubunda ise duyarlılık %72,50'ye yükseldi.
- TİAM1 skoru için MF ile kontrol grubunda, ileri evre MF ile inflamatuvar dermatit ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı.
- TİAM1'in MF tanısı koymada tek başına yeterli bir belirteç olamayacağı gösterildi.
- Kontrol grubunda CADM1 ve TİAM1 skorları arasında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon izlenirken MF grubunda pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edildi. İnflamatuvar dermatit grubunda ise korelasyon saptanmadı. Bu nedenle MF

patogenezinde CADM1 aktivasyonunun TIAM1 aracılığıyla değil, alternatif mekanizmalarla sağlanabileceğini ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKÇA

- Agar, N. S., Wedgeworth, E., Crichton, S., Mitchell, T. J., Cox, M., Ferreira, S., Robson, A., Calonje, E., Stefanato, C. M., Wain, E. M., Wilkins, B., Fields, P. A., Dean, A., Webb, K., Scarisbrick, J., Morris, S., & Whittaker, S. J. (2010). 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. *Journal of Clinical Oncology*, 28(31), 4730–4739. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665/ASSET/0268EA62-1E93-468A-A462-172E42D7B3FD/ASSETS/IMAGES/ZLJ9991005070004.JPEG>
- Ahmed, M. M., Hegazy, A. A., Embaby, A., Nawwar, E. M., Hegazy, S. A., Ibrahim, H. M., & Gobran, M. A. (2023). TOX Outperforms FOXP3, CD4 and GATA3 in Histopathological Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. *Turkish Journal of Pathology*, 39(1), 15. <https://doi.org/10.5146/TJPATH.2022.01578>
- Al Faker, I., Cherti, K., Marraha, F., Chahoub, H., & Gallouj, S. (2023). Granulomatous slack skin: One case and a literature review. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 150(3), 246–250. <https://doi.org/10.1016/J.ANNDER.2023.04.001>
- Alsayyah, A. (2020). Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. *Annals of Diagnostic Pathology*, 47, 151546. <https://doi.org/10.1016/J.ANNDIAGPATH.2020.151546>
- Aly, I., Attia, E. C., Mazid, Y., Neinaa, E.-H., Abd, D., Mohamed, E.-A., Hamed, I., Venereology, E.-M., Attia, E., & Hamed El-Maadawy, I. (2023). Immunohistochemical research of CADM 1 in mycosis fungoides. ~ 32 ~ *International Journal of Dermatology*, 6(1), 32–36. <https://doi.org/10.33545/26649411.2023.v6.i1a.130>
- Amorim, G. M., Niemeyer-Corbellini, J. P., Quintella, D. C., Cuzzi, T., & Ramos-e-Silva, M. (2018). Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(4), 546–552. <https://doi.org/10.1590/ABD1806-4841.20187106>
- Amorim, G. M., Quintella, D. C., Niemeyer-Corbellini, J. P., Ferreira, L. C., Ramos-e-Silva, M., & Cuzzi, T. (2020). Validation of an algorithm based on clinical, histopathological and immunohistochemical data for the diagnosis of early-stage mycosis fungoides. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(3), 326–331. <https://doi.org/10.1016/J.ABD.2020.01.002>
- Arulogun, S. O., Prince, H. M., Ng, J., Lade, S., Ryan, G. F., Blewitt, O., & McCormack, C. (2008). Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*, 112(8), 3082–3087. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-05-154609>

- Avena-Woods, C., & Pharm, B. S. (n.d.). *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE*® Supplement Overview of Atopic Dermatitis. Retrieved September 21, 2024, from [www.ajmc.com](http://www.ajmc.com)
- Baroni, A., Buommino, E., De Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, 30(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2011.08.007>
- Baykal, L., & Arıca, D. (2019). *Mikozis Fungoides: 10 Yıllık Türkiye Deneyimi - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542058/>
- Beyer, M., Möbs, M., Humme, D., & Sterry, W. (2011). Pathogenesis of Mycosis fungoides. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(8), 594–598. <https://doi.org/10.1111/J.1610-0387.2011.07635.X>
- Boissier, P., & Huynh-Do, U. (2014). The guanine nucleotide exchange factor Tiam1: A Janus-faced molecule in cellular signaling. *Cellular Signalling*, 26(3), 483–491. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2013.11.034>
- Bordignon, M., Belloni-Fortina, A., Pigozzi, B., Saponeri, A., & Alaibac, M. (2011). The role of immunohistochemical analysis in the diagnosis of parapsoriasis. *Acta Histochemica*, 113(2), 92–95. <https://doi.org/10.1016/J.ACTHIS.2009.12.006>
- Bos, J. D. (2005). *Skin immune system cutaneous immunology and clinical immunodermatology*.
- Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A. J., & Billings, S. D. (n.d.). *McKee's Pathology of the Skin* (fifth).
- Chairatchaneeboon, M., Thanomkitti, K., & Kim, E. J. (2022). Parapsoriasis—A Diagnosis with an Identity Crisis: A Narrative Review. *Dermatology and Therapy*, 12(5), 1091. <https://doi.org/10.1007/S13555-022-00716-Y>
- Debes, G. F., & McGettigan, S. E. (2019). Skin-associated B cells in health and inflammation. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 202(6), 1659. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1801211>
- Ding, J., Yang, F., & Wu, W. F. (2019). Tiam1 high expression is associated with poor prognosis in solid cancers: A meta-analysis. *Medicine*, 98(45), e17529. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017529>
- Ding, M., Li, Y., Yang, Y., Zhu, K., Che, S., Lin, Z., & Chen, L. (2018). Elevated expression of tiam1 is associated with poor prognosis and promotes tumor progression in pancreatic cancer. *Oncotargets and Therapy*, 11, 4367–4375. <https://doi.org/10.2147/OTT.S171425>
- Elder, D. E. (n.d.). *Lever's Histopathology of the Skin*.

- Elder, D. E. (2018). *WHO classification of skin tumours*.
- Elshabrawy, A. M., Gobran, M. A., Elaidy, N. F., Mostafa, N. A., Mohamed, A., & Seliem, E. (2023). Validity of Immunohistochemical Expression of Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) in Differentiating Early-Stage Mycosis Fungoides from Its Benign Mimickers. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 92(1), 6350–6357. <https://doi.org/10.21608/EJHM.2023.314496>
- Florell, S. R., Cessna, M., Lundell, R. B., Boucher, K. M., Bowen, G. M., Harris, R. M., Petersen, M. J., Zone, J. J., Tripp, S., & Perkins, S. L. (2006). Usefulness (or Lack Thereof) of Immunophenotyping in Atypical Cutaneous T-Cell Infiltrates. *American Journal of Clinical Pathology*, 125(5), 727–736. <https://doi.org/10.1309/3JK2H6Y988NUAY37>
- Furmanczyk, P. S., Wolgamot, G. M., Kussick, S. J., Sabath, D. E., Olerud, J. E., & Argenyi, Z. B. (2010). Diagnosis of mycosis fungoides with different algorithmic approaches. *Journal of Cutaneous Pathology*, 37(1), 8–14. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0560.2009.01289.X>
- García-Díaz, N., Piris, M. Á., Ortiz-Romero, P. L., & Vaqué, J. P. (2021). Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. *Cancers 2021, Vol. 13, Page 1931*, 13(8), 1931. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13081931>
- Girardi, M., Heald, P. W., Wilson, L. D., & Radiology, T. (2004). The Pathogenesis of Mycosis Fungoides From the Departments of Dermatology. In *N Engl J Med* (Vol. 350). [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Gökyayla, E., Çetinarslan, T., Temiz, P., & Türel Ermertcan, A. (2020). Mycosis fungoides mimicking pigmented purpuric dermatosis. *Dermatologic Therapy*, 33(6), 1–3. <https://doi.org/10.1111/DTH.14062>
- Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J. K., & Myers, J. L. (n.d.). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (eleventh).
- Gorouhi, F., Davari, P., & Fazel, N. (2014). Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/742826>
- Griffiths, C. E. M., Armstrong, A. W., Gudjonsson, J. E., & Barker, J. N. W. N. (2021). Psoriasis. *The Lancet*, 397(10281), 1301–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
- Guitart, J., Kennedy, J., Ronan, S., Chmiel, J. S., Hsiegh, Y. C., & Variakojis, D. (2001). Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *Journal of Cutaneous*

*Pathology*, 28(4), 174–183. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0560.2001.028004174.X>

- Gulin, S. J., Ilic, I., & Ceovic, R. (2024). The Prognostic Value of Histopathological Features in Early-Stage Mycosis Fungoides: Insights from a Retrospective–Prospective Cohort Study. *Dermatopathology* 2024, Vol. 11, Pages 161-176, 11(2), 161–176. <https://doi.org/10.3390/DERMATOPATHOLOGY11020017>
- Haghayeghi, K., & LeBlanc, R. E. (2022). Does CADM1 Immunohistochemistry Distinguish Mycosis Fungoides from its Closest Mimickers? *The FASEB Journal*, 36(S1). <https://doi.org/10.1096/FASEBJ.2022.36.S1.R3512>
- Han, J. H., Ko, Y. H., Kang, Y. K., Kim, W. S., Kim, Y. J., Kim, I., Kim, H. J., Min, S. K., Park, C. K., Park, C. S., Shin, B. K., Yang, W. I., Oh, Y. H., Lee, J. S., Lee, J., Lee, T. H., Lee, H., Lee, H. J., Jeon, Y. K., ... Kim, C. W. (2014). Characteristics of Cutaneous Lymphomas in Korea According to the New WHO-EORTC Classification: Report of a Nationwide Study. *Korean Journal of Pathology*, 48(2), 126. <https://doi.org/10.4132/KOREANJPATHOL.2014.48.2.126>
- Hodak, E., & Amitay-Laish, I. (2019). Mycosis fungoides: A great imitator. *Clinics in Dermatology*, 37(3), 255–267. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2019.01.004>
- Hodak, E., Geskin, L., Guenova, E., Ortiz-Romero, P. L., Willemze, R., Zheng, J., Cowan, R., Foss, F., Mangas, C., & Querfeld, C. (2023). Real-Life Barriers to Diagnosis of Early Mycosis Fungoides: An International Expert Panel Discussion. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/S40257-022-00732-W>
- Hristov, A. C., Tejasvi, T., & Wilcox, R. A. (2019). Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 94(9), 1027–1041. <https://doi.org/10.1002/AJH.25577>
- Hu, M. S., Borrelli, M. R., Hong, W. X., Malhotra, S., Cheung, A. T. M., Ransom, R. C., Rennert, R. C., Morrison, S. D., Lorenz, H. P., & Longaker, M. T. (2018). Embryonic skin development and repair. *Organogenesis*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1421882>
- Huang, H., Fan, L., Zhan, R., Wu, S., & Niu, W. (2016). Expression of microRNA-10a, microRNA-342-3p and their predicted target gene TIAM1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oncology Letters*, 11(1), 345–351. <https://doi.org/10.3892/OL.2015.3831>
- Jaffe, E. S. (2010). *Hematopathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

- Jawed, S. I., Myskowski, P. L., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 205.e1-205.e16. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.07.049>
- Kaufman, A. E., Patel, K., Goyal, K., O'Leary, D., Rubin, N., Pearson, D., Bohjanen, K., & Goyal, A. (2020). Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(10), 2288–2294. <https://doi.org/10.1111/JDV.16325>
- Kempf, W., Mitteldorf, C., Cerroni, L., Willemze, R., Berti, E., Guenova, E., Scarisbrick, J. J., & Battistella, M. (2024). Classifications of cutaneous lymphomas and lymphoproliferative disorders: An update from the EORTC cutaneous lymphoma histopathology group. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38(8), 1491–1503. <https://doi.org/10.1111/JDV.19987>
- Kim, Y. H., Liu, H. L., Mraz-Gernhard, S., Varghese, A., & Hoppe, R. T. (2003). Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. *Archives of Dermatology*, 139(7), 857–866. <https://doi.org/10.1001/ARCHDERM.139.7.857>
- Larocca, C., & Kupper, T. (2019). Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 33(1), 103. <https://doi.org/10.1016/J.HOC.2018.09.001>
- Larsen, W. J. (2015). *Larsen's Human Embryology*.
- Larson, K., & Wick, M. R. (2016). Pagetoid Reticulosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Dermatopathology*, 3(1), 8. <https://doi.org/10.1159/000444660>
- Lee, H. (2023). Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood Research*, 58(Suppl 1), S66. <https://doi.org/10.5045/BR.2023.2023023>
- Li, H., Gao, J., & Zhang, S. (2021). Functional and Clinical Characteristics of Cell Adhesion Molecule CADM1 in Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.714298>
- Li, J. Y., Pulitzer, M. P., Myskowski, P. L., Dusza, S. W., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2013). A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(3), 366-374.e4. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2013.03.036>

- Li, W., Huang, G., Wei, J., Cao, H., & Jiang, G. (2023). ALKBH5 inhibits thyroid cancer progression by promoting ferroptosis through TIAM1-Nrf2/HO-1 axis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478(4), 729–741. <https://doi.org/10.1007/S11010-022-04541-X>
- Lowes, M. A., Suárez-Fariñas, M., & Krueger, J. G. (2014). Immunology of Psoriasis. *Annual Review of Immunology*, 32, 227. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-032713-120225>
- Lunjani, N., Ahearn-Ford, S., Dube, F. S., Hlela, C., & O'Mahony, L. (2021). Mechanisms of microbe-immune system dialogue within the skin. *Genes and Immunity*, 22(5–6), 276. <https://doi.org/10.1038/S41435-021-00133-9>
- Mashima, E., Sawada, Y., Yamaguchi, T., Yoshioka, H., Ohmori, S., Haruyama, S., Yoshioka, M., Okada, E., & Nakamura, M. (2018). A high expression of cell adhesion molecule 1 (CADM1) is an unfavorable prognostic factor in mycosis fungoides. *Clinical Immunology*, 193, 121–122. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2018.01.005>
- Massone, C., Kodama, K., Kerl, H., & Cerroni, L. (2005). Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(4), 550–560. <https://doi.org/10.1097/01.PAS.0000153121.57515.C6>
- Masuda, M., Maruyama, T., Ohta, T., Ito, A., Hayashi, T., Tsukasaki, K., Kamihira, S., Yamaoka, S., Hoshino, H., Yoshida, T., Watanabe, T., Stanbridge, E. J., & Murakami, Y. (2010). CADM1 interacts with Tiam1 and promotes invasive phenotype of human T-cell leukemia virus type I-transformed cells and adult T-cell leukemia cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(20), 15511–15522. <https://doi.org/10.1074/JBC.M109.076653>
- Maymone, M. B. C., Greer, R. O., Kesecker, J., Sahitya, P. C., Burdine, L. K., Cheng, A. D., Maymone, A. C., & Vashi, N. A. (2019). Premalignant and malignant oral mucosal lesions: Clinical and pathological findings. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.09.060>
- Melchers, S., Albrecht, J. D., Kempf, W., & Nicolay, J. P. (2024). The fifth edition of the WHO-Classification – what is new for cutaneous lymphomas? *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 22(9), 1254–1265. <https://doi.org/10.1111/DDG.15361>
- Mertens, A. E., Roovers, R. C., & Collard, J. G. (2003). Regulation of Tiam1-Rac signalling. *FEBS Letters*, 546(1), 11–16. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)00435-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)00435-6)

- Mitteldorf, C., Stadler, R., Sander, C. A., & Kempf, W. (2018). Folliculotropic mycosis fungoides. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *16*(5), 543–557. <https://doi.org/10.1111/DDG.13514>
- Miyagaki, T. (2021). Diagnosis of Early Mycosis Fungoides. *Diagnostics 2021*, *Vol. 11*, Page 1721, *11*(9), 1721. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11091721>
- Miyashiro, D., & Sanches, J. A. (2023). Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Frontiers in Oncology*, *13*. <https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1141108>
- Murakami, Y. (2005). Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Science*, *96*(9), 543. <https://doi.org/10.1111/J.1349-7006.2005.00089.X>
- Naraghi, Z. S., Seirafi, H., Valikhani, M., Farnaghi, F., Kavusi, S., & Dowlati, Y. (2003). Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *International Journal of Dermatology*, *42*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1046/J.1365-4362.2003.01566.X>
- Neinaa, Y. M. E. H., El-Maadawy, I. H., Atteia, I. A., & Mohamed, D. A. E. A. (2023). Cell adhesion molecule 1 expression in mycosis fungoides versus parapsoriasis versus inflammatory dermatosis: an immunohistochemical comparative study. *Archives of Dermatological Research*, *315*(8), 2403–2411. <https://doi.org/10.1007/S00403-023-02600-X>
- Nguyen, A. V., & Soulika, A. M. (2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS20081811>
- Nickoloff, B. J. (1988). Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *The American Journal of Dermatopathology*, *10*(6), 469–477. <https://doi.org/10.1097/00000372-198812000-00001>
- Osto, M., Afify, O., Musa, A., Ahmed, U., Rehman, R., & Mehregan, D. (2023). Woringer-Kolopp disease (localized pagetoid reticulosis): a systematic review. *International Journal of Dermatology*, *62*(3), 312–321. <https://doi.org/10.1111/IJD.16224>
- Patterson, J. W. (n.d.). *Weedon's Skin Pathology: Vol. Fifth Edition*.
- Pimpinelli, N., Olsen, E. A., Santucci, M., Vonderheid, E., Haeffner, A. C., Stevens, S., Burg, G., Cerroni, L., Dreno, B., Glusac, E., Guitart, J., Heald, P. W., Kempf, W., Knobler, R., Lessin, S., Sander, C., Smoller, B. S., Telang, G., Whittaker, S., ... Wood, G. S. (2005). Defining early mycosis fungoides. *Journal of the*

- American Academy of Dermatology*, 53(6), 1053–1063.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2005.08.057>
- Prince, H. M., Martin, A. G., Olsen, E. A., Fivenson, D. P., & Duvic, M. (2012). Denileukin diftitox for the treatment of CD25 low-expression mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leukemia & Lymphoma*, 54(1), 69.  
<https://doi.org/10.3109/10428194.2012.706286>
- Prost-Squarcioni, C., Fraitag, S., Heller, M., & Boehm, N. (2008). Histologie fonctionnelle du derme. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 135(1), 5–20. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70206-0)
- Pujari, R., Hunte, R., Thomas, R., van der Weyden, L., Rauch, D., Ratner, L., Nyborg, J. K., Ramos, J. C., Takai, Y., & Shembade, N. (2015). Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Tax Requires CADM1/TSLC1 for Inactivation of the NF- $\kappa$ B Inhibitor A20 and Constitutive NF- $\kappa$ B Signaling. *PLoS Pathogens*, 11(3), e1004721. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1004721>
- Quaresma, J. A. S. (2019). Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-18>
- Riyaz, N., Sasidharanpillai, S., Latheef, E. N. A., Davul, H., & Ashraf, F. (2016). Pigmented purpuric dermatosis or mycosis fungoides: A diagnostic dilemma. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(3), 183. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.182361>
- Rocuzzo, G., Mastorino, L., Gallo, G., Fava, P., Ribero, S., & Quagliano, P. (2022). Folliculotropic Mycosis Fungoides: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 1899. <https://doi.org/10.2147/CCID.S273063>
- Roger, M., Fullard, N., Costello, L., Bradbury, S., Markiewicz, E., O'Reilly, S., Darling, N., Ritchie, P., Määttä, A., Karakesisoglou, I., Nelson, G., von Zglinicki, T., Dicolandrea, T., Isfort, R., Bascom, C., & Przyborski, S. (2019). Bioengineering the microanatomy of human skin. *Journal of Anatomy*, 234(4), 438. <https://doi.org/10.1111/JOA.12942>
- Ryu, H. J., Kim, S. Il, Jang, H. O., Kim, S. H., Oh, S. H., Park, S., & Kim, S. K. (2021). Evaluation of the international society for cutaneous lymphoma algorithm for the diagnosis of early mycosis fungoides. *Cells*, 10(10), 2758. <https://doi.org/10.3390/CELLS10102758/S1>
- Sabat, R., Wolk, K., Loyal, L., Döcke, W. D., & Ghoreschi, K. (2019). T cell pathology in skin inflammation. *Seminars in Immunopathology*, 41(3), 359. <https://doi.org/10.1007/S00281-019-00742-7>

- Sakurai-Yageta, M., Maruyama, T., Suzuki, T., Ichikawa, K., & Murakami, Y. (2015). Dynamic regulation of a cell adhesion protein complex including CADM1 by combinatorial analysis of FRAP with exponential curve-fitting. *PLoS ONE*, *10*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116637>
- Saleh, J. S., Subtil, A., & Hristov, A. C. (2023). Primary cutaneous T-cell lymphoma: a review of the most common entities with focus on recent updates. *Human Pathology*, *138*, 76–102. <https://doi.org/10.1016/J.HUMPATH.2023.06.001>
- Santucci, M., Biggeri, A., Feller, A. C., Massi, D., & Burg, G. (2000). Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides: an EORTC cutaneous lymphoma study group investigation. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *The American Journal of Surgical Pathology*, *24*(1), 40–50. <https://doi.org/10.1097/00000478-200001000-00005>
- Sawada, Y., Mashima, E., Saito-Sasaki, N., & Nakamura, M. (2020). The Role of Cell Adhesion Molecule 1 (CADM1) in Cutaneous Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(24), 1–15. <https://doi.org/10.3390/IJMS21249732>
- Scarisbrick, J. J., Kim, Y. H., Whittaker, S. J., Wood, G. S., Vermeer, M. H., Prince, H. M., & Quaglino, P. (2014). Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *British Journal of Dermatology*, *170*(6), 1226–1236. <https://doi.org/10.1111/BJD.12909>
- Schäkel, K., Schön, M. P., & Ghoreschi, K. (2016). Pathogenese der Psoriasis vulgaris. *Hautarzt*, *67*(6), 422–431. <https://doi.org/10.1007/S00105-016-3800-8/FIGURES/2>
- Schijns, V., Majhen, D., Van Der Ley, P., Thakur, A., Summerfield, A., Berisio, R., Nativi, C., Fernández-Tejada, A., Álvarez-Dominguez, C., Gizurarson, S., Zamyatina, A., Molinaro, A., Rosano, C., Jakopin, Ž., Gursel, I., & McClean, S. (2021). Rational Vaccine Design in Times of Emerging Diseases: The Critical Choices of Immunological Correlates of Protection, Vaccine Antigen and Immunomodulation. *Pharmaceutics*, *13*(4), 501. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13040501>
- Schuler, C. F., Billi, A. C., Maverakis, E., Tsoi, L. C., & Gudjonsson, J. E. (2023). Novel Insights into Atopic Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *151*(5), 1145. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.10.023>
- Sehgal, V. N., Srivastava, G., & Aggarwal, A. K. (2007). Parapsoriasis: A Complex Issue. *SKINmed: Dermatology for the Clinician*, *6*(6), 280–286. <https://doi.org/10.1111/J.1540-9740.2007.06490.X>
- Shah, A., & Safaya, A. (2012). Granulomatous slack skin disease: a review, in comparison with mycosis fungoides. *Journal of the European Academy of*

- Dermatology and Venereology*, 26(12), 1472–1478.  
<https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2012.04513.X>
- Sparber, F. (2014). Langerhans cells: an update. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12(12), 1107–1111.  
<https://doi.org/10.1111/DDG.12506>
- Sroka-Tomaszewska, J., & Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4130. <https://doi.org/10.3390/IJMS22084130>
- Tekin, B., Xie, F., & Lehman, J. S. (2024). Lichen Planus: What is New in Diagnosis and Treatment? *American Journal of Clinical Dermatology*, 25(5), 735–764.  
<https://doi.org/10.1007/S40257-024-00878-9/FIGURES/12>
- Tziotzios, C., Lee, J. Y. W., Brier, T., Saito, R., Hsu, C. K., Bhargava, K., Stefanato, C. M., Fenton, D. A., & McGrath, J. A. (2018). Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(5), 789–804.  
<https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.02.010>
- Vandergriff, T., Nezafati, K. A., Susa, J., Karai, L., Sanguinetti, A., Hynan, L. S., Ambruzs, J. M., Oliver, D. H., & Pandya, A. G. (2015). Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *Journal of Cutaneous Pathology*, 42(5), 318–328. <https://doi.org/10.1111/CUP.12470>
- Vičić, M., Brajac, I., Kaštelan, M., Sotošek, V., & Massari, L. (2021). Elevated Granulysin Expression in Cytotoxic Lymphocytes from the Blood and Lesions of Patients with Lichen Planus. *Acta Dermato Venereologica*, 101(7), adv00499.  
<https://doi.org/10.2340/00015555-3863>
- Virmani, P., Myskowski, P. L., & Pulitzer, M. (2016). Unusual variants of mycosis fungoides. *Diagnostic Histopathology*, 22(4), 142–151.  
<https://doi.org/10.1016/J.MPDHP.2016.04.004>
- Wechsler, J., Ingen-Housz-Oro, S., Deschamps, L., Brunet-Possenti, F., Deschamps, J., Delfau, M. H., Calderaro, J., & Ortonne, N. (2022). Prevalence of T-cell antigen losses in mycosis fungoides and CD30-positive cutaneous T-cell lymphoproliferations in a series of 153 patients. *Pathology*, 54(6), 729–737.  
<https://doi.org/10.1016/J.PATHOL.2022.02.008>
- Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., Berti, E., Facchetti, F., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. (2019). The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 133(16), 1703–1714.  
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2018-11-881268>

- Wong, H. K., Mishra, A., Hake, T., & Porcu, P. (2011). Evolving Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome). *British Journal of Haematology*, *155*(2), 150–166. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2011.08852.X>
- Yamaguchi, M., Morizane, S., Hamada, T., Miyake, T., Sugaya, M., Iwata, H., Fujii, K., Haramoto-Shiratsuki, R., Nakagawa, Y., Miura, M., Ohshima, K., Morishita, K., Takahashi, T., Imada, M., Okada, K., Uehara, J., Sowa-Osako, J., & Iwatsuki, K. (2019). The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in Sézary cells and cell lines from cutaneous T-cell lymphoma. *The Journal of Dermatology*, *46*(11), 967–977. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15078>
- Yamashita, T., Abbade, L. P. F., Marques, M. E. A., & Marques, S. A. (2012). Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, *87*(6), 817. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000600001>
- Yang, C., Ma, C., Li, Y., Mo, P., & Yang, Y. (2019). High Tiam1 expression predicts positive lymphatic metastasis and worse survival in patients with malignant solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotargets and Therapy*, *12*, 5925. <https://doi.org/10.2147/OTT.S191571>
- Young, B., O'Dowd, G., & Woodford, P. (n.d.). *Wheater's Functional Histology* (sixth).
- Yousef, H., Alhaji, M., Fakoya, A. O., & Sharma, S. (2024). Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
- Yuki, A., Shinkuma, S., Hayashi, R., Fujikawa, H., Kato, T., Homma, E., Hamade, Y., Onodera, O., Matsuoka, M., Shimizu, H., Iwata, H., & Abe, R. (2018). CADM1 is a diagnostic marker in early-stage mycosis fungoides: Multicenter study of 58 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *79*(6), 1039–1046. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2018.06.025>
- Zhang, S., Wang, T., & Liu, Y. (2020). CADM1: A molecule worth investigating in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *82*(4), e141–e142. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2019.11.067>