T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

2010-2025 YILLARI ARASI TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA EVRELERE GÖRE KAŞINTI SKORLAMASI, TOTAL IGE VE EOZİNOFİL SAYISININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Firdevs Turan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

2010-2025 YILLARI ARASI TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA EVRELERE GÖRE KAŞINTI SKORLAMASI, TOTAL IGE VE EOZİNOFİL SAYISININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Firdevs Turan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şirin Yaşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, klinik bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yardıma ihtiyacım olan her konuda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şirin Yaşar'a, kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a,

Asistanlığımın ilk senesinden itibaren her zaman desteğini hissettiğim, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli ağabeyim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e,

Birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, hekimliğini ve bilgi donanımını örnek aldığım, ne zaman ihtiyacım olsa bir telefon uzağımda olan değerli ablam Uzm. Dr. Ecem Zeliha Ergün'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hemşirelerimize, tıbbi sekreterlerimize ve yardımcı sağlık personeli ekibimize,

Beraber öğrendiğimiz, güzel bir çalışma ve aile ortamı sağlayan asistan arkadaşlarıma ve eşkıdemlerime,

Beni bugüne kadar yetiştiren, sevgilerini her daim hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan, kıymetlilerim canım annem Şerife Turan'a ve canım babam Ali Turan'a ve her zaman yanımda olan sevgili ağabeyim, ablam ve kardeşime,

Teşekkür ederim.

Dr. Firdevs Turan

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER ve KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 5
2.3. ETYOPATOGENEZ 5
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER 6
2.4.1. Klasik Mikozis Fungoides (Alibert-Bazin) 7
2.4.2. Folikülotropik Mikozis Fungoides 8
2.4.3. Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp Hastalığı) 9
2.4.4. Granülomatöz Gevşek Deri 9
2.4.5. Diğer Mikozis Fungoides Varyantları 10
2.4.5.1. Hipopigmente mikozis fungoides 10
2.4.5.2. Poikilodermik mikozis fungoides 10
2.4.5.3. Eritrodermik mikozis fungoides 10
2.4.5.4. Siringotropik mikozis fungoides 11
2.4.5.5. Hiperpigmente mikozis fungoides 11
2.4.5.6. İktiyoziform mikozis fungoides 11
2.4.5.7. Psöriaziform mikozis fungoides 11
2.4.5.8. Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides 12
2.4.5.9. Büllöz mikozis fungoides 12
2.4.5.10. Püstüler mikozis fungoides 12
2.4.5.11. Palmoplantar mikozis fungoides 12
2.4.5.12. Verrüköz mikozis fungoides 13

2.5. HİSTOPATOLOJİ 13
2.6. İMMÜNOHİSTOKİMYA 15
2.7. TANI 15
2.8 EVRELEME 17
2.9 AYIRICI TANI 21
2.10 PROGNOZ 21
2.11 TEDAVİ 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. ETİK KURUL 24
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ 24
3.3. HASTALARIN SEÇİMİ 25
3.4. HASTALARIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ 25
3.5. HASTALARI DIŞLAMA KRİTERLERİ 25
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 26
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI 27
4. BULGULAR 28
4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULAR 28
4.2. EVRELERE GÖRE KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI 32
4.3. ROC ANALİZİ BULGULARI 33
4.4. SAĞKALIM ANALİZİ 36
4.5. COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI 40
4.6. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ BULGULARI 42
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇLAR 54
7. KAYNAKÇA 56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ß : Beta

B2M : Beta-2 Mikroglobulin

CCR7 : Kemokin Reseptörü 7

CHOP : Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon

CLIC : Kutanöz Lenfoma Uluslararası Konsorsiyum

CLIPI : Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks

CRP : C-reaktif Protein

DİF : Direkt İmmunofloresan

DLQI : Dermatolojik Yaşam Kalitesi İndeksi

EORTC : Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

EPK : Eğitim Planlama Kurulu

HİS : Health Information System

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

HR : Hazard Ratio

HTLV-1 : İnsan T Hücreli Lösemi Virüsü

IFN : İnterferon

ISCL : Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği

Jak-STAT : Janus kinaz- Sinyal İletici ve Transkripsiyon Aktivatörü

KBHL : Kutanöz B hücreli Lenfoma

KTHL : Kutanöz T hücreli Lenfoma

LDH : Laktat Dehidrojenaz

MF : Mikozis Fungoides

mSWAT : Modifiye Şiddet Ağırlıklı Değerlendirme Aracı

NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B

NLR : Nötrofil/lenfosit oranı

OR : Odds Ratio

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyon

PKTHL : Primer Kutanöz T Hücreli Lenfoma

PLK : Pitriyazis Likenoides Kronika

PR : Pagetoid Retiküloz

PROCLIPI : Prospektif Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks
PUVA : Psoralen + Ultraviyole A
ROC : Receiver Operating Characteristic
SS : Sezary Sendromu
TCR : T Hücre Reseptörü
Th : Yardımcı T Hücre
TNMB : Tümör-Nod-Metastaz-Kan
UVB : Ultraviyole B
VAS : Vizüel Analog Skala
VYA : Vücut Yüzey Alanı
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2018 WHO-EORTC Primer Kutanöz Lenfoma Sınıflandırması.....4
Tablo 2: .Erken Evre MF Tanı Algoritması 17
Tablo 3: MF ve SS'de TNM-B Sınıflandırması 18
Tablo 4: MF ve SS'da Lenf Nodunun Histopatolojik Evrelemesi 20
Tablo 5: .MF/SS Evrelemesi ISCL/EORTC Revizyonu 20
Tablo 6: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı.....28
Tablo 7: Ölçüm Ortalamaları.....32
Tablo 8: Evrelere Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması.....33
Tablo 9: ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri.....34
Tablo 10: Hastaların Takip Sürelerine Göre Sağ Kalım Oranları.....36
Tablo 11: VAS Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri ve Log-Rank Testi Sonuçları.....37
Tablo 12: Total IgE Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri.....38
Tablo 13: Eozinofil Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri.....39
Tablo 14: Evreye Göre Ortalama Sağkalım Süreleri.....40
Tablo 15: Tek Değişkenli (Univariate) Cox Regresyon Analizi Sonuçları 41
Tablo 16: Çok Değişkenli (Multivariable) Cox Regresyon Analizi Sonuçları.....41
Tablo 17: İleri Evre İçin Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analizi.....42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: MF hastasında gövde ön yüzde yerleşen yama lezyon.....8
Şekil 2: Folikülotropik MF hastasında gövde ön yüzde yerleşen yama ve plak lezyonların tedavi öncesi ve tedavi altındaki görünümü.....9
Şekil 3: MF Hastasında Histopatolojik Görünüm-1 14
Şekil 4: MF Hastasında Histopatolojik Görünüm-2 14
Şekil 5: MF Hastasında Pautrier Mikroabsesi 15
Şekil 6: Hastaların Cinsiyet Dağılımı 28
Şekil 7: Evre Dağılımı 29
Şekil 8: Klinik Evre Dağılım Yüzdeleri 30
Şekil 9: MF ve Varyantlarının Yüzde Dağılım Grafiği.....30
Şekil 10: Total IgE ROC Eğrisi 34
Şekil 11: Eozinofil Sayısı ROC Eğrisi 35
Şekil 12: B2M ROC Eğrisi 35
Şekil 13: VAS Skoru ROC Eğrisi 36
Şekil 14: VAS Skoru Gruplarına Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....37
Şekil 15: Total IgE Düzeyine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....38
Şekil 16: Eozinofil Düzeyine Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....39
Şekil 17: Evrelere Göre Kaplan-Meier Sağkalım Eğrileri.....40

ÖZET

2010-2025 YILLARI ARASI TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDESLİ HASTALARDA EVRELERE GÖRE KAŞINTI SKORLAMASI, TOTAL IGE VE EOZİNOFİL SAYISININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda 2010-2025 yılları arasında kliniğimizde takip edilen Mikozis fungoides (MF) hastalarında, hastalık evrelerine göre kaşıntı şiddeti, total IgE ve periferik kan eozinofil sayısının prognostik açıdan öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmanın yöntemi klinik tabanlı, retrospektif tek merkezlidir. Ocak 2010-Aralık 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran klinik, histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak MF tanısı alan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki yaşı, hastalık tümör-nod-metastaz-kan (TNMB) evresi, MF varyantı, MF klinik evresi, hasta takip süresi, takiplerdeki klinik gidişat (klinik veya patolojik progresyon, stabil seyir ve klinik veya patolojik regresyon ve ölüm) total IgE, periferik kan eozinofil sayısı, ß-2-mikroglobulin (B2M) ve laktat dehidrojenaz (LDH) değerleri ve vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilen kaşıntı skoru verileri kaydedilmiştir. Erken ve ileri evre hastalarda VAS kaşıntı skoru, total IgE ve periferik kan eozinofili, LDH, B2M düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu değişkenlerin hastalık sağkalımı üzerindeki etkisi ve bağımsız prognostik etkilerinin olup olmadığı Cox regresyon analizi ile araştırılmıştır. İstatistiksel analizler **Jamovi** 2.6.19.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerde anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların evrelere göre VAS kaşıntı skoru ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında total IgE, VAS skoru ve B2M değerinin erken evre grubunda ileri evre grubunda olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,05$). Sağkalım süresi üzerinde VAS skoru, total IgE

düzeyi, eozinofil düzeyi ve hastalık evresinin etkilerini değerlendirmek amacıyla Cox orantısal risk regresyon analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli analizlerde, total IgE düzeyi, eozinofil düzeyi ve hastalık evresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.037, <0.001, <0.001). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise yalnızca hastalık evresinin sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür (p<0.001). VAS skoru, total IgE ve eozinofil düzeyleri çok değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri evre hastalıkla ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde VAS skoru ve B2M ileri evre ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.043, 0.041).

Sonuç: Hastalık evresinin prognozda en önemli faktör olduğunu, ileri evre hasta grubunda sağkalım oranlarının düştüğünü ve prognoz üzerinde evrenin bağımsız etkili olduğunu saptadık. Total IgE yüksek olan hasta grubunda sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu ancak prognoz üzerindeki etkisinin bağımsız olmadığı saptanmıştır. Periferik kan eozinofilisi yüksek olan hasta grubunda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ancak prognoz üzerindeki etkisinin bağımsız olmadığı saptanmıştır. Kaşıntı MF'te sık görülen bir semptom olup çalışmamızda kaşıntı şiddeti ileri evre ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur ancak VAS skoru sağkalımı etkilememektedir. Total IgE, periferik kan eozinofil ve VAS skoru faktörlerinin prognoz üzerine etkisini saptamak için prospektif, daha geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Eozinofil, İmmunglobulin E, Kaşıntı, Mikozis Fungoides, Prognoz, Sağkalım

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PRURITUS SEVERITY, TOTAL IGE LEVELS, AND EOSINOPHIL COUNTS BY DISEASE STAGE IN PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES FOLLOWED BETWEEN 2010 AND 2025

Objective: Our study aimed to evaluate the prognostic significance of pruritus severity, total IgE levels and peripheral blood eosinophil counts according to disease stage in patients with Mycosis fungoides (MF) followed at our clinic between 2010 and 2025.

Materials and Methods: This was a retrospective, single-center, clinic-based study. Between January 2010 and December 2025, data were recorded for patients who presented to the Dermatology Clinic of Health Sciences University Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital and received a clinical, histopathological and/or immunohistochemical diagnosis of MF. These data included age, sex, age at diagnosis, Tumor-Node-Metastasis-Blood (TNMB) stage of the disease, MF variant, clinical stage of MF, patient follow-up period, clinical course during follow-up (clinical or pathological progression, stable course, clinical or pathological regression, and death), total IgE levels, peripheral blood eosinophil counts, ß-2 microglobulin (B2M) and lactate dehydrogenase (LDH) levels and pruritus score assessed by visual analog scale (VAS). VAS pruritus score, total IgE, and peripheral blood eosinophil counts, LDH, and B2M levels were compared between early- and advanced-stage patients. The effects of these variables on survival and their independent prognostic effects were investigated using Cox regression analysis. Statistical analyses were performed using Jamovi version 2.6.19.0. Significance was considered at $p<0.01$ and $p<0.05$.

Results: When VAS pruritus scores and laboratory parameters were compared according to disease stage, total IgE, VAS score, and B2M levels were found to be statistically significantly lower in the early-stage group compared to the advanced-

stage group (p=0,001; p<0,05). Cox proportional hazards regression analysis was applied to evaluate the effects of VAS score, total IgE levels, eosinophil levels, and disease stage on survival. In univariate analyses, a statistically significant relationship was found between total IgE levels, eosinophil levels, disease stage, and survival (p =0.037, <0.001, and <0.001, respectively). In multivariate Cox regression analysis, only disease stage was found to be an independent predictor of survival (p<0.001). VAS score, total IgE, and eosinophil levels were not statistically significant in the multivariate model. Logistic regression analysis was performed to identify factors associated with advanced-stage disease. In multivariate analysis, VAS score and B2M were found to be significantly associated with advanced-stage disease (p= 0.043 and 0.041, respectively).

Conclusion: We found that disease stage is the most important prognostic factor, with decreased survival rates in the advanced-stage patients, and that stage has an independent effect on prognosis. The study found that survival rates were lower in patients with higher total IgE levels; however, this was not an independent prognostic factor. The study found that survival rates were lower in patients with higher peripheral blood eosinophil counts; but this was not an independent prognostic factor. Pruritus is a common symptom in MF, and in our study, pruritus severity was found to be significantly associated with disease stage; however, the VAS score didn't affect survival. Prospective studies with larger patient populations are needed to determine the impact of total IgE levels, peripheral blood eosinophil count, and VAS scores on prognosis.

Keywords: Eosinophils, Immunoglobulin E, Mycosis Fungoides, Prognosis, Pruritus, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF) serebriform nükleuslu T lenfositlerinin çoğalması ile karakterize, primer kutanöz T hücreli lenfomaların (PKTHL) en sık görülen alt tipidir. Tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturur. MF genellikle orta yaş grubunda görülmekle birlikte çocukluk çağında ve adölesanlarda da görülebilmektedir. MF ortalama tanı alma yaşı 55 ila 60 arasıdır ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Hastalık yıllar içinde yavaş ilerleyici bir seyir gösterir. Yama şeklinde başlayan lezyonlar plak, tümör şeklinde ilerleyebilir. İleri evrelerde lenf nodu ve visseral organ tutulumu görülebilir (1,2).

MF'te prognostik faktörler hastalığın seyrini öngörmede, uygun tedavi planının seçilmesinde yol göstericidir. MF tanılı hastalarda prognozun hastalık evresine, ekstrakutanöz hastalık varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir (3). Tümör-nod-metastaz-kan (TNMB) evrelemesi dışında ileri yaş, erkek cinsiyet, artmış serum laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri, artmış ß-2 mikroglobulin (B2M) düzeyi, periferik kan eozinofilisi, histopatolojide folikülotropizm varlığı ve büyük hücre transformasyonu varlığı potansiyel prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (4–6).

MF'te sık karşılaşılan semptomlardan birisi de kaşıntı olup, bu semptom hastaların günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Literatürde ileri evre MF'li hastalarda kaşıntının prevelansının ve şiddetinin erken evreye göre fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak kaşıntının prognostik değeri ve hastalık seyri üzerindeki etkisi tam olarak netleşmemiştir (7). Ayrıca, MF hastalarında total IgE düzeyi ve periferik kan eozinofil sayısı gibi immünolojik parametrelerin kaşıntı ile ilişkili olabileceğini ve bu biyobelirteçlerin hastalığın evresine bağlı olarak değişkenlik gösteriyor olabileceği düşünülmektedir. Bu parametrelerin prognostik önemi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olup kesin bir sonuca varılamamıştır.

MF hastalarında kaşıntı skorlaması, total IgE ve eozinofil düzeylerinin prognostik öneminin değerlendirilmesinin, hastalığın yönetiminde ve takiplerde önem taşıyabileceğini öngörmekteyiz. Ancak literatürde bu parametrelerin değerlendirildiği çalışma sayısının sınırlı olması nedeniyle, bu faktörlerin MF üzerindeki prognostik etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda 2010-2025 yılları arasında kliniğimizde takip edilen MF hastalarında, hastalık evrelerine göre kaşıntı şiddeti, total

IgE ve periferik kan eozinofil sayısının değerlendirilmiş ve bu parametrelerin prognostik açıdan öneminin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışma MF hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularının prognozla ilişkisini daha iyi ortaya koymayı, olası yeni prognostik indekslerin gelişimine katkı sağlamayı ve hastaların tedavi ve takiplerinde klinisyene yardımcı olmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) ve Kutanöz B hücreli lenfomalardan (KBHL) oluşan primer kutanöz lenfomalar; tanı esnasında deri dışı tutulumun olmadığı deriye sınırlı heterojen bir non-Hodgkin lenfoma grubudur. Deri, ekstranodal non-Hodgkin lenfomaların gastrointestinal sistemden sonra en sık ikinci tutulum bölgesidir. Tahmini yıllık insidansı 1:100.000 olarak bilinmektedir. Batıda tüm primer kutanöz lenfomaların yaklaşık %75-80'ini KTHL grubu oluştururken; %20-25'ini KBHL grubu oluşturmaktadır (1,8).

Kutanöz lenfomalar farklı klinik, histolojik, immunofenotipik ve genetik özellikler göstermektedirler. Sistemik lenfomalarla benzer histopatolojik özellikler göstermekle birlikte prognozda, klinik davranışta ve tedavide farklılıklar bulunur (1,9).

Primer kutanöz lenfomaların daha sık görülen alt grubu olan kutanöz T hücreli lenfomalar, deriye tropizm gösteren hafıza T hücrelerinden köken alan non-Hodgkin lenfoma grubunu kapsamaktadırlar (10). MF ve Sezary sendromu (SS) KTHL'nın klasik alt tiplerini oluşturmaktadır. KTHL'lar içinde en sık görülen alt tip Mikozis fungoidestir. KTHL'nın nadir görülen lösemik varyantı SS; klasik olarak kaşıntılı eritrodermi, jeneralize lenfadenopati ve deride, lenf nodunda ve periferik kanda serebriform nükleuslu klonal neoplastik T hücrelerinin varlığı triadı ile tanımlanmıştır (8).

Kutanöz lenfomaların klinik görünümü ve histolojisi, sekonder deri tutulumu olan nodal lenfomalarla morfolojik olarak benzerlik gösterebilir fakat prognozları ve tedavi seçenekleri farklılık gösterdiği için ayrı bir sınıflandırma yapmak gerekmektedir (1,8,11).

Primer kutanöz lenfomaların tanı ve sınıflandırılmasında altın standart olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütünün (EORTC) ortak sınıflandırması kabul edilmiştir. İlk olarak 2005 yılında yayınlanmış olan sınıflandırma daha sonra revize edilmiş ve Ağustos 2018'de WHO-EORTC sınıflandırmasının en güncel hali yayınlanmıştır. Bu sınıflandırma Tablo 1'de gösterilmiştir (8).

Tablo 1: 2018 WHO-EORTC Primer Kutanöz Lenfoma Sınıflandırması (8)

WHO-EORTC 2018 Sınıflandırması	**Sıklık (%)**	**5 yıllık sağ kalım oranı (%)**
A.Kutanöz T Hücreli Lenfomalar		
1.Mikozis Fungoides(MF)	39	88
2.MF Varyantları		
-Folikülotropik MF	5	75
-Pagetoid Retiküloz	<1	100
-Granülomatöz Gevşek Deri	<1	100
3.Sezary Sendromu	2	36
4.Yetişkin T-Hücreli Lösemi/Lenfoma	<1	Veri yok
5.Primer Kutanöz CD30+ Lenfoproliferatif Hastalık		
-Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	8	95
-Lenfomatoid Papüllozis	12	99
6.Subkutanöz Pannikülit Benzeri T-Hücreli Lenfoma	1	87
7.Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip	<1	16
8.Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu	<1	Veri Yok
9.Primer Kutanöz Periferal T-Hücreli Lenfoma, Nadir Tipler		
-Primer Kutanöz gama/delta T-Hücreli Lenfoma	<1	11
-Primer Kutanöz Agresif Epidermotropik CD8+ Sitotoksik T Hücreli Lenfoma	<1	31
-Primer Kutanöz CD4+ Küçük/Orta T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalık	6	100
-Primer Primer Kutanöz Akral CD8+ T Hücreli Lenfoma	<1	100
10.Primer Kutanöz Periferal T Hücreli Lenfoma Başka yerde sınıflandırılmamış	2	15
B.Kutanöz B Hücreli Lenfomalar		
1.Primer Kutanöz Marjinal Zon Lenfoma	9	99
2.Primer Kutanöz Folikül Merkezli Lenfoma	12	95
3.Primer Kutanöz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tipi	4	56
4.EBV Mukokutanöz Ülser	<1	100
5.İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma	<1	72

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Kutanöz T hücreli lenfomaların insidansı toplumlar arası farklılıklar göstermekte olup genel yıllık insidansının 10,2/1.000.000 olduğu gösterilmiştir. Vakalarının büyük çoğunluğu MF'tir ve insidans milyon kişi başına 5,6'dır (12).

MF erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (E/K:1.6-2.0:1). Ayrıca siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. MF her yaş grubunda görülebilmekle birlikte ileri yaşla birlikte insidansı artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 55-60 yaşları arasındadır (1,10,11).

Pediatrik çağda nadir görülen MF'te vakaların ortalama tanı alma yaşı 12.2 olarak gösterilmiştir. Çocukluk çağında MF'in sıklığı erkeklerde hafif bir üstünlük göstermekle birlikte birçok çalışmada erkek ve kız çocukları arasındaki oran 1:1'e yakın bildirilmiştir (13).

2.3. ETYOPATOGENEZ

MF ve SS'unun etyolojisi halen kesin olarak anlaşılamamıştır. Mikozis fungoidesin deride yardımcı hafıza T hücre birikimine ve kontrolsüz klonal T hücrelerinin çoğalmasına neden olan kronik antijenik uyarım sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Erken evre MF lezyonlarında dentritik hücre sayısının artışının gösterilmesi ile bu görüş desteklenmiştir. Neoplastik T hücrelerinin de antijen sunan hücre ligandlarını eksprese edebilmesi, T hücrelerinin çoğalmasına neden olan olası bir otostimülasyon mekanizması olabileceğini düşündürmektedir (14–16). Daha önceleri insan T hücreli lösemi virüsü (HTLV-1) gibi virüslerin hastalığın tetikleyicisi olduğu düşünülürken, son yıllarda yapılan çalışmalarda MF ve SS'unun patogenezinde HTLV-1'in rol oynamadığı gösterilmiştir (17,18). İlaç alımı sonrası antijen kaynaklı T hücreli lenfoproliferasyon veya diskrazi, ayrıca hastalığa genetik yatkınlığa neden olabilecek insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II allelleri bildirilmiştir (17,19,20).

Kutanöz T hücreli lenfomanın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, enfeksiyöz ajanlar, ultraviyole radyasyon, çevresel ve mesleki maruziyet gibi faktörlerin olası tetikleyiciler olabileceği düşünülmektedir. Hastalar arasında önemli bir heterojenite olmasına rağmen, nükleer faktör kappa B (NF- κB) ve janus kinaz-sinyal iletici ve transkripsiyon aktivatörü **(**Jak-STAT) yolakları da dahil olmak üzere olası onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde genomik değişiklikler olduğu

gösterilmiştir (10,11,21–25). Bunun yanı sıra, Stafilococcus aureus ve toksinlerinin de hastalık etyolojisinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar vardır (26,27). Cam, seramik ve tekstil endüstrisinde çalışmak gibi mesleki faktörlerin de MF riskini artırabileceği gösterilmiştir (28).

Mikozis fungoidesteki malign T hücreleri, klonal kökenli CD4 + deri yerleşik efektör hafıza T hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu durum MF hastalarının öncelikle deri tutulumu eğiliminde olmasını da açıklar. SS'undaki T hücreleri ise lenf noduna göçten sorumlu kemokin reseptörü 7 (CCR7) ve L-selektin moleküllerini eksprese eden santral hafıza fenotipindedir ve bu sayede hücreler periferden lenfoid organlara rahatça hareket edebilir. Bu durum SS'unda kan ve lenf nodu tutulumunun sebebini de açıklar niteliktedir (22,29).

Erken evre MF'te tümör mikroçevresini Th-1 (yardımcı T hücre-1), CD8+ sitotoksik hücreler ve T regulatuar hücreler oluştururken hastalık ilerledikçe Th-2 baskın fenotipe geçiş olur. Bunun sonucu olarak ileri evrelerde eozinofili ve total IgE artışı görülmektedir. Ayrıca erken evrelerde Th-1 sitokinlerinin baskın olup ve koruyucu etkilerinin olduğu; Th-2 medyatörlerinin artışıyla bu etkinin azaldığı ve hastalık evresinin progrese olduğu düşünülmektedir (22,30).

Ek olarak Th-2 kaynaklı sitokinlerin benign T hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve dentritik hücre matürasyonunu engellediği düşünülmektedir. İmmatür olan dendritik hücreler kostimülasyon olmaksızın T hücrelerine antijen sunumunu sağlayabilir ve tümör toleranslı bir ortam oluşumuna katkıda bulunur. MF lezyonlarından alınan biyopsilerde bu immatür dentritik hücrelerin gösterilmiş olması da bunu destekler niteliktedir (11,30,31).

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

WHO ve EORTC'nin 2018'de güncellenmiş son deri lenfoma sınıflandırılmasında kutanöz T hücreli lenfomalar çeşitli alt gruplara ayrılmıştır. Bu sınıflandırmada MF (klasik Alibert-Bazin tipi) ve MF varyantları olarak folikülotropik MF, pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deri farklı bir grup olarak tanımlanmıştır. Bu farkın sebebi ise klinokopatolojik özelliklerin, klinik gidişatın ve prognozun klasik MF'ten farklı olmasıdır (8). Klasik MF ve bu üç MF varyantının dışında başka klinikopatolojik alt tipler de vardır. Bunlar hipopigmente,

poikilodermik, eritrodermik, granülomatöz, hiperpigmente, iktiyoziform, siringotropik, papüler, purpurik, interstisyel, püstüler, büllöz, psöriaziform ve verrüköz MF olarak söylenebilir. Bu diğer alt tipler klinik ve patolojik olarak kendilerine has özelliklere sahip olsa da, prognostik açıdan benzerdir, bu nedenle klasik tip Alibert-Bazin MF grubuna dahil edilirler (32,33).

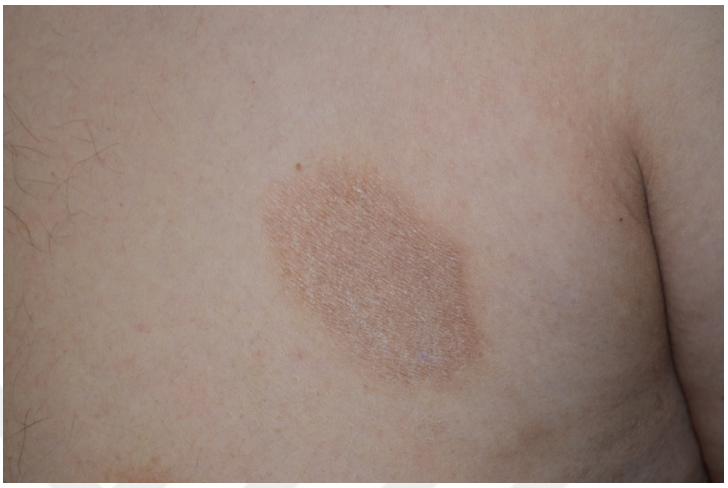
MF semptomlarının başlaması ile tanı konulması arasında geçen süre çalışmadan çalışmaya farklılık göstermekle birlikte ortalama 2 ila 4,2 yıl arasında değişmektedir (3,34). Prospektif Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (PROCLIPI) çalışmasının sonucunda ise erken evre MF'te ilk semptom ile tanı alma arasında gecikme olduğunu ve bu tanısal gecikmenin ortalama 36 hafta olduğu tespit edilmiştir. Kutanöz lenfomalar nadir olduğu için özellikle erken evrelerde psöriazis veya egzema gibi inflamatuar deri hastalıkları ile karışabilmektedir. MF ve SS tanısı koymada altın standart bir test yoktur. Klinik, histopatolojik ve moleküler bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir; bu durumun da tanının gecikmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (32,35).

2.4.1. Klasik Mikozis Fungoides (Alibert-Bazin)

Alibert-Bazin olarak da adlandırılan klasik MF en sık görülen alt tiptir; genellikle sessiz seyirli fakat progresif olabilen kronik bir hastalıktır. Yama, plak ve tümör oluşumuyla karakterizedir. Esas olarak güneş görmeyen kapalı deri alanlarında özellikle gluteal bölge ve meme üzerinde ortaya çıkar. Gövde inferioru, kasık bölgesi, koltuk altı ve üst ve alt ekstremite proksimalleri de çoğu kez tutulabilmektedir. Lokalize veya jeneralize olabilmektedir (1,32).

Olgularda yama, plak ve tümör lezyonlarının kombinasyonu çoğu kez birlikte gözlenir. MF olgularında her zaman yamalardan plaklara ve tümörlere ilerleme olmaz. MF olgularında yamalar her zaman mevcuttur (Şekil 1). Eğer hastada yama olmadan tümör gelişimi varsa diğer kutanöz lenfomalar açısından dikkatli olunmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. İlerleyen evrelerde önceden var olan yama veya plakların üzerinden tümörler gelişebilir. Sağlam deri bölgelerinden de novo gelişen tümör varyantı eskiden *'MF tümör d'emble'* olarak adlandırılmıştır ancak günümüzde immünohistokimyasal ve/veya moleküler tanı yöntemleri bu vakaların bazılarının MF dışı diğer kutanöz lenfomalar olduğunu göstermiştir. Hastalık ilerledikçe kalın infiltre plaklar ve tümörler

ülserleşebilir ve eritrodermi (vücut yüzey alanının %80'inden fazlasının eritemli olması) tablosu gelişebilir (1,11,32,36). Lenf nodu, kan ve organ tutulumu gibi ekstrakutanöz tutulum nadirdir ve prognozu kötü etkilemektedir (37).



Şekil 1: MF hastasında gövde ön yüzde yerleşen yama lezyon (Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivi)

2.4.2. Folikülotropik Mikozis Fungoides

Folikülotropik MF histopatolojik olarak folüküler epiteli çevreleyen ve invaze eden tümör hücreleri ile karakterizedir. Epidermotropizm hafiftir veya yoktur. Olgularda foliküler musinozis histopatolojik olarak görülebilir. Genellikle baş-boyun bölgesini tutmakla birlikte eritemli foliküler papüllerin dışında akneiform döküntüler, milia, alopesi ve nodüller gibi çeşitli deri lezyonları da görülebilmektedir (38,39). Hastalar günlük pratikte geniş bir klinik spektrum ile karşımıza gelebilir (Şekil 2).

Folikülotropik MF WHO/EORTC sınıflamasına göre en sık görülen MF varyantıdır. Derin dermisteki neoplastik infiltrattan dolayı kötü prognozlu varyant olarak kabul edilir. Ancak son çalışmalar olguları kötü prognoza sahip ileri evre folikülotropik MF ve iyi prognoza sahip erken evre folikülotropik MF olarak ikiye ayırmaktadır. İleri evre folikülotropik MF baş ve boyun bölgesinde yoğun kaşıntılı, skatrisyel alopesiye neden olan infiltre plak ve tümörlerden oluşurken; erken evre folikülotropik MF gövdede foliküler belirginleşme, komedon ve miliaların olduğu ince yama ve plaklardan oluşan, hafif kaşıntı ile giden tiptir (40).



Şekil 2: Folikülotropik MF hastasında gövde ön yüzde yerleşen yama ve plak lezyonların tedavi öncesi ve tedavi altındaki görünümü (Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivi)

2.4.3. Pagetoid Retikülozis (Woringer-Kolopp Hastalığı)

Pagetoid retiküloz (PR), WHO/EORTC sınıflamasına göre nadir görülen bir MF varyantıdır. İlk olarak 1939 yılında Frederic Woringer ve Pierre Kolopp tarafından tanımlanmıştır. PR tipik olarak asemptomatik, yavaş büyüyen, soliter psöriaziform veya hiperkeratotik papül veya plak şeklinde ortaya çıkar. Genellikle akral bölge veya ekstremitelerde lokalize olur. Boyutları 1 cmden küçük papüllerden 30 cmden büyük büyük plaklara kadar değişebilmektedir. Klasik MF'in aksine ekstrakutanöz yayılım veya hastalık ilişkili ölüm bildirilmemiştir. PRnin ana histopatolojik özelliği, epidermisi tam kat kaplayan, belirgin bir pagetoid patern sergileyen orta ila büyük boyutlu lenfositlerin yoğun intraepidermal infiltrasyonudur (1,41).

2.4.4. Granülomatöz Gevşek Deri

Kutanöz T hücreli lenfomaların nadir görülen bir varyantıdır ve WHO/EORTC sınıflamasına göre ayrı bir MF varyantı olarak kabul edilir. Özellikle aksilla ve

inguinalde elastikiyetini kaybetmiş sarkık ve gevşek deri kıvrımları görülmektedir. Elastoliz ve çok çekirdekli dev hücreler içeren granülomatöz infiltrat ile karakterizedir (1,41).

2.4.5. Diğer Mikozis Fungoides Varyantları

2.4.5.1 Hipopigmente mikozis fungoides

Hipopigmente MF klinik olarak genellikle yuvarlak veya düzensiz şekilli hipopigmente yamalar ya da plaklar şeklinde görülür. Çoğu hastada asemptomatiktir bazen minimal kaşıntı eşlik edebilir. Lezyonlar genellikle gövde, gluteal bölge ve ekstremitelerde yerleşir. Koyu tenli bireylerde daha sık görülür. Klasik MF'in aksine güneş gören bölgelerde görülür. Klinik olarak atopik dermatit, pitriyazis alba, lepra, vitiligo, postenflamatuar hipopigmentasyon, pitriyazis versikolor gibi pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girer. Klasik MF'e göre daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve prognozu daha iyidir. Histopatolojik olarak klasik MF ile benzerlik gösterse de klasik MF'ten farklı olarak hipopigmente MF'te intraepidermal lenfositlerin $CD8^+$ fenotip göstermesi sık görülmektedir (33,42).

2.4.5.2 Poikilodermik mikozis fungoides

Poikilodermik MF tipik olarak gövde ve fleksural bölgelerde yerleşim gösteren hipopigmente, hiperpigmente, atrofik ve telenjiektatik yama ve/veya plak lezyonlarla karakterizedir. Derideki atrofi ve incelme nedeniyle sigara kağıdı görünümü ortaya çıkar. Lokalize veya jeneralize olabilir. Klasik MF'e göre daha erken yaşta başlar ve prognozu daha iyidir (43,44).

2.4.5.3 Eritrodermik mikozis fungoides

Eritrodermi vücut yüzey alanının %80'inden fazlasının eritem ve skuam ile kaplı olmasıdır. Eritrodermi, egzema, psöriazis, SS, ilaç erüpsiyonu, atopik dermatit ve MF gibi pek çok hastalıkta görülebilmektedir. Eritrodermik MF agresif MF varyantı olarak kabul edilir ve periferik yayma Sezary sendromundan ayırt etmede kritik öneme sahiptir (32,45).

2.4.5.4 Siringotropik mikozis fungoides

Siringotropik MF nadir görülen bir varyanttır. Pek çok özelliği folikülotropik MF ile örtüştüğü için WHO-EORTC sınıflamasına göre folikülotropik MF'in bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Buna karşın bazı yazarlara göre ise folikülotropik MF kadar kötü prognozlu olmadığı için ayrı bir antite olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Siringotropik MF punktat foliküler belirginleşme gösteren eritemli yama, papül ve plak şeklinde görülebilir. Lezyonlara alopesi sıklıkla eşlik eder. Histopatolojik olarak sıklıkla folikulotropizmin eşlik ettiği ekrin ter bezlerinin tutulumuyla karakterizedir. Ekrin bez çevresindeki derin infiltrat nedeniyle deriye yönelik tedavilere direnç olabilmektedir (1,33,46).

2.4.5.5 Hiperpigmente mikozis fungoides

Hipopigmente MF'te olduğu gibi koyu tenli hastalarda daha sık görülmektedir. Kaşıntılı veya asemptomatik olabilen hiperpigmente yama ve/veya plaklarla karakterizedir. Klinik olarak postenflamatuar hiperpigmentasyon, ashy dermatozu, fix ilaç erüpsiyonu, kutane amiloidoz gibi pek çok dermatozla ayırıcı tanıya girer. Histopatolojik olarak klasik MF bulgularına ek olarak bazal tabakada interfaz dermatiti benzeri bazal keratinositlerde diffüz vakuoler dejenerasyon ve melanofajların varlığı gösterilmiştir (47).

2.4.5.6 İktiyoziform mikozis fungoides

İktiyoziform MF nadir görülmektedir. Hastalar diffüz kserozis ve skuam ile başvurabileceği gibi iyi sınırlı skuamlı yamalar veya gövde ve ekstremitelerde yerleşen plaklarla da başvurabilirler. Edinilmiş iktiyoziform döküntüsü olan hastalardan biyopsi alınması önerilir. Histopatolojide klasik MF bulgularına ek olarak parakeratoz, fokal kompakt ortokeratoz, granüler tabakanın incelmesi gibi iktiyozis vulgarise benzer bulgular görülebilir.(33,48).

2.4.5.7 Psöriaziform mikozis fungoides

Klinik olarak psöriaziform MF iyi sınırlı, kalın eritemli skuamlı psöriaziform plaklar şeklinde görülür. Bu durum klinisyenin yanlışlıkla psöriazis tanısı koymasına sebebiyet verebilir. Psöriaziform MF'i psöriazisten ayırmak çok önemlidir çünkü

psöriazis tedavisinde kullanılan immunsupresif ajanlar MF kliniğini kötüleştirebilir. Tedaviye yanıt vermeyen, klinik progresyon gösteren veya lezyonlarda ülserasyon gelişen atipik psöriazis benzeri kliniği olan olgularda kesin tanı için biyopsi alınması önerilmektedir. Psöriaziform MF histopatolojisinde psöriaziform hiperplastik epidermis ve MF için klasik olan atipik epidermotropik lenfositler görülür (33,49).

2.4.5.8 Pigmente purpurik dermatoz benzeri mikozis fungoides

Nadir görülen bir klinikopatolojik MF varyantıdır. Hem çocuk hem yetişkinde görülebilir. Pigmente purpurik dermatozu taklit eden steroid tedavisine yanıtsız, persistan purpurik lezyonlar ile karakterizedir. Pigmente purpurik dermatozun genellikle klasik bacaklara lokalize olan formunun aksine lezyonlar vücutta daha yaygın bir dağılım paterni gösterir. Histopatolojik incelemede epidermotropizm gösteren atipik lenfositlerden oluşan dermal bant tarzı infitrasyon görülür (50).

2.4.5.9 Büllöz mikozis fungoides

Vesikülobüllöz lezyonlar MF'te çok nadir görülür. Klinik olarak klasik MF lezyonlarının eşlik edebildiği veya izole vesikülobüllöz döküntü ile karakterizedir. MF'e ait tipik histopatolojik özellikler (atipik lenfositler, Pautrier mikroabseleri, epidermotropizm) gözlenir. Otoimmün büllöz hastalıklardan ayrımında negatif direkt immunofloresan (DİF) bulguları yardımcıdır. Ayrıca vesikülobüllöz döküntüye sebep olabilecek ilaç kullanımı, bakteriyel veya viral enfeksiyon, porfiri, fototerapi, allerji vb diğer nedenler dışlanmalıdır (51).

2.4.5.10 Püstüler mikozis fungoides

Son derece nadir görülen bu varyant ilk olarak 1966'da yayınlanan bir vaka bildirisinde tanımlanmıştır. Vücutta püstüler karakterde bir döküntü ile karakterizedir. Tanı biyopsi ile konfirme edilir. Histopatolojik olarak subkorneal püstül yapısı, intraepidermal boşluklar ve atipik lenfosit hücreleri dikkat çeker (33,52).

2.4.5.11 Palmoplantar mikozis fungoides

Nadir görülen bir varyant olan palmoplantar MF palmar ve plantar alanlarda hiperkeratotik papül ve plaklarla karakterizedir. Fissürlenme ve skuam eşlik edebilir.

Klinik olarak psöriazis, palmoplantar egzema, palmoplantar keratoderma veya dermatofit enfeksiyonları ile kolaylıkla karışabildiği için sıklıkla yanlış tanı alabilmektedir. Kesin tanı histopatoloji ile konulur, histopatolojisi klasik MF'e benzerdir (33,53).

2.4.5.12 Verrüköz mikozis fungoides

Verrüköz hiperkeratotik plak ve tümöral lezyonlarla karakterize olan oldukça nadir görülen bir varyanttır. Histopatolojisinde MF bulgularının yanı sıra epidermal hiperplazi vardır (54,55).

2.5. HİSTOPATOLOJİ

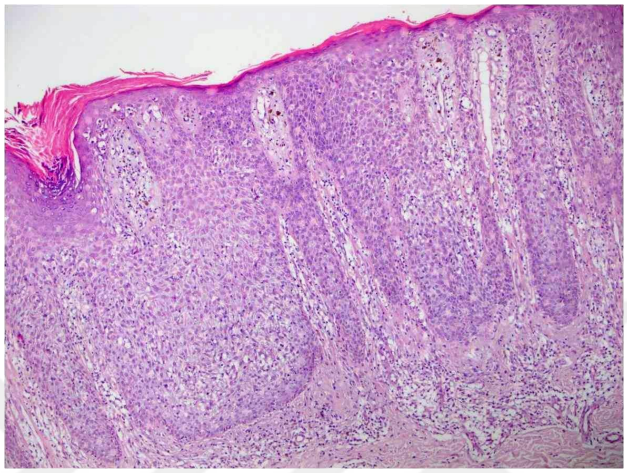
Mikozis fungoidesi özellikle erken evrelerde histopatolojik olarak benign inflamatuar dermatozlardan ayırt etmek zordur. Bu nedenle farklı lezyonlardan çoklu biyopsiler alınması önerilmektedir. Mümkünse histopatolojik özellikleri baskılayacak ilaçların özellikle topikal steroidlerin biyopsiden 2 ila 4 hafta önceden kesilmesi gerekmektedir (56).

Histopatolojik özellikler hastalık evresine göre değişkenlik gösterir. Erken yama evre MF'te çoğu olguda yer yer epidermise doğru uzanım gösteren papiller ve süperfisyel retiküler dermiste atipik lenfositik infiltrasyon görülür. Epidermis içindeki lenfositler dermistekilere oranla daha büyük ve atipik görülür ve bu lenfositlerin sıklıkla perinükleer halosu bulunur. Vakaların az bir kısmında Pautrier mikroabseleri **(**intraepidermal vakuoller içinde atipik lenfosit kümeleri) bulunabilir (57).

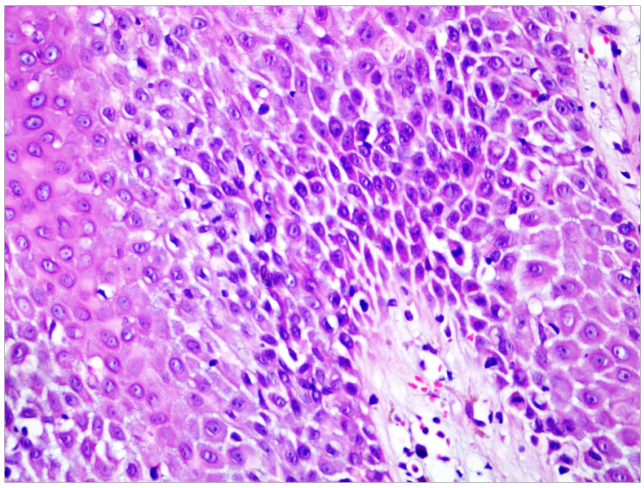
Plak evresinde genellikle epidermiste yoğun epidermotropizm görülür. Atipik lenfositler dermoepidermal bileşke boyunca yerleşim gösterme eğilimindedir. Lenfositlerde perinükleer halo yapısı daha belirgindir (Şekil 3 ve 4'te plak evre MF hastasına ait histopatolojik kesitler görülmektedir). Dermisteki infiltrat yama evreye göre daha yoğundur. Yine vakaların bir kısmında Pautrier mikroabseleri görülebilir. Pautrier mikroabseleri MF tanısı için patognomoniktir fakat olguların az bir kısmında görüldüğü unutulmamalıdır (Şekil 5'te MF hastasına ait Pautrier mikroabsesi yakından görülmektedir) (14,57).

Tümöral evrede infiltrat nodüler veya diffüz olup epidermotropizm azalır veya kaybolur. Olguların yaklaşık %25'inde yüksek dereceli lenfomaya transformasyon

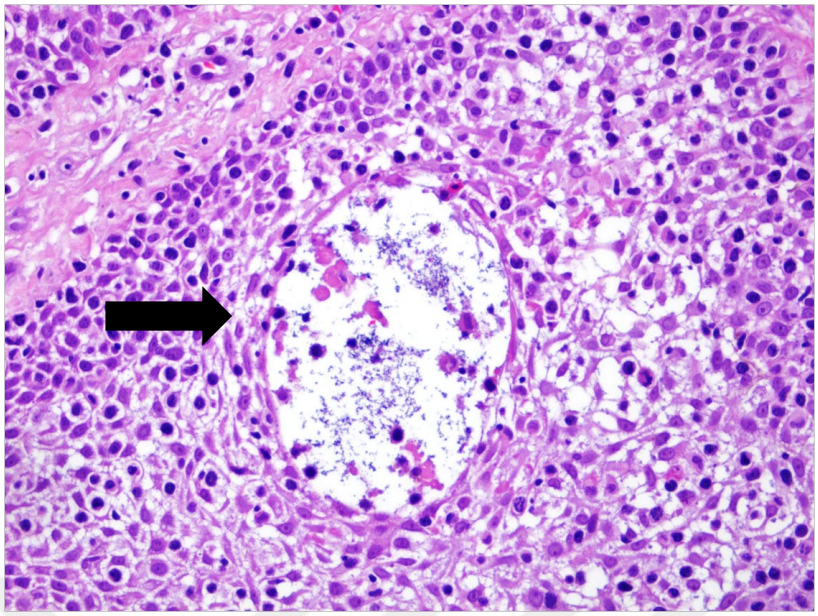
bildirilmiştir. Büyük hücre transformasyonu histolojik kriter olarak kabul edilmiştir ve infiltrasyonun %25'inden fazlasını oluşturan büyük lenfositler olarak tanımlanmıştır. Büyük hücre transformasyonu CD30+ veya CD30- olabilir ve genellikle tümöral evrede görülür (11,14,58).



Şekil 3: MF hastasında histopatolojik görünüm-1. Epidermiste konflüen parakeratoz, parakeratoz içerisinde mikroabse odakları, düzensiz akantoz, retelerde uzama ve birleşme eğilimi, rete uçlarında spongiozise eşlik eden, tek tek dizilen lenfositler ve küçük gruplar oluşturan lenfositler izlenmektedir.(Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)



Şekil 4: MF hastasında histopatolojik görünüm-2. İntraepidermal lenfositlerde nükleomegali, hiperkromazi ve belirgin derecede sitolojik atipi (Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)



Şekil 5: MF hastasında Pautrier mikroabsesi yakından görünümü (Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi)

2.6. İMMÜNOHİSTOKİMYA

Malign hücreler CD4+ hafıza T hücre fenotipindedir (CD3+ CD4+ CD45RO+ CD8-) ve olguların %70'inde CD7 T lenfosit yüzey antijeninin ekspresyonu negatiftir. Nadiren neoplastik hücreler CD3+ CD4- CD8+ fenotipinde olabilir (özellikle hipopigmente MF'te). CD2 ve CD5 kaybı daha az sıklıkta gözlenir. Artmış CD4+/CD8+ oranı (6 ve üzeri) olgularda sıklıkla görülür ancak bu oranın normal veya azalmış olması MF tanısını dışlamaz (14,32,59).

CD30 tümör nekroz faktör ailesinin bir molekülüdür ve aktive olmuş B ve T lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir. MF'te CD30 molekülünün araştırılması özellikle ileri evre vakalarda önemlidir, çünkü bir antimikrotübül ajanı anti-CD30 monoklonal antikoru olan brentüksimab, sistemik tedavilere refrakter CD30+ MF olgularının tedavisinde onay almıştır (32).

2.7. TANI

MF'in kesin tanısını koyabilmek özellikle erken evrelerde, klinik ve patolojik özelliklerin non-spesifik olması veya reaktif süreçlerle örtüşebilmesi nedeniyle zordur. Pek çok hasta başlangıçta egzema veya psöriazis gibi yanlış tanılarla takip edilebilmektedir. MF histopatolojik olarak da benign inflamatuar dermatozları taklit

edebildiği için erken evrelerde multiple biyopsiler alınmasına rağmen MF'in klasik histopatolojik bulguları saptanamayabilir. Ayrıca T hücre klonalitesini göstermek amacıyla yapılan TCR (T hücre reseptörü) PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) çalışmaları da erken evrelerde yalancı negatif sonuçlanabilmektedir. Bu nedenlerle tanı için klinik bulguların, histopatolojinin, immunohistokimyanın ve moleküler çalışmaların birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (10,56).

MF'te tüm bu nedenlerden dolayı tanısal gecikme zamanını kısaltabilmek için özellikle erken evrelerde tanı kriterlerine ihtiyaç vardır. Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL) 2005 yılında erken evre MF tanısında kullanılmak üzere klinik, histopatolojik, immünhistokimyasal ve moleküler yöntemleri içeren tanısal bir algoritma yayınlamıştır. Algoritmaya göre toplam 4 puan ve üzeri alan hastalar MF tanısı almaktadır (Tablo 2) (56).

Klinikte güneş görmeyen bölgelerde persiste eden yama veya plak evredeki lezyonların histopatolojisinde düzensiz çekirdekli, epidermotropik lenfositler görülür. Epidermiste agrege olmuş T hücrelerinden oluşan Pautrier mikroabseleri olguların az bir kısmında gözükür, ancak tanı için önemli bir ip ucudur. İmmunohistokimyasal incelemelerde MF'te malign lenfositler genellikle CD3+ CD4+ ve CD8- fenotipindedirler ancak genellikle diğer T hücre yüzey antijenlerinin ekspresyonunu da kaybederler. Bu nedenle CD2, CD5 ve CD7 ekspresyon kaybı gösteren CD4+ T lenfosit popülasyonunun varlığı, çoğu seride MF için yüksek özgüllükte bir bulgu olarak bildirilir. Tüm bu bilgiler ışığında klinisyenler klinikopatolojik korelasyon sonucunda hastalara MF tanısı koyar (60,61).

Tablo 2: Erken Evre MF Tanı Algoritması (56)

Kriterler		Puanlama
Klinik	Temel kriter: Persistan ve/veya ilerleyici yamalar/ince plaklar Ek kriter: 1.Güneş görmeyen bölge 2.Farklı boyut ve şekil 3.Poikiloderma	2 puan: temel kriter ve iki ek kriter 1 puan: temel kriter ve bir ek kriter
Histopatolojik	Temel kriter: Yüzeysel lenfoid infiltrat Ek kriter: 1.Epidermotropizm (spongioz olmaksızın) 2.Lenfoid atipi*	2 puan: temel kriter ve iki ek kriter 1 puan: temel kriter ve bir ek kriter
Moleküler Biyoloji	Klonal TCR gen düzenlenmesi	1 puan: klonalite varlığı
İmmunopatolojik	1.CD2, CD3 ve/veya CD5 ekspresyonunun T hücrelerinin %50'sinden az olması 2. CD7 ekspresyonunun T hücrelerinin %10'undan az olması 3.CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu**	1 puan: bir veya daha fazla kriter varlığı

*Lenfositik atipi genişlemiş hiperkromatik çekirdekli ve irregüler veya serebriform kontürlü çekirdeği olan hücreler olarak tanımlanmaktadır. **Epidermise sınırlı T hücre antijen eksikliği

2.8 EVRELEME

Mikozis fungoides ve Sezary sendromunun evrelemesi, ISCL/EORTC (Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Derneği/ Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü) tarafından yayımlanan ve uluslararası kabul gören, 2007 yılında revize edilmiş olan TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflandırma primer tümör (T), lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın (M) yanı sıra periferik kanda atipik lenfosit/Sezary hücrelerinin (B) tespitini de içermektedir (Tablo 3). Bu nedenle TNMB

sınıflandırması olarak da adlandırılmaktadır. Klinikopatolojik korelasyon ile MF tanısı alan her hasta öykü, fizik muayene, laboratuvar bulgular ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak değerlendirilir ve hastalık TNMB evrelemesine göre evrelendirilir (36,62).

Dermatolojik muayene sonucunda sadece yama ve plakları olan hastalar T1 veya T2 olarak sınıflandırılır. Deri tutulumunun yaygınlığına göre vücut yüzey alanının (VYA) %10'undan daha az olan tutulumlar T 1a veya T1b, VYA'nın %10'undan daha fazla olan tutulumlar ise T2a veya T2b olarak sınıflandırılır. En az 1 adet 1 cm≥ tümör varsa T3, eritrodermi varsa T4 olarak sınıflandırılır. Güncel evreleme ve tanısal önerilere göre klinik olarak normal lenf nodundan biyopsi alınması gerekli değildir. Buna karşın çapı 1.5 cm ve üzeri olan lenf nodundan veya sert/fikse özellikteki lenf nodundan eksizyonel biyopsi alınması önerilmektedir (5,61). Lenf nodu eksizyonel biyopsi alınan hastalarda histopatolojik olarak N evrelendirmesi yapılır (tablo 4). Deri ve lenf noduna ek olarak sistemik tutulum varlığına (M0/1/) ve kan tutulumu varlığına göre (B0/1/2) hastalar evrelendirilir (tablo 5). Evre IA, IB ve IIA grubu olan hastalar erken (sınırlı) evre hastalık grubunu oluşturur. Tanı anında pek çok MF hastası erken evrededir. Buna karşın tümör evresi hastalık (T3), eritrodermi (T4), parsiyel veya tam mimari bozulma ile giden nodal tutulum (N3), visseral metastaz (M1) veya belirgin lösemik tutulum (B2) ileri (geç) evre hastalık grubunu oluşturmaktadır (5,11).

Tablo 3: MF ve SS'de TNM-B Sınıflandırması (36)

TNMB Evrelemesi	
T (Deri)	
T1	VYA'nın <%10'ını kaplayan yama, papül ve/veya plaklar (T1a: sadece yama, T1b: yama ± plak
T2	VYA'nın ≥%10'sını kaplayan yama, papül ve/veya plaklar T2a: sadece yama T2b: yama ± plak
T3	≥1 tümör (en az 1 cm çapında)
T4	VYA'nın ≥%80'sını kaplayan eritem
N (Lenf Nodu)	

N0	Klinik olarak anormal lenf nodu yok, biyopsi gerekli değil
N1	Klinik olarak anormal lenf nodları, histopatoloji Dutch evre 1 veya NCI LN 0-2 N1a: klon negatif N1b: klon pozitif
N2	Klinik olarak anormal lenf nodları, histopatolojik Dutch evre 2 veya NCI LN 3 N2a: klon negatif N2b:klon pozitif
N3	Klinik olarak anormal lenf nodları, histopatolojik olarak Dutch evre 3-4 veya NCI LN 4. Klon pozitif veya negatif
NX	Klinik olarak anormal lenf nodları, histopatolojik değerlendirme mevcut değil
M (Visseral)	
M0	Visseral organ tutulumu yok
M1	Visseral tutulum (histopatolojik olarak doğrulanmalı ve ilgili organ belirtilmeli)
B (Kan)	
B0	Belirgin kan tutulumu yok. Periferik kan lenfositlerinin ≤%5'i veya <250/mcL atipik (Sezary) hücreleridir veya %15'i CD4+/CD26- veya CD4+/CD7- hücreleridir. B0a:klon negatif B0b:klon pozitif
B1	Kanda düşük tümör yükü. Periferik kan lenfositlerinin >%5'i atipik (Sezary) hücreleridir veya >%15'i CD4+CD26- veya CD4+CD7-'dir ama B0 veya B2 kriterlerini karşılamaz. B0a: klon negatif B0b: klon pozitif
B2	Kanda yüksek tümör yükü. Sitopatoloji ile ≥1000 mc/L Sezary hücresinin saptanması veya ≥1000/uL CD4+CD26- veya CD4+CD7- hücrelerinin bulunması veya flow sitometri ile diğer anormal T lenfosit klonlarının hem deri hem de kanda bulunmasıdır. CD4+ MF/SS'da kanda yüksek tümör yükünü gösteren diğer kriteler arasında CD4+/CD7- hücrelerinin ≥%40 ve CD4+CD26- hücrelerinin ≥%30 bulunması yer alır.

LN: lenf nodu, NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü, TNM-B: tümör-lenf nodu-metastaz-kan, VYS: vücut yüzey alanı

Tablo 4: MF ve SS'da Lenf Nodunun Histopatolojik Evrelemesi (36)

ISCL/EORTC Sınıflandırması	Hollanda Sistemi	NCI Sınıflandırması
N1	Derece 1: Dermatopatik lenfadenopati (DL)	LN0: Atipik lenfosit yok
		LN1: Seyrek ve izole atipik lenfositler (kümelenme oluşturmayan)
		LN2: Çok sayıda atipik lenfosit veya 3-6 hücreden oluşan kümeler
N2	Derece 2: DL; MF erken tutulumu (7,5 µm'den büyük serebriform nükleus varlığı)	LN3: Atipik lenfosit agregatları; nodal mimari korunmuş
N3	Derece 3: Lenf nodu mimarisinde kısmi bozulma (çok sayıda serebriform mononükleer hücre) Derece 4: Lenf nodu mimarisinde tam bozulma	LN4: Atipik lenfositler veya belirgin neoplastik hücreler tarafından lenf nodu mimarisinin kısmi veya total bozulması

NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü

Tablo 5: MF/SS Evrelemesi ISCL/EORTC Revizyonu(36)

Evre	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
$IV4A_1$	1-4	0-2	0	2
$IV4A_2$	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TNM-B: tümör-lenf nodu-metastaz-kan.

2.9. AYIRICI TANI

MF en sık görülen kutanöz T hücreli lenfoma olmasına rağmen, pek çok hastalığı taklit edebildiği için geç tanı alabilmektedir ve dermatolojide "büyük taklitçi hastalık" olarak anılmaktadır. Erken evre yama ve plak lezyonları sıklıkla egzema, fungal enfeksiyon ve psöriazis vulgaris gibi yanlış tanılar alabilmektedir. MF'in çok sayıda klinikopatolojik varyantının olması veya atipik lokalizasyonlar ayırıcı tanıda zorluklar oluşturabilir. Örnek vermek gerekirse MF'in poikilodermik varyantı dermatomiyozit ve lupus eritematozus ile ayırıcı tanıya girer. Püstüler MF püstüler psöriazis, subkorneal püstüler dermatoz ile karışabilir. Büllöz varyant otoimmün büllöz hastalıklar veya dishidrotik egzamaya; hipopigmente varyant vitiligo, progresif maküler hipomelanozise; hiperpigmente varyant liken planus pigmentozus, pigmente aktinik keratoz, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve ashy dermatozuna benzeyebilir. Palmoplantar bölgeye lokalize olduğunda egzema, palmoplantar psöriazis ve palmoplantar keratoderma ile karışabilir. Bu nedenle tedaviye dirençli her türlü dermatozdan gerekirse tekrarlayan deri biyopsileri alınmalı ve tanısal gecikmelerin önüne geçebilmek için MF ayırıcı tanıda büyük taklitçi olarak akılda tutulmalıdır (33,63).

2.10. PROGNOZ

Mikozis fungoides primer kutanöz T hücreli lenfomalar içinde en yaygın görülen lenfomadır. Yapılan çalışmalarda hastalığın prognozunda ve sağ kalımında hastalık TNMB evresinin, yaş, cinsiyet ve ekstrakutanöz hastalık varlığı gibi faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (3,64). Hastalar başvuru anında çoğunlukla erken evrededirler. Erken evre hastalık iyi prognozlu iken ileri evre hastalıkta prognoz kötüye gitmektedir. Evreye ek olarak erkek cinsiyet, ileri yaş (60>), artmış LDH düzeyi, histopatolojide folikülotropizm varlığı veya büyük hücre transformasyonunun görülmesinin potansiyel kötü prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (37,64,65). Buna karşın hipopigmente MF, lenfomatoid papüllozun eşlik ettiği MF ve poikilodermik MF'in daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (64). Hastalığın prognozunda kullanılmak üzere 2013 yılında Kutanöz Lenfoma Uluslararası Prognostik İndeks (CLIPI) geliştirilmiştir. Hastalar erken ve ileri evrede çeşitli parametrelere göre karşılaştırılmıştır. Bu prognostik skorlama sistemine göre hastalar

erken evre hasta grubunda erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri olmak, plak lezyon varlığı (T1b, T2b), folikülotropizm varlığı ve lenf nodu tutulumunun N1/x olması parametrelerine göre her birinin varlığı 1 puan olarak değerlendirilip, düşük (0-1 puan), orta (2 puan) ve yüksek risk (3-5 puan) şeklinde sınıflandırılmıştır. İleri evre hasta grubunda ise erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri olmak, lenf nodu evresinin N2/3 olması, kan tutulumunun B1/2 olması ve visseral tutuluma (M1) göre puanlanarak yine düşük, orta ve yüksek riskli grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Gruplar arası sağkalım oranlarına bakıldığında düşük risk gruplarında sağkalım oranının orta ve yüksek riskli gruba göre daha yüksek ve anlamlı olduğu gösterilmiştir (66). Daha sonra çok merkezli prospektif çalışma modeline sahip ve halen devam eden PROCLIPI çalışması 2015 yılında başlamıştır. Çalışmanın amacı MF ve SS'unda prognostik indeks oluşturabilmektir. Erken evrede progresyonla ilişkili faktörlerin 60 yaş üzeri olmak, plak varlığı, lenf nodu büyümesi veya erken nodal tutulumu, artmış LDH düzeyleri, folikülotropizm veya büyük hücre transformasyonu olduğu gösterilmiştir. İleri evredeki hastalarda sağkalımla ilişkili N3 tutulum varlığının anlamlı olduğu saptanmıştır (65) .

2.11. TEDAVİ

MF ve SS'unda verilen topikal veya sistemik konvansiyonel tedaviler küratif değildir. Hastalığı kontrol altına alırlar ve idame tedavi gerekliliği vardır. Tedavi seçiminde hastalığın evresi, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi, prognostik faktörler, hastanın yaşı ve eşlik eden komorbiditeleri önemli ve etkilidir. Erken evre ve sınırlı deri tutulumu olan hastalarda (evre IA, IB, IIA) öncelikle deriye yönelik tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Deriye yönelik tedaviler arasında topikal steroidler, nitrojen mustard, topikal karmustin, beksaroten, darband UVB (ultraviyole B) ve PUVA (Psoralen + Ultraviyole A) ve radyasyon (lokalize ve total deri elektron ışınlama) tedavileri bulunur (32,62,67). Evre IB-IIA yama/plak hastalığı olan olgular çoğu kez deriye yönelik tedavilerle kontrol altına alınmakla birlikte, büyük hücre transformasyonu ve folikülotropik MF gibi patolojik özellikler, plak ağırlıklı hastalık varlığı veya deriye yönelik tedavilere direnç gibi yüksek deri hastalık yükü olan olgularda sistemik tedaviler gerekir (62).

Sistemik tedavi ileri evre (evre IIB≥) hastalıkta önerilir. Sıklıkla deriye yönelik tedavilerle kombine edilir. Sistemik tedavi ajanları arasında sistemik steroidler,

retinoidler (beksaroten, asitretin, izotretinoin), interferon alfa, histon deasetilaz inhibitörleri, hedefe yönelik ajanlar olan brentüksimab (anti-CD20), mogamulizumab (anti-CCR4) ve alemtuzumab (anti-CD52) bulunmaktadır. Kemoterapötik ajanların yanıt oranı yüksektir fakat yanıt süresi kısa ve nüks hızlı olmaktadır. Standart bir protokol olmamakla birlikte pek çok çalışmada gemsitabin, klorambusil, metotreksat, pralatreksat, lipozomal doksorubisin, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) ve CHOP benzeri rejimlerin etkinliği değerlendirilmiştir (32,62,67).

İleri evre ve tedaviye dirençli olgularda allojenik kemik iliği transplantasyonu etkili ve potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneğidir. Ekstrakorporeal fotoforez ise eritrodermik formda endikedir (67,68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Tez konusu T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafında 29.07.2025 tarihli kurul kararı ile onaylanmıştır (EK-1).

Çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.10.2025 tarihinde HNHEAH-GOAEK 2025/136 HNEAH-GOAEK/KK/2025/136 karar no ile onay alınmıştır (EK-2).

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmanın yöntemi klinik tabanlı, retrospektif tek merkezlidir. Ocak 2010-Aralık 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran klinik, histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak MF tanısı alan, 18 yaş üzeri olan dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan erkek ve kadın tüm hastalar dahil edilmiştir. Hasta bilgileri hastane sistemi olan HİS (Health Information System)'ten kaydedilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı anındaki yaşı, hastalık TNMB evresi, MF varyantı, MF klinik evresi, hasta takip süresi, takiplerdeki klinik gidişat (klinik veya patolojik progresyon, stabil seyir ve klinik veya patolojik regresyon ve ölüm) total IgE, periferik kan eozinofil sayısı, B2M ve LDH değerleri ve VAS ile değerlendirilen kaşıntı skoru verileri kaydedildi. Kaydedilen laboratuvar bulguları tanı alma anındaki değerler olup, tanı anındaki verilere ulaşılamayan bir kısım hastanın tedavi altındaki verileri de kaydedilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yaparken periferik kan eozinofil sayısı hastanemiz biyokimya laboratuvarı referans değer aralığına göre (0.02-0.50 10*9/L) değerlendirildi. Referans üst sınırı olan 0.50 üzeri yüksek eozinofil sayısı grup, 0.50 ve altı olan hastalar ise analizlerde düşük eozinofil sayısı olan grup şeklinde sınıflandırılarak analizlerde bu şekilde değerlendirilmiştir. Aynı şekilde total IgE değeri de hastanemiz biyokimya laboratuvarı referans değer aralığına göre (0-100

IU/ml) değerlendirilip, 100 üzeri olanlar yüksek total IgE düzeyi olan grup, 100 ve altı olan hastalara ise düşük total IgE düzeyi olan grup olarak sınıflandırılarak analizlerde bu şekilde değerlendirilmiştir.

Erken ve ileri evre hastalarda VAS kaşıntı skoru, total IgE ve periferik kan eozinofili, LDH, B2M düzeyleri karşılaştırıldı. Bu parametrelerin hastalık evresi ile ilişkisi, erken ve ileri evre hastalık ayrımını yapabilecek parametrelerin varlığı ve ileri evre hastalıkla ilişkili olabilecek faktörler araştırıldı. Bu değişkenlerin hastalık sağkalımı üzerindeki etkisi ve bağımsız prognostik etkilerinin olup olmadığı Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Sağkalım analizlerinde olay olgu sayısının azlığından dolayı ölüm ve klinik veya patolojik progresyon birlikte değerlendirilmiştir.

3.3. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran ve düzenli takip edilen klinik ve histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak MF tanısı almış olan hastalar arasından tıbbi kayıtlarına ulaşılabilen toplam 101 hasta dahil edilmiştir.

3.4. HASTALARIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 2010-2025 yılları arasında hastanemiz dermatoloji kliniğinde tanı almış ve takip edilmiş hastalar arasında bulunmak

2. Klinik, histopatolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak MF tanısı almış olmak

3. 18 yaş ve üzeri olmak

4. Kaşıntı skoru (VAS), serum total IgE düzeyi ve periferik kan eozinofil sayısı gibi çalışma kapsamında değerlendirilecek verilerin hasta dosyasında mevcut olması

5. Hastalığın evrelemesine dair yeterli klinik bilgi ve belgelerin bulunması

3.5. HASTALARI DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaşından küçük olan hastalar

2. Kaşıntı skoru, total IgE düzeyi veya eozinofil sayısı gibi çalışmada kullanılacak temel verileri eksik olan hastalar

3. Sistemik alerjik hastalık, paraziter enfeksiyon, otoimmün eozinofilik hastalıklar veya eozinofiliye neden olabilecek başka kronik hastalık tanısı bulunan bireyler

4. İdiopatik ürtiker veya atopik dermatit gibi total IgE düzeyinin yükselmesine neden olabilecek başka kronik hastalık tanısı bulunan bireyler

5. MF dışında başka eşlik eden hematolojik malignite tanısı olanlar

6. Kronik kaşıntıya sebep olabilecek herhangi bir dermatozu ve/veya sistemik hastalığı olan hastalar

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler Jamovi 2.6.19.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İleri evre hastalık ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla önce univariate lojistik regresyon analizi, ardından anlamlı veya klinik olarak önemli değişkenlerin dahil edildiği multivariate lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Sonuçlar Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralığı ile raporlanmıştır. Modelin uyumu ve açıklayıcılığı Nagelkerke R^2 katsayısı ile değerlendirilmiş olup, bu katsayı lojistik regresyon için kullanılan bir pseudo-R^2 ölçütü olarak modelin bağımlı değişkendeki varyansı açıklama gücünü göstermektedir. Ayrıca modelin genel anlamlılığı likelihood ratio testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin ardından, sağkalım verilerinin analizinde Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanılmış ve gruplar arası karşılaştırmalar Log-rank testi ile yapılmıştır. Sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla Cox regresyon analizi uygulanmış ve sonuçlar %95 güven aralığında Hazard Ratio (HR) olarak sunulmuştur. Erken ve ileri evre hastalık ayrımında klinik ve laboratuvar parametrelerinin ayırt edici gücünü belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapılmış; eğri altında kalan alan (AUC), %95 güven aralığı, duyarlılık, özgüllük ve optimal kesme noktaları hesaplanmıştır. Analizlerde anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

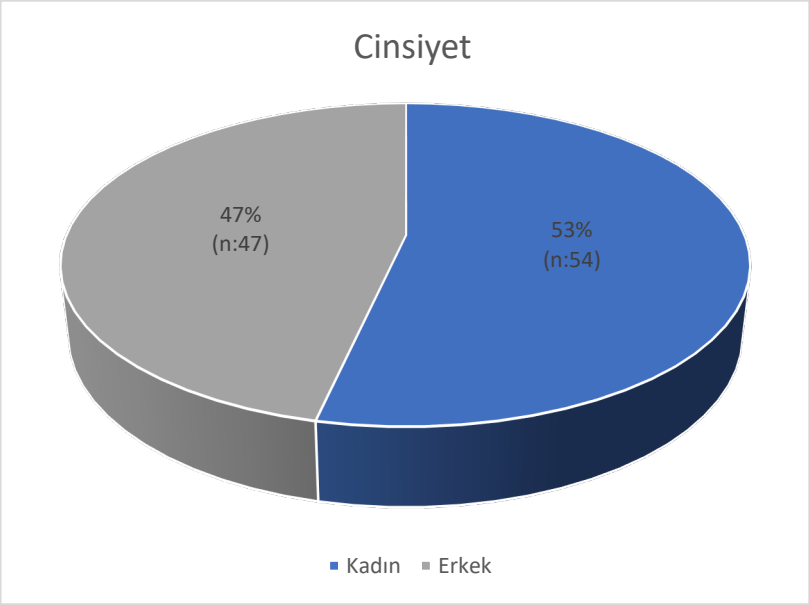
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi ve tez danışmanı, çalışmanın değerlendirme sürecinde karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek maddi veya manevi herhangi bir destek almamıştır. Tezin hazırlanma aşamasında; verilerin toplanması, sonuçların yorumlanması ve makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çatışması alanı bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULAR

Çalışmamızda toplam 101 hasta bulunmaktadır. Olguların %53,5'i (n=54) kadın, %46,5'i (n=47) erkektir (Şekil 6). Çalışmamızda yer alan hastaların yaş değerleri 23 ile 91 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 56.91± 14.91 yıl olarak bulunmuştur. Yaş dağılımı incelendiğinde hastaların %54,5'inin 60 yaş altı, %45,5'inin ise 60 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Tanı anındaki yaş değeri 8 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama tanı alma yaşı 51.84±15.5 yıl olarak bulunmuştur. Tanı anında hastaların %66,3'ü (n=67) 60 yaş altı, hastaların %33,7'si (n=34) 60 yaş ve üzerindedir.



Şekil 6: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

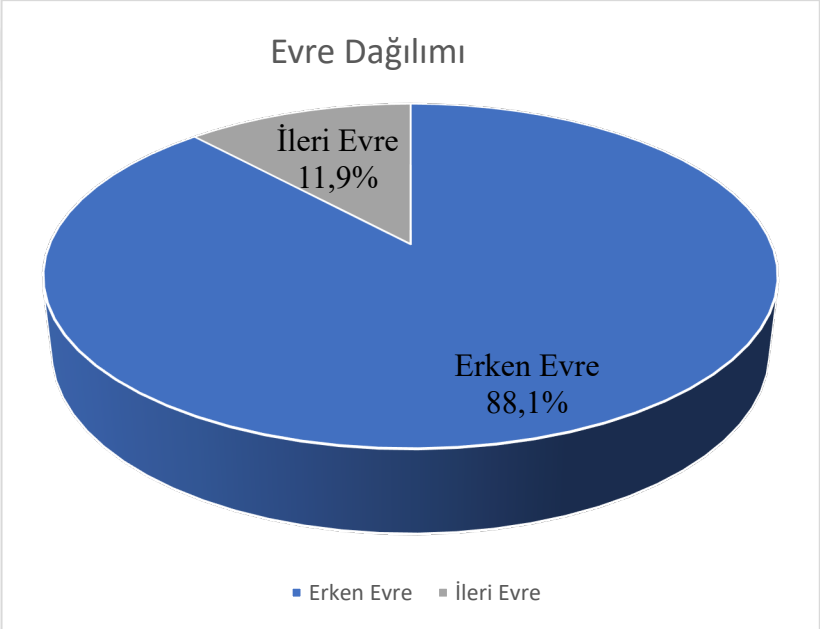
Tablo 6: Hastaların Yaşa Göre Dağılımı

Değişken	Grup	*N(%)*
Yaş grubu	60 yaş altı	55 (54.5)
	60 yaş ve üzeri	46 (45.5)
Yaş	Ort ± SS	56.91±14.91
	Medyan (min-max)	57(23-91)

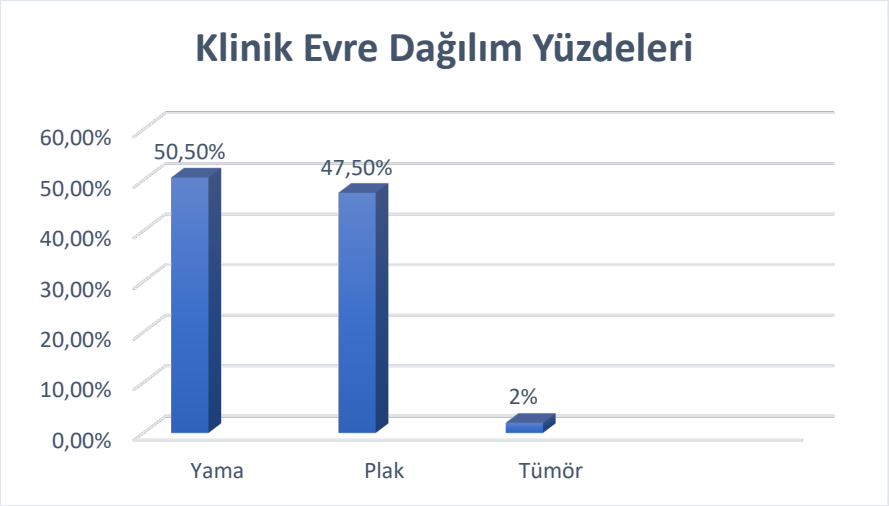
Ort: ortalama SS: standart sapma

Hastalar ISCL/EORTC tarafından yayımlanan ve uluslararası kabul gören, TNMB evrelemesine göre sınıflandırılmış ve sonrasında erken evre (evre IA-IIA) ve ileri evre (evre IIB-IVB) olarak iki gruba ayrılmıştır (36). Evre dağılımı incelendiğinde evre IA grubunda 75, evre IB grubunda 5, evre IIA grubunda 9 hasta olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunun erken evrede olduğu (%88,1) görülmüştür. Buna karşın ileri evredeki hasta oranının %11,9 ile sınırlı kaldığı (Şekil 7) ve hastaların evre alt gruplamasına bakıldığında evre IIB grubunda 3, evre IIIA grubunda 6, evre IIIB grubunda 1, evre IVA grubunda 2 hasta olduğu saptanmıştır. Evre IVA grubundaki iki hasta da evre IVA_2'dir. Evre IVB grubunda olan hastamız bulunmamaktadır.

Klinik olarak bakıldığında ise hastalarda en sık yama evre (n:51, %50,5) ve plak evre (n:48, %47,5) görüldüğü, tümör evresinin ise oldukça nadir olduğu (n:2,%2,0) saptanmıştır (Şekil 8).

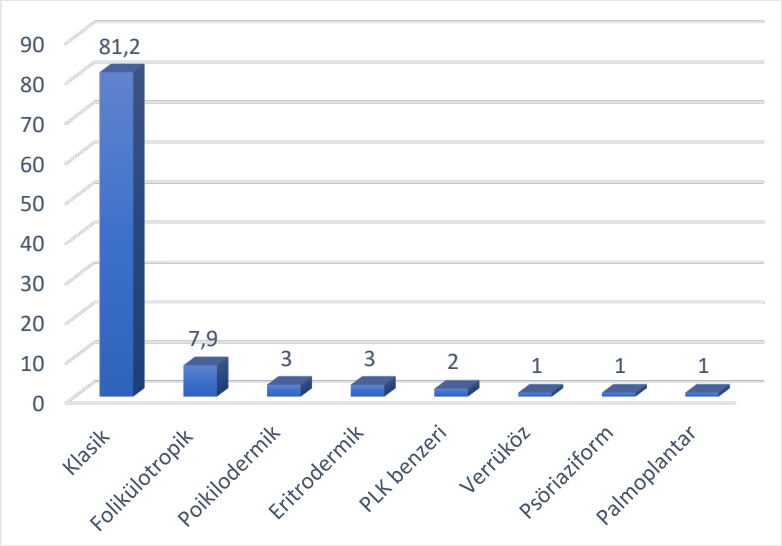


Şekil 7: Evre dağılımı



Şekil 8: Klinik Evre Dağılım Yüzdeleri

Hastalar MF ve varyantları açısından incelendiğinde açık ara en sık %81,2 oranı ile klasik MF'in görüldüğü tespit edilmiştir. Folikülotropik MF %7,9'luk bir oranla ikinci sırada yer alırken, diğer varyantların oldukça düşük oranda olduğu görülmektedir. Eritrodermik ve poikilodermik varyantlar %3 oranında gözlenmiş, pitriyazis likenodies kronika (PLK) benzeri varyantın %2 oranında, palmoplantar, psöriaziform ve verrüköz varyantların ise yalnızca tekil olgular şeklinde (%1,0) olduğu saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: MF ve varyantlarının yüzde dağılım grafiği

PLK: pitriyazis likenodies kronika

Hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde Total IgE değeri 0.2 ile 20.649 IU/mL arasında değişmekte olup ortalaması 487.24±2150.87 olarak bulunmuştur. Total IgE düzeyinin hastaların %38,6'sında hastanemiz biyokimya laboratuvarının referans değerine göre (0-100 IU/mL) değerlendirildiğinde yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür. Periferik kan eozinofil düzeyi 0.04-0.69 arasında değişmekte olup ortalaması 0.2±0.15 olarak bulunmuştur. Eozinofil düzeyi hastanemiz biyokimya laboratuvarının referans değer aralığına göre değerlendirildiğinde (0.02-0.50 10*9/L) yüksek kan eozinofil düzeyine sahip hasta sayısının ise %5,9 oranı ile oldukça sınırlı olduğu bulunmuştur, hastaların %94,1 oranı ile büyük çoğunluğunun normal referans aralığında olduğu görülmüştür.

Hastaların LDH değerleri 118 ile 1320 U/L arasında değişmekte olup ortalaması 192.13±120.61 olarak bulunmuştur. LDH düzeyi hastanemiz biyokimya laboratuvarının referans değer aralığına göre değerlendirildiğinde (135-225 U/L) hastaların çoğunlukla normal referans aralıkta (%82,2) olduğu bununla birlikte hastaların % 9,9'unun ise yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır. Son olarak bakılan B2M değerleri 1.29 ile 5.93 mg/L arasında değişmekte olup ortalaması 2.21±0.74 olarak bulunmuştur. B2M düzeyi hastanemiz biyokimya laboratuvarının referans değer aralığına göre değerlendirildiğinde (0.0-2.2 mg/L) ise hastaların %33,7 oranı ile yaklaşık üçte birinde yüksek bulunmuştur.

Hastaların kaşıntı şiddeti subjektif bir değerlendirme olan VAS ile değerlendirilmiştir. VAS skorlamasında kaşıntı düzeyi hasta tarafından 0 (kaşıntı yok) ila 10 (dayanılmayacak kadar şiddetli) arasında değerlendirilir ve hasta bir sayı verir (69). Daha sonra VAS kaşıntı skorlamasına göre alt gruplar kaşıntı yok (0), hafif (1-<3), orta (3≥-<7), şiddetli (≥7-<9), çok şiddetli (≥9-10) şeklinde oluşturulmuştur (70). Yapılan analiz sonucuna göre VAS skoru 0-10 arasında değişmekte olup ortalaması 2.02±2.94 olarak bulunmuştur. Kaşıntı şiddeti değerlendirildiğinde hastaların yarısından fazlasında (%54,5) kaşıntı bulunmadığı saptanmıştır. Hafif kaşıntısı olan hasta oranı %15,8, orta şiddetli kaşıntısı olanlar %17,8 iken şiddetli ve çok şiddetli kaşıntısı olan hasta oranlarının her biri %5,9 olarak bulunmuştur.

Şu ana kadar elde edilen veri sonuçlarının ortalama ± standart sapma ve min-max değerleri tablo 7'de özet olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: Ölçüm Ortalamaları

	Ort±Ss	*Min-Max*
Yaş	56.91±14.91	23-91
Tanı Anındaki Yaş	51.84±15.5	8-80
Eozinofil Sayısı	0.2±0.15	0.04-0.69
VAS Skoru	2.02±2.94	0-10
Total IGE	487.24±2150.87	0.2-20649
LDH	192.13±120.61	118-1320
B2M	2.21±0.74	1.29-5.93

4.2. EVRELERE GÖRE KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar erken evre ve ileri evre olarak iki gruba ayrılmış olup evrelere göre yaş, VAS kaşıntı skoru ve laboratuvar parametreleri Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucuna göre evrelere göre hastanın yaş değeri, tanı alma yaşı, periferik kan eozinofil sayısı, LDH değerine bakıldığında erken evre ile ileri evre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın total IgE değerinin, VAS skoru değerinin ve B2M değerinin erken evre grubunda ileri evre grubunda olanlara göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,05$). Tablo 8'de bu istatistik sonucu gösterilmiştir.

Tablo 8: Evrelere Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Yaş	Erken Evre	89	56.64±15.19	23-91 (56)	0.702
	İleri Evre	12	58.92±13.05	37-79 (61.5)	
Total IgE	Erken Evre	89	162.57±319.93	0.2-1943 (51)	***0.001***
	İleri Evre	12	2895.18±5836.06	28.1-20649 (707.5)	
Eozinofil Sayısı	Erken Evre	89	0.18±0.13	0.04-0.69 (0.16)	0.082
	İleri Evre	12	0.33±0.24	0.04-0.68 (0.33)	
VAS Skoru	Erken Evre	89	1.49±2.52	0-10 (0)	***0.001***
	İleri Evre	12	5.92±3.03	0-10 (5.5)	
Tanı Anındaki Yaşı	Erken Evre	89	51.29±15.83	8-80 (53)	0.364
	İleri Evre	12	55.92±12.56	37-73 (58)	
LDH	Erken Evre	89	176.84±33.56	118-311 (173)	0.057
	İleri Evre	12	305.5±327.61	119-1320 (207)	
ß-2 Mikroglobulin	Erken Evre	89	2.07±0.51	1.29-3.8 (2)	***0.001***
	İleri Evre	12	3.27±1.23	1.95-5.93 (2.9)	

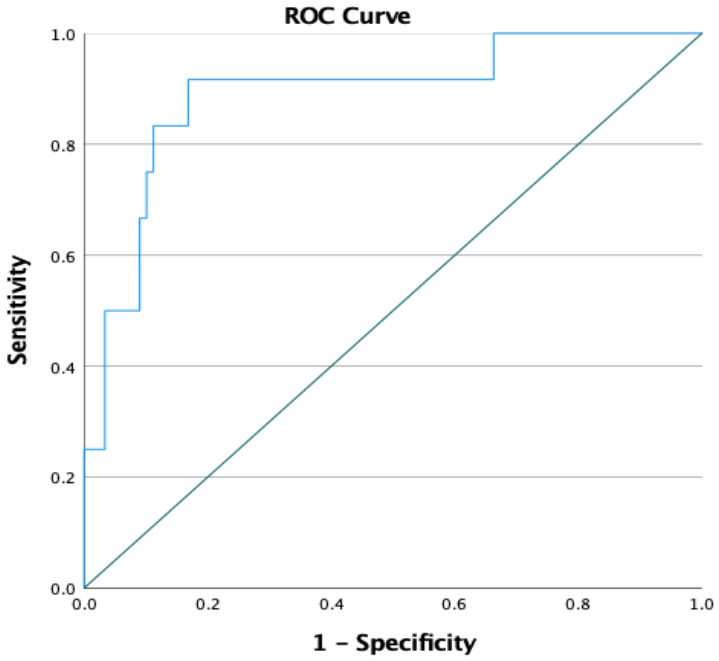
Mann Whitney U Testi *p<0,05 **p<0,01

4.3. ROC ANALİZİ BULGULARI

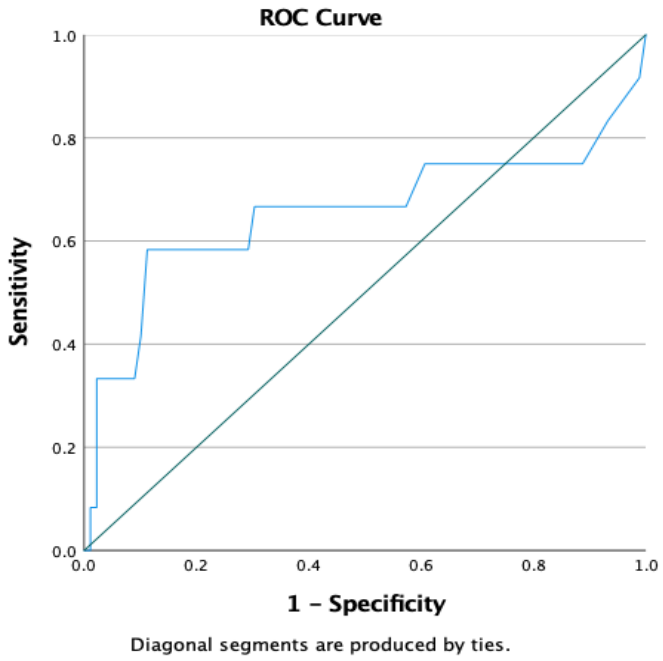
Erken ve ileri evre hastalık ayrımında klinik ve laboratuvar parametrelerinin ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapılmıştır (Tablo 9). Analiz sonuçlarına göre total IgE, eozinofil sayısı ve B2M ve VAS skoru değişkenlerinin eğri altında kalan alan (AUC) değerleri sırasıyla 0,890, 0,655, 0,859 ve 0,860 olarak bulunmuştur. Total IgE, B2M ve VAS skoru değişkenlerinin ileri evreyi ayırt etmede iyi düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu (AUC>0,80) ve bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,001). Buna karşın eozinofil sayısının ayırt edici gücü düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (AUC=0,655; p=0,082). Kesme noktaları Youden indeksi kullanılarak belirlenmiş olup, total IgE için 226 değeri (duyarlılık %91,7; özgüllük %83,1), B2M için 2,69 değeri (duyarlılık %66,7; özgüllük %89,9) ve VAS skoru için ise 3,5 değeri (duyarlılık %83,3 ve özgüllük % 80,9) en uygun eşik değerler olarak hesaplanmıştır (Şekil 10,11,12,13).

Tablo 9: ROC Analizi Sonucu Cut Off ve AUC Değeri

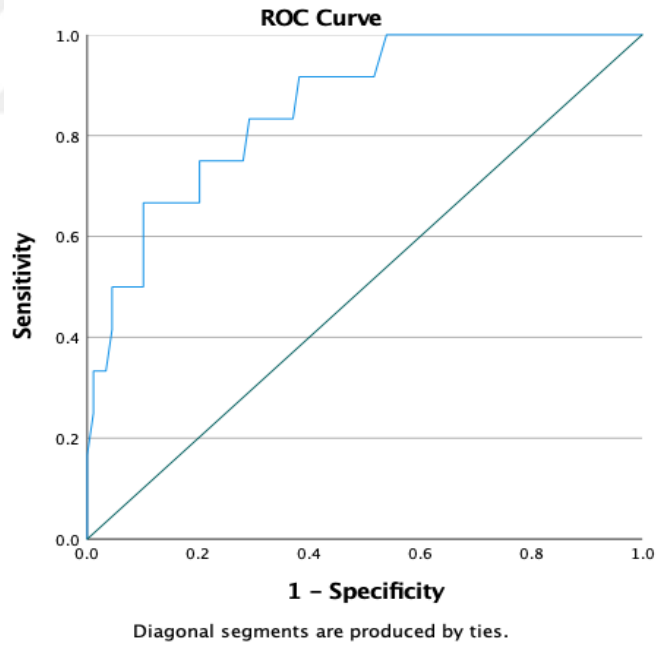
					%95 CI		
Parametre	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Kesme Puanı	Eğri Altın Kalan Alan	Lower Bound	Upper Bound	p
Total IgE	%91.7	%83.1	226	0,890	0,784	0,995	***0,001***
Eozinofil Sayısı	%58.3	%88.8	0.32	0.655	0.434	0.876	0.082
ß-2 mikroglobulin	%66.7	%89.9	2.69	0.859	0.756	0.961	***0.001***
VAS	%83,3	%80,9	3,5	0,860	0.744	0.975	***0.001***



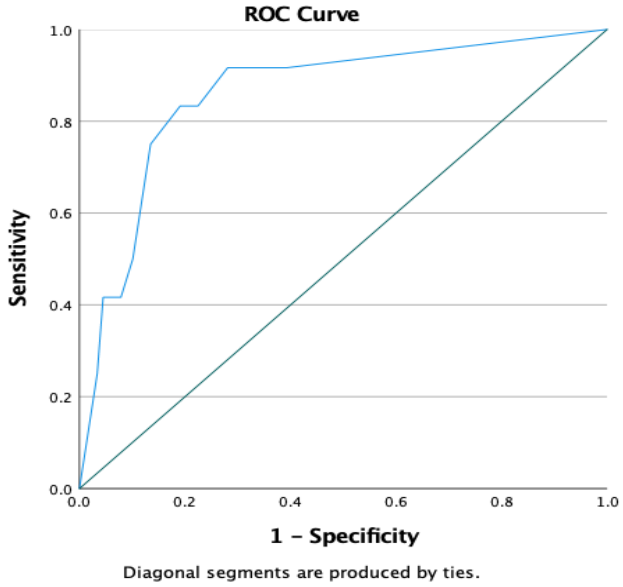
Şekil 10: Total IgE ROC Eğrisi



Şekil 11: Eozinofil Sayısı ROC Eğrisi



Şekil 12: ß-2 Mikroglobulin ROC Eğrisi



Şekil 13: VAS Skoru ROC Eğrisi

4.4. SAĞKALIM ANALİZİ

Hastaların takip süresi 6-144 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 35.02 ay olarak hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizinde, olay olarak ölüm ve klinik ve/veya patolojik progresyonun kabul edildiği progresyonsuz sağkalım için, medyan süre 122 ay olarak saptanmıştır.

Çalışma kohortunda yer alan 101 hastanın tanı anından itibaren takip verileri, zamana bağlı olay analizlerinde altın standart kabul edilen Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, hastaların 1 yıllık kümülatif sağ kalım oranı %98,7 olarak saptanırken, bu oran 3. yılın sonunda %83,6 ve 5. yılın (60. ay) sonunda %79,8 olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların Takip Sürelerine Göre Sağ Kalım Oranları

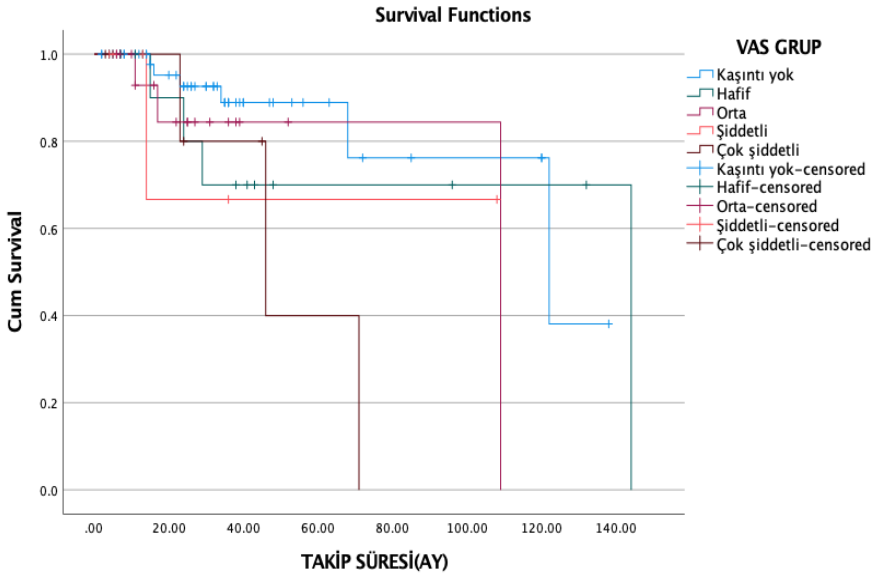
Takip Süresi	Sağ Kalım Oranı (Cumulative Survival)	Standart Hata
1. Yıl (12 Ay)	%98,7	0,011
2. Yıl (24 Ay)	%87,4	0,035
3. Yıl (36 Ay)	%83,6	0,042
4. Yıl (48 Ay)	%81,4	0,048
5. Yıl (60 Ay)	%79,8	0,052

VAS gruplarına göre ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde, kaşıntı şiddeti arttıkça sağkalım süresinde azalma eğilimi gözlenmiştir. Ancak Log-Rank testi sonucuna göre gruplar arasında sağkalım dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11). Şekil 14'te VAS skoru gruplarına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri gösterilmiştir.

Tablo 11: VAS Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri ve Log-Rank Testi Sonuçları

VAS Grubu	Medyan (Ay)	Ortalama (Ay)	Std. Hata	%95 GA Alt	%95 GA Üst
Kaşıntı yok	122	110.297	9.923	90.847	129.747
Hafif	144	107.600	20.336	67.741	147.459
Orta	109	94.234	11.804	71.097	117.370
Şiddetli	-	76.667	25.584	26.523	126.810
Çok şiddetli	46	51.400	11.640	28.585	74.215
Genel	122	104.413	8.653	87.452	121.374

Log-Rank (Mantel-Cox) Testi: $\chi^2 = 5.648$, sd = 4, p = 0.227



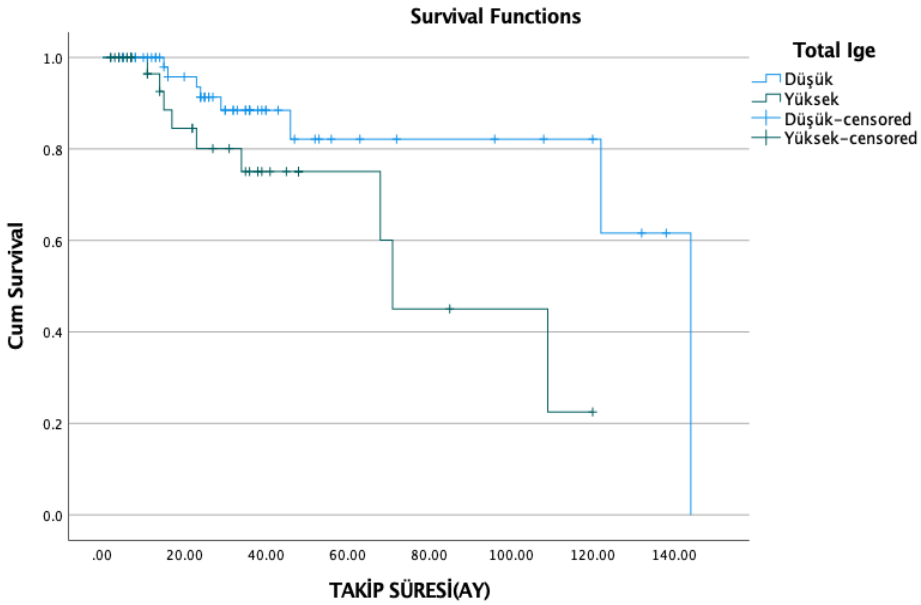
Şekil 14: VAS skoru gruplarına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Total IgE düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde, düşük IgE grubunda ortalama sağkalım süresi 119.2 ay iken, yüksek IgE grubunda bu süre 77.4 ay olarak bulunmuştur. Bu bulgu, yüksek IgE düzeyine sahip bireylerde sağkalım süresinin daha kısa olduğunu göstermektedir (Tablo 12, Şekil 15). Gruplar arası sağkalım dağılımları Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırıldığında, total IgE yüksek ve düşük olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2 = 4.846$, sd = 1, p = 0.028).

Tablo 12: Total IgE Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri

Total IgE Grubu	Medyan (Ay)	Ortalama (Ay)	Std. Hata	%95 GA Alt	%95 GA Üst
Düşük (≤100)	144	119.225	9.31	100.978	137.472
Yüksek (>100)	71	77.387	10.222	57.352	97.421
Genel	122	104.413	8.653	87.452	121.374

Log-Rank (Mantel-Cox) Testi: $\chi^2 = 4.846$, sd = 1, p = 0.028*



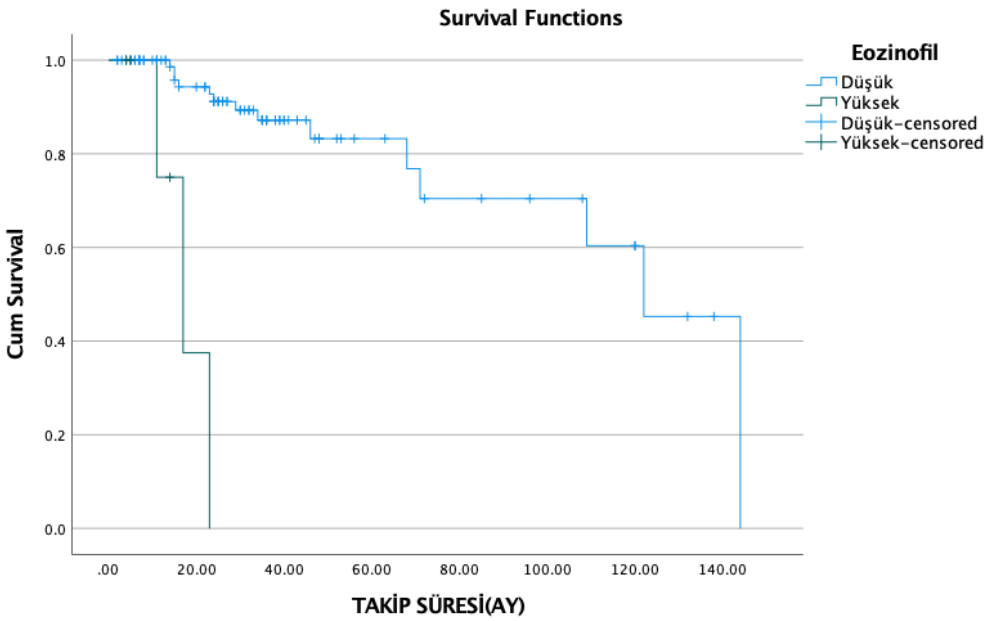
Şekil 15: Total IgE düzeyine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Eozinofil düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde, düşük eozinofil grubunda ortalama sağkalım süresi 108.2 ay iken, yüksek eozinofil grubunda bu süre belirgin şekilde daha düşük olup 17.8 ay olarak bulunmuştur (Tablo 13, Şekil 16). Gruplar arası sağkalım dağılımları Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2 = 33.313$, sd = 1, $p < 0.001$).

Tablo 13: Eozinofil Gruplarına Göre Ortalama Sağkalım Süreleri

Eozinofil Grubu	Medyan (Ay)	Ortalama (Ay)	Std. Hata	%95 GA Alt	%95 GA Üst
Düşük	122	108.154	8.791	90.923	125.384
Yüksek	17	17.75	3.081	11.711	23.789
Genel	122	104.413	8.653	87.452	121.374

Log-Rank (Mantel-Cox) Testi: $\chi^2 = 33.313$, sd = 1, p = 0.001**



Şekil 16: Eozinofil düzeyine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

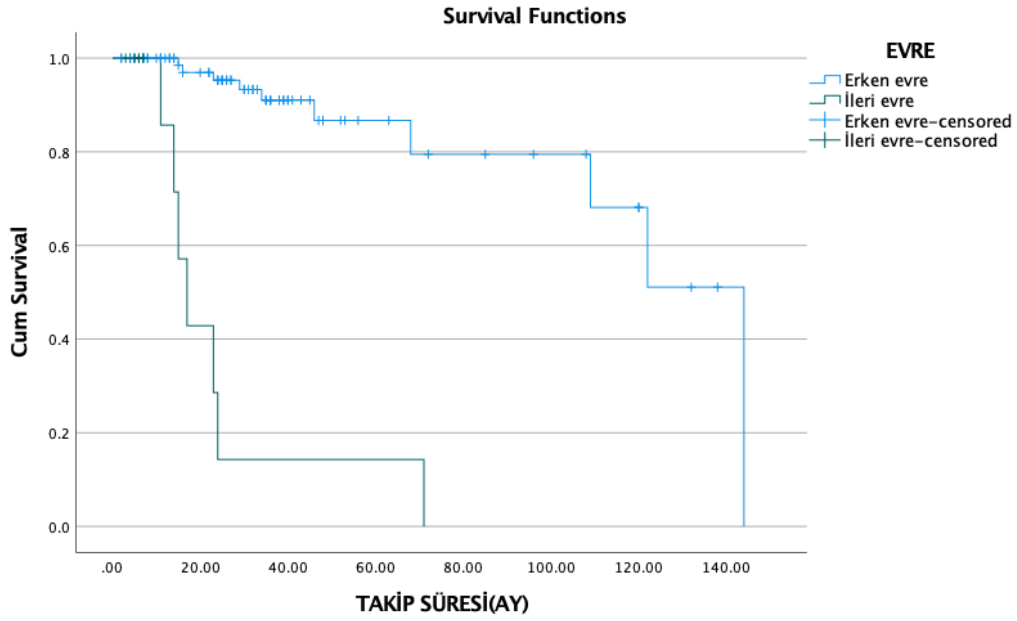
Hastalık evresine göre ortalama sağkalım süreleri incelendiğinde, erken evredeki hastalarda ortalama sağkalım süresi 115.8 ay iken, ileri evrede bu süre belirgin şekilde azalarak 25.0 ay olarak bulunmuştur (Tablo 14, Şekil 17). Bu bulgu,

hastalık evresinin sağkalım süresi üzerinde güçlü bir etkisi olduğunu göstermektedir. Erken evre ve ileri evre grupları arası sağkalım dağılımları Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark saptanmıştır ($\chi^2 = 51.013$, sd = 1, $p < 0.001$).

Tablo 14: Evreye Göre Ortalama Sağkalım Süreleri

Evre	Medyan (Ay)	Ortalama (Ay)	Std. Hata	%95 GA Alt	%95 GA Üst
Erken evre	144	115.84	8.715	98.758	132.922
İleri evre	17	25	7.871	9.573	40.427
Genel	122	104.413	8.653	87.452	121.374

Log-Rank (Mantel-Cox) Testi: $\chi^2 = 51.013$, sd = 1, p = 0.001**



Şekil 17: Evrelere göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

4.5. COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Sağkalım süresi üzerinde VAS skoru, total IgE düzeyi, eozinofil düzeyi ve hastalık evresinin etkilerini değerlendirmek amacıyla Cox orantısal risk regresyon analizi uygulanmıştır. Tek değişkenli analizlerde, total IgE düzeyi (HR = 0.332, %95

GA: 0.118–0.933, p = 0.037), eozinofil düzeyi (HR = 0.049, %95 GA: 0.011–0.209, p < 0.001) ve hastalık evresi (HR = 0.057, %95 GA: 0.019–0.166, p < 0.001) ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 15). Buna karşın VAS grupları genel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.353), yalnızca hafif kaşıntı grubunda referans gruba göre daha düşük risk gözlenmiştir (p = 0.033). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise yalnızca hastalık evresinin sağkalımın bağımsız belirleyicisi olduğu görülmüştür (HR = 0.041, %95 GA: 0.008–0.223, p < 0.001) (Tablo 16). VAS skoru, total IgE ve eozinofil düzeyleri çok değişkenli modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 15: Tek değişkenli (Univariate) Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	HR (Exp(B))	%95 GA	p
VAS (genel)	-	-	0.353
Hafif vs yok	0.217	0.053–0.884	**0.033**
Orta vs yok	0.317	0.059–1.695	0.179
Şiddetli vs yok	0.485	0.096–2.440	0.380
Çok şiddetli vs yok	0.576	0.059–5.589	0.635
Total IgE (yüksek vs düşük)	0.332	0.118–0.933	**0.037**
Eozinofil (yüksek vs düşük)	0.049	0.011–0.209	**<0.001**
Evre (ileri vs erken)	0.057	0.019–0.166	**<0.001**

Tablo 16: Çok değişkenli (Multivariable) Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	HR (Exp(B))	%95 GA	p
Evre (ileri vs erken)	0.041	0.008–0.223	**<0.001**
VAS (genel)	-	-	0.616
Hafif vs yok	3.792	0.483–29.764	0.205
Orta vs yok	3.624	0.428–30.719	0.238
Şiddetli vs yok	3.124	0.429–22.757	0.261
Çok şiddetli vs yok	7.849	0.523–117.848	0.136
Total IgE (yüksek vs düşük)	0.634	0.164–2.444	0.508
Eozinofil (yüksek vs düşük)	0.401	0.056–2.865	0.363

4.6. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ BULGULARI

İleri evre hastalıkla ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla önce univariate lojistik regresyon analizi, ardından değişkenlerin birlikte değerlendirildiği multivariate lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Univariate analizde total IgE, eozinofil sayısı, VAS skoru, LDH ve B2M ileri evre ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ancak bu değişkenler aynı modelde birlikte değerlendirildiğinde, yalnızca VAS skoru ve B2M düzeyi istatistiksel anlamlılığını korumuştur (Tablo 17). Lojistik regresyon modelinin açıklayıcılığı Nagelkerke R^2 katsayısı ile değerlendirilmiş ve bu değer 0.668 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, bağımsız değişkenlerin ileri evre hastalık durumunu açıklamada yüksek düzeyde katkı sunduğunu göstermektedir. Multivariate lojistik regresyon modeline göre, VAS skorundaki her 1 birim artış ileri evrede olma olasılığını yaklaşık 1.43 kat artırmaktadır (OR=1.43, %95 GA: 1.01–2.03; p=0.043). Benzer şekilde, B2M düzeyindeki her 1 birim artış ileri evrede olma olasılığını yaklaşık 5.10 kat artırmaktadır (OR=5.10, %95 GA: 1.07–24.29; p=0.041).

Buna karşılık yaş, cinsiyet, total IgE, eozinofil sayısı ve LDH düzeyi çok değişkenli modelde bağımsız belirleyici olarak saptanmamıştır (p>0.05). Modelin genel anlamlılığı değerlendirildiğinde, kurulan lojistik regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Likelihood ratio test, p<0.001).

Tablo 17: İleri Evre İçin Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	Univariate OR (95% CI)	p	Multivariate OR (95% CI)	p
Yaş	1,01 (0,97–1,05)	0,619	0.96 (0.89–1.03)	0.215
Cinsiyet (Erkek)	2,56 (0,72–9,14)	0,147	3.00 (0.40–22.31)	0.284
Total IgE	1,002 (1,000–1,003)	**0,008***	1.00 (0.99–1.00)	0.136
Eozinofil	140,06 (5,17–3797,83)	**0,003***	18.72 (0.05–7534.08)	0.338
VAS skoru	1,53 (1,24–1,89)	**<0,001***	1.43 (1.01–2.03)	**0.043***
LDH	1,02 (1,00–1,03)	**0,015***	1.01 (0.99–1.03)	0.546
ß-2 mikroglobulin	6,78 (2,43–18,92)	**<0,001***	5.10 (1.07–24.29)	**0.041***

5. TARTIŞMA

Mikozis fungoides kutanöz T hücreli lenfomalar içinde en sık görülen alt tiptir. Erkek cinsiyette daha sık görülür. Erkek/kadın oranı yaklaşık 1,6-2:1 civarıdır ve hastalar çoğu kez 5 veya 6. dekatta tanı alırlar. Klinikte meme üzeri, gluteal bölge gibi güneş görmeyen alanlarda kronik, tedaviye dirençli eritemli yama ve/veya plak şeklinde lezyonlarla prezente olurlar. Kesin tanı için histopatolojik ve immunhistokimyasal incelemelerin yanı sıra T hücre reseptör (TCR) gen yeniden düzenleme analizlerinden de yararlanılabilir. Hastalar tanı alınca TNMB evreleme sistemine göre deri, lenf nodu, visseral organ tutulumu ve kan tutulumu gibi parametreler değerlendirilerek evrelendirilir. Hastalık evresi erken evre (evre IA-IIA) ve ileri evre (evre IIB-IVB) olarak ikiye ayrılabilir. Hastaların evrelendirilmesi tedavi seçiminde ve takiplerde önem taşımaktadır. Erken evrelerde daha çok deriye yönelik tedavi yöntemleri öncelikle tercih edilirken, ileri evrelerde veya tedaviye dirençli erken evrelerde ise sistemik tedaviler deriye yönelik tedavilerle kombine veya tek başına kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda çalışmalarda TNMB evrelemesinin hastanın prognozunu öngörmede en önemli faktörlerden biri olduğu da gösterilmiştir. Evre dışında yaş, cinsiyet, artmış serum LDH düzeyleri, artmış B2M düzeyi, periferik kan eozinofilisi, histopatolojide folikülotropizm varlığı ve büyük hücre transformasyonu gibi durumların da prognostik faktör olarak olarak gösterildiği çalışmalar vardır (1,4–6,36,62). Biz çalışmamızda MF hastalarının evrelere göre total IgE, kaşıntı şiddeti ve periferik kan eozinofil sayısının prognostik öneminin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Kutanöz T hücreli lenfoma grubundan olan MF'in genel olarak erkek cinsiyette sıklığının kadınlara göre hafif bir üstünlük gösterdiği bilinmektedir. Hastalar ileri yaş grubundadırlar ve ortalama 55-60 yaş civarı tanı alırlar (1). Literatüre bakıldığında, Lim ve arkadaşlarının (2019) 246 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında, hastaların cinsiyet dağılımının %63'ünün erkek, %37'sinin kadın olduğu ve erkek/kadın oranının 1,7:1 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı ise 49 yıl olarak bulunmuştur (71). Kim ve arkadaşlarının (2003) 525 hastanın uzun dönem sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında hastalarının %63'ünün erkek, %37'sinin kadın olduğu görülmüş ve erkek/kadın oranı 1,7:1 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada hastaların yaş dağılımı 12-88 yıl arası değişmekte olup ortalama yaş 57 yıl olarak hesaplanmıştır (3). Ülkemizden Kazan ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yayınlanan çalışmada farklı merkezlerden toplam 728 MF hastasının demografik özelliklerinde hastaların %54,4'ünün erkek, %45,6'sının kadın olduğu ve erkek/kadın oranının 1,1:1 olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması ise 52.69±11.34 yıl olarak hesaplanmıştır (72). Çin'de Luo ve arkadaşları tarafından yapılan 93 hastanın değerlendirildiği tek merkezli retrospektif çalışmada ise hastaların %48,4'ünün erkek, %51,6'sının kadın olduğu görülmüş ve kadın/erkek oranı 1,1:1 olarak hesaplanmıştır (73). Bizim çalışmamızda ise toplam 101 hasta bulunmaktadır. Hastaların %46,5'inin erkek, %53,5'inin ise kadın olduğu görülmüştür ve kadın/erkek oranının 1,1:1 olduğu saptanmıştır. Bu sonucun literatür genelinden farklı ancak Luo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde olduğu, kadın hastaların sayısının erkek hastalara göre sayıca daha fazla olduğu görülmektedir. Oransal olarak belirgin bir fark olmamasına rağmen literatürün genelinden farklı olarak kadın hasta sayısının erkeklerden daha fazla olmasının sebebinin, kadın hastaların ülkemizde sağlık hizmetlerine başvurusunun ve takip uyumunun daha yüksek olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hasta sayımızın sınırlı sayıda olması da bu minimal farka sebebiyet vermiş olabilir. Hastalarımızın yaş dağılımı 23 ila 91 yıl arasında değişmekte olup medyan yaş ise 57 yıl olarak hesaplanmıştır. Tanı anındaki yaş değeri ise 8 ile 80 arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 51.84±15.5 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu bulguların güncel literatür verilerine benzer ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

MF'te hastalar genellikle erken evrelerde tanı alırlar ve oransal olarak erken evrede olan hasta sayısının daha fazla olduğu görülmektedir. Evre dağılımlarına bakıldığında, Lim ve arkadaşlarının yaptığı 246 hastayı içeren çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun %92,8 oranı ile erken evrede, %7,2'sinin ise ileri evrede olduğu bildirilmiştir (71). Ülkemizden Kazan ve arkadaşlarının çalışmasında 728 hastanın %96,2'si erken evrede bulunmuştur. Tüm hastaların %65,1'ini evre IA oluşturmaktadır (72). Talpur ve arkadaşlarının 2012'de yayınladığı daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip olan 1263 hastayı içeren çalışmaya bakacak olursak hastaların %71,5'inin erken evrede, %28,5'inin ileri evrede olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatüre benzer şekilde olup hastalarımızın büyük çoğunluğunu erken

evredeki hastalar oluşturmaktadır. 101 hastanın %88,1'i erken evrede, %11,9'u ileri evrededir. Hastaların %75'ini evre IA oluşturmaktadır. MF'in klinik olarak yavaş progresyon gösteren bir hastalık olması nedeni ile bizim erken evrede daha çok hasta görmemiz beklenen bir durumdur**.** Ayrıca ülkemizde dermatoloji hekimine ulaşımın kolay olmasının ve hekimlerin bilgi düzeyinin de hastaların erken evrelerde tanı almasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

WHO-EORTC'nin yaptığı sınıflamaya göre klasik MF en sık görülen alt tiptir. MF varyantları ve diğer klinikopatolojik alt tipler ise daha az oranda görülür (8). Çin'de Luo ve arkadaşlarının çalışmasında, MF varyantları açısından değerlendirildiğinde hastalarda en sık %81,7 oranı ile klasik MF'in görüldüğü ve ikinci sırada ise %10,8 oranı ile hipopigmente MF'in olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada klinik evre dağılımına bakacak olursak hastaların %55,9 oranı ile plak evreden, %25,8 oranı ile yama evreden oluştuğu görülmektedir (73). Ülkemizden Kazan ve arkadaşlarının çalışmasında MF klinik varyantlarına bakıldığında %93.1 oranı ile en sık klasik MF, ikinci sırada ise %2,19 oranı ile folikülotropik MF'in görüldüğü saptanmıştır (72). Sidiropoulou ve arkadaşlarının 636 hastadan oluşan çalışmasında, MF varyantlarına bakıldığında %68,5 oranı ile en sık klasik MF'in görüldüğü, %17 oranı ile folikülotropik MF'in ikinci sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (74). Miyashiro ve arkadaşlarının çalışmasında uzun dönem takip ettikleri 673 MF hastasının klinik evrelerine bakıldığında %41,8 oranı ile en sık klasik MF'in görüldüğü, %14,1 oranıyla eritrodermik MF, %10,8 oranı ile hipopigmente MF ve yine %10,8 oranıyla poikilodermik MF varyantlarının daha az oranda görüldüğünü saptamışlardır(75). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastalarımızda en sık %81,2 oranı ile klasik MF görülmektedir, ikinci sırada ise %7,9 oranı ile folikülotropik MF varyantı yer almaktadır. Klinik evre dağılımına bakacak olursak hastaların %50,5 oranı ile yama evrede, %47,5 oranı ile plak evrede, %2'sinin tümör evrede olduğu görülmüştür. Bu bulgular genel literatürle uyumludur.

Literatürde MF'te sağkalım ve prognostik faktörleri araştıran, uzun dönem sonuçlarının incelendiği çalışmalara bakıldığında, sağkalım ve prognoz ile hastalık evresi arasındaki ilişkinin iyi tanımlandığı pek çok çalışma görülmektedir. Van Doorn ve arkadaşlarının (2000) yapmış olduğu çok merkezli retrospektif kohort çalışmasına göre ileri evre hasta grubunda sağkalımın erken evrelere göre daha düşük oranda

olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan çok değişkenli analize göre ekstrakutanöz hastalık varlığı, deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı, foliküler musinozis varlığı ve başlangıç tedavisine yanıtın hastalık progresyonu ve mortalite ile bağımsız ilişkili faktörler olduğu saptanmıştır. Ayrıca tanı anında evre ne kadar yüksekse hastalık progresyonuna kadar geçen sürenin o kadar kısa olduğu saptanmıştır ve MF ilişkili ölümlerin genellikle ileri evre grubunda olan hastaların bir kısmında görüldüğünü de belirtmişlerdir (76). Chen ve arkadaşları (2023) tarafından yayınlanan retrospektif kohort çalışmasında, hastaların 12 yıllık takip verileri incelenmiş ve hastalık evresi arttıkça sağkalım oranlarının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ileri evreye ek olarak, 60 yaş üzeri olmak, artmış LDH düzeyi ve büyük hücre transformasyonu da kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır (77). Suh ve arkadaşları tarafından (2022) 223 hastayı içeren ve 29 yıllık uzun dönem sonuçlarının değerlendiği retrospektif kohort çalışmasında erken evre hastaların sağkalım oranlarının ileri evreye göre yüksek olduğu ve hastalık evresinin prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir (78). Benzer şekilde Kim ve arkadaşları (2003) yaş, T evresi ve ekstrakutanöz hastalık varlığını bağımsız prognostik faktörler olarak bildirmiştir (3). Agar ve arkadaşlarının (2010) geniş hasta popülasyonunda yaptığı kohort çalışmasında ileri T evresi, artmış LDH düzeyi, folikülotropik MF varyantı ve periferik kanda tümör klonu varlığının (B0b) bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır (64). Scarisbrick ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları Kutanöz Lenfoma Uluslararası Konsorsiyum (CLIC) çalışmasında ileri evre hasta grubunda sağkalım üzerinde hastalık evresinin belirleyici olduğu, ayrıca evre IV hastalık, 60 yaş üzeri olmak, büyük hücre transformasyonu varlığı ve artmış LDH düzeyinin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda da hastalık evresi ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde, ileri evrede sağkalım oranının erken evrelere göre belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Sağkalım üzerine evre, VAS skoru, total IgE ve periferik kan eozinofili düzeylerinin etkisi Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde çok değişkenli analizde yalnızca hastalık evresinin bağımsız prognostik etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, literatürle uyumlu olarak MF'li hastalarda hastalık evresinin prognozu belirleyen en önemli ve esas faktör olduğunu desteklemektedir. Ayrıca total IgE ve eozinofil düzeylerinin tek değişkenli Cox analizinde anlamlı olup, çok değişkenli Cox analizinde anlamlı etkisinin olmaması

düşünüldüğünde sağkalım üzerindeki etkilerinin büyük ölçüde hastalık evresi ile ilişkili olabileceğini ve bu değişkenlerin bağımsız prognostik etkilerinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

Kutanöz T hücreli lenfomalarda evre progrese oldukça sitokin profilinin Th-1 yönünden Th-2'ye değiştiği gösterilmiştir. Bu durum MF hastalarında sık görülen periferik kan eozinofilini ve artmış total IgE düzeylerini açıklar niteliktedir. Th-2 sitokini olan IL-5 artışı eozinofili gelişmesinin temel sebebidir. Yapılan bir çalışmada malign T hücrelerinde STAT3 yolağının sürekli aktif kaldığı ve bunun sonucunda tümör hücre yükünün büyüklüğüyle doğru orantılı olarak spontan IL-5 üretiminin sürekli devam ettiği gösterilmiştir. Yine Th-2 kaynaklı IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler antikor oluşumunu uyararak antitümöral yanıt olan hücresel bağışıklığın yerine humoral bağışıklık yanıtının desteklenmesine neden olmaktadır. Ayrıca IL4/IL-13 artışının sonucunda IgE değerleri de yükselmektedir (79–81).

Son yıllarda, MF hastalarında görülebilen periferik kan eozinofilisi ve total IgE yüksekliğinin sağkalım veya prognoz üzerinde etkisinin olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır. Literatüre bakıldığında, Tancrede-Bohin ve arkadaşlarının (2004) yaptığı retrospektif kohort çalışmasında tanı anında periferik kan eozinofilisi olan hastaların sağkalımının daha kısa olduğu ve çok değişkenli analiz sonucuna göre bağımsız kötü prognostik etkili olduğu saptanmıştır (82). Zampella ve arkadaşları (2013) periferik kan eozinofilisi varlığının ırktan bağımsız olarak hastalarda daha ileri evrede olmayı öngördüğünü göstermişlerdir. Aynı çalışmada eozinofilisi olan hastalarda tedaviye direncin olduğu ve daha çok sayıda ajan kullanmak gerektiği de vurgulanmıştır. Bu sonuçlar eozinofili varlığının kötü prognotik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (83). Awatef ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada 72 kutanöz T hücreli lenfoma hastasının %19,4'ünde periferik kan eozinofilisi olduğu saptanmış olup, periferik kan eozinofilisinin ileri evre hastalık ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilen artmış LDH ve B2M düzeyleri ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca periferik kan eozinofilisi olan hastaların 4'ünde (%28,5) hastalığa bağlı ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde çalışmada periferik kan eozinofilisinin kötü prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Ancak çalışma sağkalım analizleri veya çok değişkenli regresyon analizleri içermemektedir. Bu durum periferik kan eozinofilisinin bağımsız prognostik etkisi hakkında yorum

yapmayı zorlaştırmaktadır (84). Vonderheid ve arkadaşlarının (2020) 728 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, MF hastalarında total IgE ve eozinofil sayılarının ileri evre hastalığı olanlarda erken evredekilere kıyasla daha yüksek olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Total IgE ve eozinofil düzeylerinin yükselmesine hastalık evresinin etkisi dışında atopi varlığının da katkıda bulunduğunu ve bu durumun Th-2 fenotipte neoplastik T hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada total IgE ve eozinofil sayısının sağkalım üzerinde bağımsız bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (85). Ülkemizden Bahalı ve arkadaşlarının (2020) MF'te prognostik faktörleri araştırdıkları retrospektif çalışmadan elde edilen bulgulara göre total IgE düzeyinin ileri hastalık evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastalık evresi ile B2M, LDH ve total IgE düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (4). Jung ve arkadaşlarının (2024) çalışmasına göre periferik kan eozinofilisinin veya doku eozinofil infiltrasyonu varlığının ileri evre ile ilişkili olduğu, sağkalımı düşürdüğü ve tek değişkenli analizde kötü prognostik faktör olabileceği saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada çok değişkenli analizde yalnızca doku eozinofili varlığının bağımsız etkili olduğu, periferik kan eozinofil düzeyinin hastalık progresyonu ile ilişkili olmakla birlikte bağımsız prognostik etki göstermediği bildirilmiştir (86). Porkert ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerin MF prognozunda etkisi araştırılmış ve periferik kan eozinofilisi olan hastaların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu, ayrıca tek değişkenli Cox regresyon analizlerine göre daha kötü prognozlu olduğu saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda ileri evrede total IgE değeri erken evreye göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Yüksek total IgE ve eozinofil düzeylerine sahip hastalarda sağkalım süresinin normal olan gruba göre daha kısa olduğu, ancak yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucuna göre bu etkinin bağımsız olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca Total IgE'nin ileri evreyi ayırt edici gücü ROC analizi ile test edilmiş % 83.1 özgüllük ve % 91.7 duyarlılık ile total IgE için 226 değerinin eşik değer olduğu saptanmıştır. Buna karşın eozinofil sayısının ileri evreyi ayırt edici gücü düşük olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak total IgE ve eozinofili değerlerinin hastalık evresinin bir yansıması olarak yükseldiğini, ayrıca ileri evrelerde Th-2 dominant tümör mikroçevresinin bu duruma katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde total IgE ile ileri evre

arasındaki ilişki gösterilmiş olmakla birlikte, ileri evreyi öngörmede kullanılabilecek kesin bir cut off değerine rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız ile bu alanda literatüre katkı sağlamaktayız; ancak hasta sayısının azlığının sebep olduğu kısıtlılığın göz önünde bulundurulması gerektiğini ve daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmekteyiz. Sonuç olarak çalışmamızda total IgE ve eozinofil değerlerinin sağkalım üzerinde bağımsız prognostik etkilerinin olmadığını saptadık. Literatürde total IgE ve periferik kan eozinofilinin prognoz üzerindeki etkisi konusunda farklı görüşler bildirildiğini, sağkalım analizi içeren çalışma sayısının azlığını ve bu konuda fikir birliği sağlanabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu bildirmekteyiz.

Mikozis fungoideste ve Sezary sendromunda kaşıntı sık görülen bir semptomdur, standart tedavilere dirençlidir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (88,89). Green ve arkadaşlarının (1981) yapmış olduğu çalışmada hastalar kaşıntı olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve çok değişkenli regresyon analizinde kaşıntı varlığının bağımsız prognostik etkisinin olmadığı saptanmıştır (90). Vij ve arkadaşlarının (2012) çalışmasına göre kaşıntının şiddeti ile ileri evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İleri evrelerde kaşıntının daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Erken evre hastaların ortalama VAS skoru 3.4 iken, ileri evre hastalarınki 6.6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada VAS skoru subjektif olarak değerlendirilen sayısal veri olduğu için, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini tam olarak yansıtamadığına vurgu yapılmış olup, kaşıntı şiddeti ile hastalık prognozu arasındaki ilişki değerlendirilememiştir (7). Nicolaou ve arkadaşlarının (2017) çalışmasında tek değişkenli analize göre ileri evre, büyük hücre transformasyonu varlığı, şiddetli kaşıntı ve plak lezyon varlığının önemli prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir. Bu faktörlerin hem sağkalımı azalttığı hem de hastalık ilerleme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde çok değişkenli analizde yalnızca TNMB evrelemesinin önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır. (91). Ülkemizden Mendi ve arkadaşlarının (2025) erken evre MF hastalarında uzun dönem sonuçlarını yayınladıkları çalışmada, yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda ileri evreye progresyon için tanı anında 60 yaş üzerinde olmak, evre IIA, kaşıntı varlığı, yüksek LDH düzeyi, kutanöz lenfoma uluslararası prognostik indeks (CLIPI) skoruna göre yüksek riskli olmak,

histopatolojide folikülotropizm varlığı ve psoralen ultraviyole A+İnterferon (PUVA+INF) tedavisi almış olmanın kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Ancak sonrasında yapılan çok değişkenli analizde sadece LDH ve ilk tedaviye alınan yanıtın ileri evreye progresyonda bağımsız prognostik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın analizlerinde hastalar kaşıntı var ve kaşıntı yok şeklinde sınıflandırılmış ve bu iki sınıf arasındaki fark karşılaştırılmıştır; bizim çalışmamızda kullanılan şiddet skorlama sistemine benzer herhangi bir sistem kullanılmamıştır (92). Terhorst-Molawi ve arkadaşlarının çalışmasında (2022) kaşıntısı olan MF hastalarının modifiye şiddet ağırlıklı değerlendirme aracı (mSWAT) hastalık şiddet skorlarının kaşıntısı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (93). Solak ve arkadaşları (2024) benzer şekilde kaşıntısı olan MF hastalarında hastalık şiddet skorunu anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptamışlar ve kaşıntısı olan hasta grubunda dermatolojik yaşam kalitesi indeksi (DLQI) skorunun kaşıntısı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak aynı çalışmada kaşıntısı olan MF hastalarında C-reaktif protein (CRP) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) gibi sistemik inflamasyon göstergesi olan belirteçlerin, kaşıntısı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (94). Bizim çalışmamızda kaşıntı VAS skorlamasına göre değerlendirilmiş ve hastalar alt gruplara ayrılmıştır. Analizler bu gruplar arasında yapılıp istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. VAS kaşıntı skoru ileri evre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmuştur. VAS skorundaki her bir birimlik artışın ileri evrede olma olasılığını 1.43 kat artırdığı görülmüştür. Ayrıca VAS skorunun ileri evreyi iyi düzeyde ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır. ROC analizi sonucunda, VAS skoru için 3.5 değeri %83.3 duyarlılık ve %80.9 özgüllük ile en uygun eşik değer olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte VAS skoru arttıkça ortalama sağkalım süresinin azalma eğiliminde olduğu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır. Gruplardaki olgu sayılarının azlığının buna neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Cox regresyon analizine göre kaşıntı şiddetinin hastalık prognozunda etkisinin olmadığı saptanmıştır. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, kaşıntının hastalık şiddetini yansıtan bir semptom olup, hastaların günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini ancak bağımsız prognostik etkisinin olmadığını, bu ilişkinin daha net

anlaşılabilmesi için daha geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca diğer çalışmalarda ileri evreyi öngörmede kullanılabilecek standart bir cut off değerine rastlanmamış olup çalışmamızda ROC analizi sonucu elde edilen VAS cut off değeri ile literatürde sınırlı olan bu alana katkıda bulunmaktayız.

Literatürde LDH ve B2M'in hastalık evresi ile ilişkisini gösteren ve prognoz üzerinde etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Scarisbrick ve arkadaşlarının (2015) 1275 hastayı içeren araştırmasında ileri evre MF hastalarında artmış LDH düzeylerinin bağımsız prognostik etkisinin olduğu saptanmıştır (37). Ülkemizden Bahalı ve arkadaşları çalışmalarında B2M'in hastalık evresi ile korele olduğunu ve kötü prognostik faktörlerden biri olabileceğini bildirmişlerdir (4) . Talpur ve arkadaşları (2012) yaptıkları çalışma sonucunda LDH ve B2M'i prognostik faktör olarak tanımlamıştır (6). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde LDH ve B2M düzeylerinin hastalık evresi ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak B2M düzeyindeki her bir birim artışın ileri evrede olma olasılığını yaklaşık 5.10 kat artırdığı görülmüş ve B2M'in ileri evreyi ayırt edici güce sahip olduğu saptanmıştır ve en uygun eşik değeri %83.1 özgüllük, %91,7 duyarlılık ile 2,69 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca B2M'in ROC analizi sonuçlarında elde edilen bulgulara göre hastalık evresinin belirlenmesinde klinik açıdan anlamlı ve kullanılabilir bir parametre olduğunu ve ileri evreyi öngörmede potansiyel belirteç olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte bağımsız prognostik etkiden bahsedebilmek için daha geniş hasta sayılı ve sağkalım analizlerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Scarisbrick ve arkadaşlarının (2025) PROCLIPI çalışmasından gelen verilerle yayınladıkları yayında ileri evre hastalarda yeni bir prognostik modelin hastaların riskini sınıflandırmada daha iyi olacağı gösterilmiştir. Prognoz üzerinde hastalık evresinin en önemli faktör olmasının yanında tek başına yeterli olmadığını bildirmişlerdir. Tanı anında nodal tutulum (N3), 60 yaş üzeri olmak, büyük hücre transformasyonu ve artmış LDH düzeyi parametrelerinden oluşan yeni bir prognostik indeks model geliştirilmiştir. Hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmış ve her bir grubun sağkalım oranlarına bakılmış, yüksek riskli grupta oranın daha düşük olduğu saptanmıştır (95).

Çalışmamız sonucunda eozinofili, total IgE ve kaşıntının tek başına bağımsız prognostik etkisi olmadığı sonucu çıksa da bu durumun çalışmamızın retrospektif

modelde olması ve hasta sayımızın sınırlı olması nedeniyle olabileceğini, bu değerlerin ileri evre hastalarda görülmesinin anlamlı olması sonucunu da göz önünde bulundurarak, yeni geliştirilecek prognostik modellerde potansiyel parametrelerden olabileceklerini düşünmekteyiz. Ancak bu hipotezin doğrulanabilmesi için çok merkezli, prospektif modelde, uzun takip süreleri sonucunda elde edilen verilerle yapılan analizlere ihtiyaç olup, hipotezin tekrar değerlendirilmesi uygun gözükmektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ileri evre hasta grubunda total IgE, VAS kaşıntı skoru ve B2M değerlerinin yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p:0.001) saptanmıştır. Ek olarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucuna göre ileri evre ile anlamlı ilişkili olabilecekleri ve ileri evreyi öngörebilecekleri saptanmıştır. Bu ilişki çok değişkenli analizde incelendiğinde yalnızca VAS skoru ve B2M'inin bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Eozinofil ve LDH değerlerinin ileri evrede yükseldiği ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş olup değişken dağılımının heterojen olması ve hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu sonuca ulaşmış olabileceğimizi düşünmekteyiz. Çalışmamızda sağkalım üzerine yapılan analizlere göre total IgE değeri yüksek olan grubun, eozinofil sayısı yüksek olan grubun ve ileri evre olan hasta grubunun sağkalım süresinin daha kısa olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı oldukları saptanmıştır. VAS grupları arasında ise hastalarda sağkalımlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cox regresyon analizi ile sağkalım üzerinde etkili olan faktörler değerlendirildiğinde tek değişkenli modelde IgE, eozinofil ve evrenin anlamlı olduğu ancak çok değişkenli Cox regresyon analiz sonuçlarına göre yalnızca ileri evrenin prognoz üzerindeki etkisinin bağımsız olduğu saptanmıştır. Bu bulgular Total IgE ve eozinofilin sağkalım üzerindeki etkilerinin hastalık evresi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. VAS skorunun da evre ile ilişkili olduğunu, hastalık şiddetini yansıttığını ancak sağkalımı veya prognozu belirlemede tek başına bağımsız etkisinin olmadığı saptanmıştır. VAS skorunun subjektif bir değerlendirme aracı olması, örneklemin küçük olması gibi faktörlerin prognostik analiz test sonuçlarını yorumlarken dikkate alınması gerektiğini vurgulamak isteriz.

Sonuç olarak çalışmamızda evrelere göre total IgE, VAS skoru ve eozinofili değerlerinin prognostik öneminin olup olmadığını değerlendirdik. Sağkalımı ve

prognozu belirleyen esas faktörün hastalık evresi olduğunu saptadık. Total IgE, VAS skoru ve periferik kan eozinofil sayısının hastalık evresi ile ilişkili olduğunu ancak tek başına bağımsız prognostik faktörler olmadıklarını saptadık. Bu durum parametrelerin hastalık yükünü ve inflamasyon yoğunluğunu yansıtan belirteçler olduğunu düşündürmektedir. Ancak olgu sayımızın azlığından dolayı istatistiksel sapma veya olası yanlılık (bias) olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kesin bilgiler için daha fazla sayıda çalışma yapmak gerektiğini vurgulamaktayız. Ek olarak başvuru anında kolayca değerlendirilebilecek bu parametrelerin klinik pratikte hastalık yükü hakkında fikir sahibi olunmasına katkı sağlayarak klinisyenin işini kolaylaştıracağını düşünmekteyiz. İleri evreyi öngörmede hesapladığımız VAS skoru ve total IgE cut off değerleri ile literatüre bu alanda katkı sağladığımızı belirtmekteyiz.

Çalışmamızın tek merkezli olması, hasta sayısının kısıtlı ve ileri evre hasta oranının az olması, yüksek total IgE, yüksek eozinofil ve VAS skoru alt gruplarındaki olgu sayılarının azlığı, hastaların laboratuvar değerlerinin bazılarının başvuru anında bazı hastaların ise tedavi altındayken kayıt edilmesi, çalışma modelinin retrospektif tasarımda olması temel kısıtlılıklarımızı oluşturmaktadır. Ayrıca sağkalım analizlerinde olay sayısının düşük olması nedeniyle ölüm ve klinik ve/veya patolojik progresyonun beraber değerlendirilmesi sonuçların yorumlanmasını kısıtlayabilir. Bu nedenlerle elde edilen sonuçların, daha geniş hasta sayılı prospektif tasarımlı çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalarımızın cinsiyet, yaş, evre ve MF varyantları dağılımı gibi demografik özelliklerinin genel olarak literatürle uyumlu olup çalışmamızı benzer hasta popülasyonunda yaptığımızı belirtmekteyiz.
2. Hastalık evresinin prognozda en önemli faktör olduğunu, ileri evre hasta grubunda sağkalım oranlarının düştüğünü ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde prognoz üzerinde evrenin etkisinin bağımsız olduğunu bildirmekteyiz. Literatürde kesinleşmiş bu prognostik faktörün çalışmamız tarafından da doğrulandığını açıkça ifade etmekteyiz.
3. Total IgE düzeyi yüksek olan hasta grubunda sağkalım oranlarının daha düşük olduğunu, ileri evre ile yüksek total IgE oranlarının anlamlı ilişkili olduğunu ancak prognoz üzerindeki etkisinin bağımsız olmadığını saptadık. Ayrıca total IgE ileri evreyi öngörmede iyi düzeyde ayırt edici olup, klinikte kullanılabilecek uygun eşik değer 226 olarak hesaplanmıştır.
4. Periferik kan eozinofilisi yüksek olan hasta grubunda sağkalım oranlarının daha düşük olduğu, evre arttıkça eozinofil düzeyinin arttığını ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve prognoz üzerindeki etkisinin bağımsız olmadığını saptadık. Eozinofilisi olan hasta oranı oldukça az olup istatistiksel analiz sonuçlarında biasa sebebiyet vermiş olabileceğinden bu sonuçları dikkatli yorumlamak gerektiğini belirtmekteyiz.
5. Kaşıntı MF'te sık görülen bir semptom olup çalışmamızda kaşıntı şiddeti ileri evre ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. Bu durum tanı anında hastayı değerlendirirken hastalık şiddetini ve tümör yükünü yansıtan önemli bir semptom olarak düşünülebileceğini gösterir niteliktedir. İleri evre ile arasında ilişki vardır ancak VAS skoru sağkalımı etkilememektedir. Yapılan analizlerde VAS gruplarına göre ayrılan hasta sayısının az olması nedeniyle çıkan sonuç ve prognostik yorumun dikkatli yapılması ve daha geniş hasta serilerinde hipotezin doğruluğunun tekrar test edilmesi gerekmektedir. Ayrıca VAS skorunun subjektif bir değerlendirme olduğu hastanın kişisel faktörlerinden etkilendiği de unutulmamalıdır. Ek olarak VAS skoru ileri evreyi öngörmede iyi düzeyde ayırt edici olup, klinikte kullanılabilecek uygun eşik değer 3,5 olarak hesaplanmıştır.

6. Tanı anında VAS skoru ve B2M değeri yüksekliği ileri evrenin habercisidir. Her ikisinin de hem tek değişkenli hem çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkması bu önemli sonuca ulaştırmaktadır. VAS skorundaki her 1 birimlik artış ileri evre 1.4 kat, B2M düzeyindeki her 1 birimlik artış ise ileri evrede olma olasılığını 5.10 kat arttırmaktadır.
7. Çalışmamızda hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir. Ayrıca tek merkezli olup hasta sayısı prognoz hakkında kesin sonuçlara ulaşmak için oldukça kısıtlıdır. İstatistiksel analizlerin progresyonsuz sağkalım analizi üzerinden yapılması, sonuçları yorumlarken önemli bir kısıtlılık oluşturabilmekle birlikte, literatürdeki pek çok çalışmada olmayan çok değişkenli Cox regresyon analizleriyle incelemeler yapmamız, ROC analizi sonucunda elde edilen total IgE, VAS skorunda anlamlı ve pratikte kullanılabilecek eşik değerlerin elde edilmiş olması çalışmamızın farklı yönlerini oluşturmaktadır.
8. Tüm bunlara rağmen total IgE, eozinofil ve kaşıntı şiddetiyle ilgili önemli sonuçlar elde ettiğimizi, gelecekte prognostik indekslerde yer alabilecek potansiyel parametreler olabileceklerini ancak daha çok sayıda çalışma ile bu görüşümüzün desteklenmesine ihtiyaç olduğu bildirmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005 May 15;105(10):3768–85. doi:10.1182/blood-2004-09-3502 PubMed PMID: 15692063.
2. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle MF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. Cancer. 2003 Nov 15;98(10):2282–90. doi:10.1002/CNCR.11780 PubMed PMID: 14601100.
3. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003 Jul 1;139(7):857–66. doi:10.1001/ARCHDERM.139.7.857 PubMed PMID: 12873880.
4. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(5):796–9. doi:10.5114/ADA.2020.100491 PubMed PMID: 33240023.
5. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016 Jan 1;91(1):151–65. doi:10.1002/AJH.24233 PubMed PMID: 26607183.
6. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. Clin Cancer Res. 2012 Sep 15;18(18):5051–60. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0604 PubMed PMID: 22850569.
7. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. Int J Dermatol. 2012 Aug;51(8):930–4. doi:10.1111/J.1365-4632.2011.05188.X PubMed PMID: 22788808.
8. Willemze R, Cerroni L, Kempf W. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703-1714. Blood. 2019 Sep 26;134(13):1112. doi:10.1182/BLOOD.2019002 852 PubMed PMID: 31558559.
9. Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update 2019. Hematol Oncol. 2019 Jun 1;37 Suppl 1(S1):43–7. doi:10.1002/HON.2584 PubMed PMID: 31187534.
10. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Feb 1;33(1):103–20. doi:10.1016/J.HOC.2018.09.001 PubMed PMID: 30497668.
11. Jonak C, Tittes J, Brunner PM, Guenova E. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Sep 1;19(9):1307–34. doi:10.1111/DDG.14610 PubMed PMID: 34541796.
12. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. JAMA Dermatol. 2013 Nov;149(11):1295–9. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2013.5526 PubMed PMID: 24005876.

13. Jung JM, Lim DJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Lee WJ. Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Systematic Review. JAMA Dermatol. 2021 Apr 1;157(4):431–8. doi:10.1001/JAMADERMATOL.2021.0083 PubMed PMID: 33656521.
14. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):205.e1-205.e16. doi:10.1016/J.JAAD.2013.07.049 PubMed PMID: 24438969.
15. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1978–88. doi:10.1056/NEJMRA032810 PubMed PMID: 15128898.
16. Expression of the CD1a molecule in B- and T-lymphoproliferative skin conditions - PubMed [Internet]. [cited 2026 Jan 11]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391853/
17. Saulite I, Cozzio A, Guenova E. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. healthbook TIMES Oncology Hematology. 2021;8(2):22–31. doi:10.36000/HBT.OH.2021.08.036
18. Netchiporouk E, Gantchev J, Tsang M, Thibault P, Watters AK, Hughes JDM, et al. Analysis of CTCL cell lines reveals important differences between mycosis fungoides/Sézary syndrome vs. HTLV-1+ leukemic cell lines. Oncotarget. 2017;8(56):95981–98. doi:10.18632/ ONCOTARGET. 21619 PubMed PMID: 29221181.
19. Jackow CM, Mc Ham JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol. 1996;107(3):373–6. doi:10.1111/1523-1747.EP12363352 PubMed PMID: 8751973.
20. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides J V., Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. Cancer. 2013 Feb 15;119(4):825–31. doi:10.1002/CNCR.27740 PubMed PMID: 22952039.
21. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. Eur J Cancer. 2003;39(4):511–6. doi:10.1016/S0959-8049(02)00773-6 PubMed PMID: 12751383.
22. Knobler R, Brunner PM, Jonak C. Recent advances in understanding and managing cutaneous T-cell lymphomas. F1000Res. 2020;9. doi:10.12688/F1000RESEARCH.21922.1/DOI PubMed PMID: 32419924.
23. Bobrowicz M, Fassnacht C, Ignatova D, Chang YT, DImitriou F, Guenova E. Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020 Oct 1;181(10):733–45. doi:10.1159/ 000509281 PubMed PMID: 32690848.
24. Park J, Yang J, Wenzel AT, Ramachandran A, Lee WJ, Daniels JC, et al. Genomic analysis of 220 CTCLs identifies a novel recurrent gain-of-function alteration in RLTPR (p.Q575E). Blood. 2017 Sep 21;130(12):1430. doi:10.1182/BLOOD-2017-02-768234 PubMed PMID: 28694326.
25. Ghazawi FM, Alghazawi N, Le M, Netchiporouk E, Glassman SJ, Sasseville D, et al. Environmental and Other Extrinsic Risk Factors Contributing to the Pathogenesis of Cutaneous T

Cell Lymphoma (CTCL). Front Oncol. 2019;9(APR). doi:10.3389/FONC.2019.00300 PubMed PMID: 31106143.

26. Blümel E, Munir Ahmad S, Nastasi C, Willerslev-Olsen A, Gluud M, Fredholm S, et al. Staphylococcus aureus alpha-toxin inhibits CD8+ T cell-mediated killing of cancer cells in cutaneous T-cell lymphoma. Oncoimmunology. 2020 Jan 1;9(1). doi:10.1080/2162402X .2020.1751561 PubMed PMID: 32363124.
27. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Br J Dermatol. 2008 Jul;159(1):105–12. doi:10.1111/J.1365-2133.2008.08612.X PubMed PMID: 18489588.
28. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational risk factors for mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. J Occup Environ Med. 2004 Mar;46(3):205–11. doi:10.1097/01.JOM.0000116819.01813.8C PubMed PMID: 15091282.
29. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood. 2010 Aug 5;116(5):767–71. doi:10.1182/BLOOD-2009-11-251926 PubMed PMID: 20484084.
30. Guenova E, Watanabe R, Teague JE, Desimone JA, Jiang Y, Dowlatshahi M, et al. TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2013 Jul 15;19(14):3755–63. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3488 PubMed PMID: 23785046.
31. Schwingshackl P, Obermoser G, Nguyen van A, Fritsch P, Sepp N, Romani N. Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):269–75. doi:10.2340/ 00015555-1220 PubMed PMID: 22678564.
32. Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. Front Oncol. 2023;13. doi:10.3389/FONC. 2023. 1141108 PubMed PMID: 37124514.
33. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. Clin Dermatol. 2019 May 1;37(3):255–67. doi:10.1016/J.CLINDERMATOL.2019.01.004 PubMed PMID: 31178107.
34. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-Pinton P, Alfonso Lombardo G, Rupoli S, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides. Cancer. 2012 Dec 1;118(23):5830–9. doi:10.1002/CNCR. 27627 PubMed PMID: 22674564.
35. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM, Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. The PROCLIPI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. Br J Dermatol. 2019;181(2):350–7. doi:10.1111/BJD.17258 PubMed PMID: 30267549.
36. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the

International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007 Sep 15;110(6):1713–22. doi:10.1182/BLOOD-2007-03-055749 PubMed PMID: 17540844.

37. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3766–73. doi:10.1200/JCO.2015.61.7142 PubMed PMID: 26438120.
38. Kamijo H, Sugaya M. Two distinct variants of mycosis fungoides (MF): Folliculotropic MF and erythrodermic MF. J Dermatol. 2019 Dec 1;46(12):1136–40. doi:10.1111/1346-8138.15114 PubMed PMID: 31625194.
39. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol. 2008 Jun;144(6):738–46. doi:10.1001/ARCHDERM.144.6.738 PubMed PMID: 18559762.
40. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L, Prag-Naveh H, Yanichkin N, Barzilai A, et al. New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug 1;75(2):347–55. doi:10.1016/J.JAAD.2016.03.009 PubMed PMID: 27245278.
41. Martínez-Escala ME, González BR, Guitart J. Mycosis Fungoides Variants. Surg Pathol Clin. 2014;7(2):169–89. doi:10.1016/J.PATH.2014.02.003 PubMed PMID: 26837197.
42. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. An Bras Dermatol. 2013 Nov;88(6):954. doi:10.1590/ABD1806-4841.20132336 PubMed PMID: 24474105.
43. Berg RV, Valente NYS, Fanelli C, Wu I, Pereira J, Zatz R, et al. Poikilodermatous Mycosis Fungoides: Comparative Study of Clinical, Histopathological and Immunohistochemical Features. Dermatology. 2020 Apr 1;236(2):117–22. doi:10.1159/000502027 PubMed PMID: 31550709.
44. Pankratov O, Gradova S, Tarasevich S, Pankratov V. Poikilodermatous mycosis fungoides: clinical and histopathological analysis of a case and literature review. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015;24(2):37–41. doi:10.15570/ACTAAPA.2015.10 PubMed PMID: 26086166.
45. Miyashiro D, Sanches JA. Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1). doi:10.1038/S41598-020-66040-7 PubMed PMID: 32555205.
46. De Masson A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Cavelier-Balloy B, Mouly F, Rybojad M, et al. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. J Am Acad Dermatol. 2014;71(5):926–34. doi:10.1016/J.JAAD.2014.06.033 PubMed PMID: 25044343.
47. Pavlovsky L, Mimouni D, Amitay-Laish I, Feinmesser M, David M, Hodak E. Hyperpigmented mycosis fungoides: an unusual variant of cutaneous T-cell lymphoma with a frequent CD8+ phenotype. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul;67(1):69–75. doi:10.1016/J.JAAD.2011.06.023 PubMed PMID: 21982059.

48. Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A, David M. Ichthyosiform mycosis fungoides: An atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2004;50(3):368–74. doi:10.1016/j.jaad.2003.10.003
49. Azizpour A, Ghanadan A, Nasimi M, Etesami I. Psoriasiform mycosis fungoides: A rare form of the disease with review of the literature. Dermatol Online J. 2017;23(9). doi:10.5070/D3239036493 PubMed PMID: 29469726.
50. Sun J, Liu K, Dang J, Xiong S, Pan H, Wang Y. Pigmented purpura dermatosis-like mycosis fungoides: four case reports and a review of published cases. Eur J Dermatol. 2023 Nov 1;33(6):635–41. doi:10.1684/EJD.2023.4574 PubMed PMID: 38465544.
51. Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2001;45(6):934–9. doi:10.1067/MJD.2001.117521 PubMed PMID: 11712043.
52. A B Ackerman, R C Miller, L Shapiro. Pustuler mycosis fungoides. Arch Dermatol. 1966;93(2):221–5.
53. Sang-Tae Kim 1 YSJHJSSHKYKKKSSJHPSWP. Clinicopathologic features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides palmaris et plantaris. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3):466–71.
54. Bunata K, Jahan-Tigh RR, Curry J, Duvic M. A verrucous presentation of mycosis fungoides. Dermatol Online J. 2014 Aug 17;20(8). doi:10.5070/D3208023526 PubMed PMID: 25148274.
55. Price NM FZH TE. Hyperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. Arch Dermatol. 1977;113(1):57–60. doi:10.1001/archderm.1977.01640010059009 PubMed PMID: 831623.
56. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005;53(6):1053–63. doi:10.1016/J.JAAD. 2005. 08.057 PubMed PMID: 16310068.
57. Bruce R Smoller MSGSWSJW. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17(6):1277–311. doi:10.1016/s0889-8588(03)00115-1.
58. Kazakov D V., Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Jul;18(4):397–415. doi:10.1111/J.1468-3083.2004.00937.X PubMed PMID: 15196152.
59. Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. Am J Dermatopathol. 2014;36(12):933–51. doi:10.1097/DAD. 0000000000000207 PubMed PMID: 25415138.
60. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2019 Sep 1;94(9):1027–41. doi:10.1002/AJH.25577 PubMed PMID: 31313347.
61. Hristov AC, Tejasvi T, A. Wilcox R. Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2021 Oct 1;96(10):1313–28. doi:10. 1002/AJH.26299 PubMed PMID: 34297414.

62. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020 May 1;18(5):522–36. doi:10.6004/JNCCN.2020.0022 PubMed PMID: 32380458.
63. Tehçi T, Durdu M. Differential Diagnosis of Mycosis Fungoides: A Review of Literature. Turkish Journal of Dermatology. 2025 Mar 18;19(1):19–26. doi:10.4274/tjd.galenos. 2024.49469
64. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4730–9. doi:10.1200/JCO.2009.27.7665 PubMed PMID: 20855822.
65. Scarisbrick JJ. The PROCLIPI international registry, an important tool to evaluate the prognosis of cutaneous T cell lymphomas. Presse Med. 2022 Mar 1;51(1). doi:10.1016/J.LPM.2022. 104123 PubMed PMID: 35490911.
66. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(13):2859–68. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.018
67. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):223.e1-223.e17. doi:10.1016/J.JAAD.2013. 08.033 PubMed PMID: 24438970.
68. Iqbal M, Reljic T, Ayala E, Sher T, Murthy H, Roy V, et al. Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Jan 1;26(1):76–82. doi:10.1016/J.BBMT. 2019. 08.019 PubMed PMID: 31494227.
69. Furue M, Ebata T, Ikoma A, Takeuchi S, Kataoka Y, Takamori K, et al. Verbalizing Extremes of the Visual Analogue Scale for Pruritus: A Consensus Statement. Acta Dermato Venereologica. 2013;93(2):214–5. doi:10.2340/00015555-1446
70. Reich A, Chatzigeorkidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. Acta Dermato Venereologica. 2017;97(6):759–60. doi:10.2340/00015555-2642
71. Lim HLJ, Tan EST, Tee SI, Ho ZY, Boey JJJ, Tan WP, et al. Epidemiology and prognostic factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome in a multi-ethnic Asian cohort: a 12-year review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019 Aug 1;33(8):1513–21. doi:10.1111/jdv.15526 PubMed PMID: 30801779.
72. Kazan D, Bayramgürler D, Şanli HE, Onsun N, Yazici S, Adişen E, et al. Evaluation of demographic and clinical characteristics of 728 patients with mycosis fungoides and their relationship with systemic comorbidities: multicenter, registry-based (MF-TR) study from Türkiye. Italian Journal of Dermatology and Venereology. 2024 Oct 1;159(5):484–8. doi:10.23736/S2784-8671.24.07792-2 PubMed PMID: 39093027.

73. Luo Y, Liu Z, Liu J, Liu Y, Zhang W, Zhang Y. Mycosis fungoides and variants of mycosis fungoides: A retrospective study of 93 patients in a Chinese population at a single center. Ann Dermatol. 2020;32(1):14–20. doi:10.5021/ad.2020.32.1.14
74. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinos L, Voudouri D, Komini E, Economidi A, et al. The different faces of mycosis fungoides: results of a single-center study. Int J Dermatol. 2020 Mar 29;59(3):314–20. doi:10.1111/ijd.14735
75. Miyashiro D, Sanches JA. Characteristics and outcomes of 727 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from a Brazilian cohort. Int J Dermatol. 2022 Apr 26;61(4):442–54. doi:10.1111/ijd.15865
76. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol. 2000 Apr 1;136(4):504–10. doi:10.1001/archderm.136.4.504
77. Chen Z, Lin Y, Qin Y, Qu H, Zhang Q, Li Y, et al. Prognostic Factors and Survival Outcomes Among Patients With Mycosis Fungoides in China. JAMA Dermatol. 2023 Oct 1;159(10):1059–67. doi:10.1001/jamadermatol.2023.2634
78. Suh KS, Jang MS, Jung JH, Kwon DI, Seong SH, Lee KH, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of 223 patients with mycosis fungoides at a single tertiary center in Korea: A 29-year review. J Am Acad Dermatol. 2022 Jun;86(6):1275–84. doi:10.1016/j. jaad.2021.06.860
79. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. Annu Rev Immunol. 1989 Apr;7(1):145–73. doi:10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
80. Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, Postma A, Hows J, van der Does-van den Berg A, et al. The Association of Eosinophilia with Lymphoblastic Leukaemia or Lymphoma: a Study of Seven Patients. Br J Haematol. 1980 Aug 12;45(4):523–34. doi:10.1111/j.1365-2141.1980. tb07174.x
81. Nielsen M, Nissen MH, Gerwien J, Zocca MB, Rasmussen HM, Nakajima K, et al. Spontaneous interleukin-5 production in cutaneous T-cell lymphoma lines is mediated by constitutively activated Stat3. Blood. 2002 Feb 1;99(3):973–7. doi:10.1182/blood.V99.3.973
82. Tancrède-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, Dupuy A, Rivet J, Rybojad M, et al. Prognostic Value of Blood Eosinophilia in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. Arch Dermatol. 2004 Sep 1;140(9):1057–61. doi:10.1001/archderm.140.9.1057
83. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: A retrospective study with a focus on eosinophilia. J Am Acad Dermatol. 2013 Jun;68(6):967–71. doi:10.1016/ j.jaad.2012.11.021
84. Awatef K, Mariame M, Zahra MF. Blood eosinophilia: a poor prognostic factor for primary cutaneous T cell lymphomas? A cohort of 72 cases. Our Dermatology Online. 2016 Apr 1;7(2):131–5. doi:10.7241/ourd.20162.37
85. Vonderheid EC, Hamilton RG, Kadin ME. Mycosis Fungoides and Its Relationship to Atopy, Serum Total IgE, and Eosinophil Counts. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Apr;21(4):279-288.e7. doi:10.1016/j.clml.2020.11.007

86. Jung JM, Cho HS, Moon IJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Prognostic implications of blood eosinophilia and tissue eosinophil infiltration in mycosis fungoides: a retrospective cohort study. Arch Dermatol Res. 2024 May 19;316(5):183–183. doi:10.1007/s00403-024-02909-1
87. Porkert S, Griss J, Hudelist-Venz M, Steiner I, Valencak J, Weninger W, et al. Evaluation of mortality, prognostic parameters, and treatment efficacy in mycosis fungoides. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2024 Apr 5;22(4):532–50. doi:10.1111/d dg.15331
88. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. British Journal of Dermatology. 2009 Apr;160(4):815–22. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08992.x
89. Hu M, Scheffel J, Elieh-Ali-Komi D, Maurer M, Hawro T, Metz M. An update on mechanisms of pruritus and their potential treatment in primary cutaneous T-cell lymphoma. Clin Exp Med. 2023 Aug 9;23(8):4177–97. doi:10.1007/s10238-023-01141-x
90. Green SB, Byar DP, Lamberg SI. Prognostic variables in mycosis fungoides. Cancer. 1981 Jun 1;47(11):2671–7. doi:10.1002/1097-0142(19810601)47:11<2671::AID-CNCR2820471125>3.0.CO;2-X
91. Nikolaou V, Papadavid E, Patsatsi A, Siakantaris M, Economidi A, Marinos L, et al. Prognostic indicators for mycosis fungoides in a Greek population. British Journal of Dermatology. 2017 May;176(5):1321–30. doi:10.1111/bjd.15000
92. Mendi BI, Yıldızhan IK, Şanlı H. Clinical Characteristics, Management and Long-Term Outcomes of 180 Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides at a Tertiary Centre—A 34-Year Retrospective Study. Australasian Journal of Dermatology. 2025 May 12;66(3):126–39. doi:10.1111/ajd.14449
93. Terhorst-Molawi D, Lohse K, Ginter K, Puhl V, Metz M, Hu M, et al. Mast cells and tryptase are linked to itch and disease severity in mycosis fungoides: Results of a pilot study. Front Immunol. 2022 Aug 10;13. doi:10.3389/fimmu.2022.930979
94. Solak B, Kara RÖ. Systemic inflammation and its relationship with pruritus in early-stage mycosis fungoides. J Cell Mol Med. 2024 Feb 8;28(4). doi:10.1111/jcmm.18125
95. Scarisbrick JJ, Quaglino P, Whittaker S, Bagot M, Guenova E, Papadavid E, et al. A new prognostic index (CLIPI) for advanced cutaneous lymphoma enables precise patient risk stratification. Blood. 2025 Oct 2;146(14):1687–92. doi:10.1182/blood.2025029628