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

15 YILDA TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra Budak Cezairlioğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

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

15 YILDA TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Kübra Budak Cezairlioğlu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şirin Yaşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime katkı sağlayan, tez çalışmamın her aşamasında desteğini hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Şirin Yaşar'a;

Eğitim hayatım boyunca bilgi birikimi, yaklaşımı ve yönlendirmeleriyle bana katkıda bulunan, üzerimde emeği olan değerli hocam Prof. Dr. İlkin Zindancı'ya;

Hekimlik anlayışı ve mesleki yaklaşımıyla bana her zaman ilham veren, desteğini hissettiğim değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sevim Baysak'a;

Bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, asistanlık sürecime değer katan Uzm. Dr. Emrah Ergin'e;

Asistanlık sürecimin her anını paylaşan, destekleri ve dostluklarıyla yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Sinem Gürel'e, Dr. Dilanur Sultan Seçilmiş Karaman'a ve Dr. Ayşe Aysima Çüçen Kahraman'a; birlikte emek verdiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve eşkıdemlerime;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dermatoloji Yatan Hasta Servisi ve Dermatocerrahi Ünitesi hemşirelerine, yardımcı sağlık personellerine ve sekreterlerine;

Sevgi ve emekleriyle her zaman yanımda duran canım annem Tuba Budak'a ve babam Mustafa Bülent Budak'a; desteğini her zaman hissettiğim sevgili kardeşim Osman Can Budak'a;

Hayatımın her döneminde sevgisi, anlayışı ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Mecd Atıf Cezairlioğlu'na içten teşekkürlerimi sunarım.

Kübra Budak Cezairlioğlu

İstanbul-2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TANIM 3
2.2. TARİHÇE 3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ 3
2.4. ETİYOPATOGENEZ 4
2.4.1. Çevresel Faktörler 4
2.4.2. Genetik Faktörler 5
2.4.3. İmmünolojik Faktörler 5
2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER 6
2.5.1. Klasik Mikozis Fungoides 8
2.5.2. Folikülotropik Mikozis Fungoides 9
2.5.3. Pagetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp Hastalığı) 9
2.5.4. Granülomatöz Gevşek Deri 9
2.5.5. Eritrodermik Mikozis Fungoides 10
2.5.6. Hipopigmente Mikozis Fungoides 10
2.5.7. Mikozis Fungoides'in Diğer Nadir Varyantları 10
2.6. HİSTOPATOLOJİ 13
2.7. İMMÜNFENOTİPLENDİRME 13
2.8. LABORATUVAR BULGULARI 14
2.9. TANI 14
2.10. AYIRICI TANI 15
2.11. EVRELEME 16

2.12. TEDAVİ 18
2.12.1. Deriye Yönelik Tedaviler 18
2.12.1.1. Topikal Kortikosteroidler 18
2.12.1.2. Topikal Klormetin 19
2.12.1.3. Topikal Karmustin 19
2.12.1.4. Diğer Topikal Tedaviler 19
2.12.1.5. Fototerapi 20
2.12.1.6. Total Deri Elektron Işın Tedavisi ve Lokalize Radyoterapi 20
2.12.2. Sistemik Tedaviler 20
2.12.2.1. Retinoidler 20
2.12.2.2. İnterferon-α 21
2.12.2.3. Hedefe Yönelik İmmünoterapiler 21
2.12.2.4. Histon Deasetilaz İnhibitörleri ve Denileukin Diftitox 22
2.12.2.5. Ekstrakorporeal Fotoferez 22
2.12.2.6. Kemoterapötikler 23
2.12.2.7. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu 23
2.13. PROGNOZ 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇLAR 59
7. KAYNAKLAR 62

KISALTMALAR

BHT : Büyük Hücre Transformasyonu
CCL : CC Kemokin Ligandı
CCR : CC Kemokin Reseptörü
CLA : Cutaneous Lymphocyte Antigen
CMV : Cytomegalovirus
CXCL : CXC Kemokin Ligandı
CXCR : CXC Kemokin Reseptörü
DB-UVB : Dar Band Ultraviyole-B
EBV : Epstein-Barr Virus
EMA : European Medicines Agency
EORTC : European Organisation For Research And Treatment Of Cancer
FMF : Folikülotropik Mikozis Fungoides
HHV : Human Herpes Virus
HSV : Herpes Simpleks Virus
HTLV : Human T Lenfotropik Virus
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
ISCL : International Society For Cutaneous Lymphomas
KTHL : Kutanöz T Hücreli Lenfoma
LDH : Laktat Dehidrogenaz
MF : Mikozis Fungoides
MHC : Major Histocompatibility Complex
NCI : National Cancer Institute
PCR : Polymerase Chain Reaction
PKL : Primer Kutanöz Lenfoma
PROCLIPI : PROgnostic Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index Study
PUVA : Psoralen Ve Ultraviyole-A
SS : Sezary Sendromu
TCR : T-cell Receptör

TH : T Helper

TNMB : Tumor, Node, Metastasis, Blood

TSEB : Total Skin Electron Beam Therapy

UVA : Ultraviyole-A

VZV : Varicella Zoster Virus

WHO : World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2018 WHO-EORTC primer kutanöz lenfoma sınıflaması 7
Tablo 2: MF'nin klinik, klinikopatolojik ve histopatolojik varyantları.....8
Tablo 3: Erken evre MF tanısında kullanılan ISCL tanı algoritması.....15
Tablo 4: Lenf nodu histopatolojik evreleme.....17
Tablo 5: ISCL/EORTC MF/SS TNMB kriterleri 17
Tablo 6: MF/SS evreleme.....18
Tablo 7: Demografik ve klinik özellikler 27
Tablo 8: MF varyantlarının genel ve cinsiyete göre dağılımı 27
Tablo 9: MF varyantlarının dağılımı 28
Tablo 10: Histopatolojik değişim grupları ile tanıda gecikme süresinin ilişkisi 40
Tablo 11: Evre değişim grupları ile tanıda gecikme süresinin ilişkisi 40
Tablo 12: MF varyantları ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi.....41
Tablo 13: Yaş grupları ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi 42
Tablo 14: CD30 pozitifliği ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi....43
Tablo 15: BHT varlığının histopatolojik ve evre değişim grupları ile ilişkisi.....44
Tablo 16: LDH düzeyi ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi 45
Tablo 17: β2-mikroglobulin düzeyi ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi.....46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Başlangıç histopatolojisine göre 1–2. Yıldaki histopatolojik dağılım.....29
Şekil 2: 1–2. yıl histopatolojisine göre 3–4. yıldaki histopatolojik dağılım.....30
Şekil 3: 3–4. yıl histopatolojisine göre 5–6. yıldaki histopatolojik dağılım.....31
Şekil 4: 5–6. yıl histopatolojisine göre 7–8. yıldaki histopatolojik dağılım.....31
Şekil 5: 7–8. yıl histopatolojisine göre 9. yıl ve sonrasındaki histopatolojik dağılım.....32
Şekil 6: MF hastalarının zamansal histopatolojik değişimleri: Sankey diyagramı (başlangıç-9+yıl) 33
Şekil 7: Histopatolojik değişimlerin yüzdeleri 34
Şekil 8: Histopatolojik progresyon ve regresyonun ortaya çıktığı takip dönemi 34
Şekil 9: Başlangıç evresine göre 1–2. yıldaki evre dağılımı 35
Şekil 10: 1–2. yıldaki evreye göre 3–4. yıldaki evre dağılımı.....35
Şekil 11: 3–4. yıldaki evreye göre 5–6. yıldaki evre dağılımı.....36
Şekil 12: 5–6. yıldaki evreye göre 7–8. yıldaki evre dağılımı.....36
Şekil 13: 7–8. yıldaki evreye göre 9. yıl ve sonrasındaki evre dağılımı.....37
Şekil 14: MF hastalarının zamansal klinik evre değişimleri: Sankey diyagramı (başlangıç-9+yıl) 37
Şekil 15: TNMB evre değişimlerinin yüzdeleri.....38
Şekil 16: Evre progresyonu ve regresyonunun ortaya çıktığı takip dönemi.....39
Şekil 17: Başlangıç evresine göre MF'ye bağlı ölüm oranları 39

ÖZET

15 YILDA TAKİP ETTİĞİMİZ MİKOZİS FUNGOİDES HASTALARININ KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada, mikozis fungoides (MF) tanılı hastaların histopatolojik ve klinik evre değişimlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi; progresyon, regresyon ve stabilite paternlerinin zamansal ekseninde ortaya konulması, aynı hastada histopatolojik seyrin tek yönlü olmayabileceğinin gösterilmesi ve bu değişimlerin prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2010–2025 yılları arasında histopatolojik olarak MF tanısı doğrulanmış, en az bir yıllık takibi bulunan ve ardışık biyopsileri arasında en az bir yıl aralık olan 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar; başlangıç, 1–2, 3–4, 5–6, 7–8 ve 9 yıl ve üzeri dönemlerde histopatolojik ve TNMB evre açısından değerlendirildi. MF varyantı, yaş grubu, CD30 pozitifliği, büyük hücre transformasyonu (BHT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve β2-mikroglobulin düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişkiler incelendi.

Bulgular: Ortalama tanı yaşı 51,35 yıl, erkek/kadın oranı 1,7:1 ve ortalama tanıda gecikme süresi 7,43 yıl idi. Olguların %78'ini klasik MF, %9,8'ini folikülotropik MF oluşturdu. Histopatolojik açıdan %51,2'sinde stabilite, %34,1'inde regresyon ve %14,6'sında progresyon izlendi. TNMB evre açısından %50,0'sinde regresyon, %37,8'inde stabil seyir ve %12,2'sinde progresyon saptandı. Histopatolojik ve klinik progresyonların büyük çoğunluğu ilk iki yılda gerçekleşti. Bazı hastalarda regresyon sonrasında yeniden progresyon gibi dalgalı klinik seyir izlendi. Progresyon; MF varyantı ($p<0,001$) ve BHT ($p<0,001$) ile anlamlı ilişki gösterdi. Histopatolojik progresyon ile LDH yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,008$). CD30 pozitifliği ve β2-mikroglobulin yüksekliği ile histopatolojik ve klinik evre değişimi arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Sonuç: MF'de progresyon; MF varyantı, BHT ve yüksek LDH ile ilişkili bulundu. Çalışmamız, MF'nin lineer değil; stabilite, regresyon ve yeniden progresyon dönemleri gösterebilen dinamik bir hastalık spektrumu olduğunu düşündürmektedir. Klinik iyileşmenin histopatolojik düzelmeyle her zaman paralel seyretmemesi, seri biyopsinin tamamlayıcı prognostik değer taşıyabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Evre, Histopatoloji, Mikozis Fungoides, Progresyon

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL PROGRESSION OF MYCOSIS FUNGOIDES PATIENTS FOLLOWED FOR 15 YEARS

Objective: In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the histopathological and clinical stage changes in patients diagnosed with mycosis fungoides (MF); to demonstrate the progression, regression, and stability patterns along a temporal axis, to show that the histopathological course may not be unidirectional in the same patient, and to investigate the relationship of these changes with prognostic parameters.

Materials and Methods: 82 patients with histopathologically confirmed MF diagnosed between 2010 and 2025, with at least one year of follow-up and a minimum interval of one year between sequential biopsies, were included in the study. Patients were evaluated in terms of histopathological findings and TNMB stage at baseline and during the 1–2, 3–4, 5–6, 7–8, and ≥9-year follow-up periods. Associations between disease course and MF variant, age group, CD30 positivity, large cell transformation (LCT), lactate dehydrogenase (LDH), and β2-microglobulin levels were analyzed.

Results: The mean age at diagnosis was 51.35 years, the male-to-female ratio was 1.7:1, and the mean diagnostic delay was 7.43 years. Classical MF accounted for 78% of cases, while folliculotropic MF constituted 9.8%. Histopathologically, stability was observed in 51.2% of patients, regression in 34.1%, and progression in 14.6%. In terms of TNMB stage, regression was detected in 50.0% of patients, stable disease in 37.8%, and progression in 12.2%. The majority of histopathological and clinical progressions occurred within the first two years. Some patients demonstrated a fluctuating clinical course with progression following regression. Progression showed a significant association with MF variant ($p<0.001$) and large cell transformation (LCT) ($p<0.001$). A significant association was also found between histopathological progression and elevated LDH levels ($p=0.008$). No significant association was

observed between CD30 positivity or elevated β2-microglobulin levels and histopathological or clinical stage changes.

Conclusion: Progression in MF was associated with MF variant, LCT, and elevated LDH levels. Our findings suggest that MF represents a dynamic disease spectrum characterized not by a linear course but by periods of stability, regression, and re-progression. The lack of consistent parallelism between clinical improvement and histopathological resolution indicates that serial biopsies may provide complementary prognostic value.

Keywords: Stage, Histopathology, Mycosis Fungoides, Progression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kutanöz T hücreli lenfomaların (KTHL) en yaygın alt tipi olan mikozis fungoides (MF) (%60), vücudun güneş görmeyen bölgelerini tercih eden ve klinik olarak yama, plak ile tümöral lezyonlarla seyreden lenfomadır (1). MF çoğunlukla orta ve ileri yaş erişkinlerde görülmekte olup erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenmektedir (2).

Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel faktörler, kronik antijenik uyarı, enfeksiyöz ajanlar, genetik yatkınlık ve immünolojik mekanizmaların hastalık gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Mikozis fungoides klinik olarak klasik Alibert-Bazin tipi ve çeşitli varyantlara ayrılmaktadır. En sık görülen varyant folikülotropik mikozis fungoides (FMF) olup; bunun dışında pagetoid retiküloz, granülomatöz gevşek deri, hipopigmente MF ve eritrodermik MF gibi farklı klinikopatolojik alt tipler tanımlanmıştır (4,5).

Mikozis fungoides, büyük çoğunlukta indolen bir seyir izleyerek uzun yıllar boyunca deriyle sınırlı kalabilmekte; tanı anında hastaların önemli bir kısmı erken evrede saptanmakta ve bu grupta yaşam beklentisi genellikle on yıllar düzeyinde seyretmektedir. Ancak klinik seyir değişkenlik göstermekte olup erken evre hastalarının yaklaşık dörtte birinde ileri evreye progresyon gelişebildiği, ileri evre hastalıkta ise medyan sağkalımın 3-5 yıl düzeyine gerilediği bildirilmektedir (6–8). Uluslararası prospektif kutanöz lenfoma prognostik indeksi (PROgnostic Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index Study, PROCLIPI) çalışması başta olmak üzere geniş kohort çalışmalarında ileri yaş, folikülotropizm, lenf nodu tutulumu, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve büyük hücre transformasyonu (BHT) kötü prognozla ilişkili bağımsız faktörler olarak tanımlanmıştır (8). BHT, MF'nin seyrinde en kritik histopatolojik dönüşüm olarak öne çıkmakta; kimi olgularda klinik tümör progresyonu henüz gelişmeden yama ya da plak lezyonlarında saptanabildiği gösterilmiştir (9).

Bu çalışmada, kliniğimizde 15 yıllık dönem içinde takip edilen MF tanılı hastaların histopatolojik ve klinik evre değişimlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi; progresyon, regresyon ve stabilite paternlerinin zamansal ekseninde

ortaya konulması aynı hastada histopatolojik seyrin tek yönlü olmayabileceğinin gösterilmesi ve bu değişimlerin MF varyantı, BHT, LDH ve β2-mikroglobulin gibi prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Literatürde seri histopatolojik değerlendirme içeren uzun dönemli çalışmaların sınırlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tek merkez deneyimimizin MF'nin zamansal biyolojik davranışının anlaşılmasına ve klinik izlem protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Primer kutanöz lenfomalar (PKL), tanı sırasında sistemik tutulum olmaksızın derinin çeşitli T ve B hücreli lenfomalarıdır (4). Primer KTHL en yaygın olan alt tipi %60 oranında görülen MF'dir. MF vücudun daha çok güneş görmeyen alanlarında ortaya çıkan, yama, plak ve tümöral lezyonlarla seyreden primer KTHL'dır (1).

2.2. TARİHÇE

Mikozis fungoides, ilk olarak 1806 yılında tanımlanmıştır. İlk tanımlayan kişi Fransız dermatolog Baron Jean Louis Alibert'tir. Hastalığı ilk olarak *'pian fungoide'* ismiyle tanımlamıştır. *'Pian'* ismi o dönemde Avrupalı doktorlar tarafından *'Treponema pallidum pertenue'* nin etken olduğu hastalık için kullanılmakta idi. *'Fungoide'* ise mantar gibi büyümek demekti. Alibert 1835 yılında *'Monographe des Dermatoses'* adlı eserinde bu hastalık için 'Mikozis Fungoides' ismini kullandı (10). 1885 yılında Vidal ve Brocq bu hastalığın tümör şeklinde başlayan *'d'emblee'* formunu tanımladı. Besnier ve Hallopeau ise 1892 yılında premikotik eritemli evreyi bildirdi. Premikotik (egzematöz), mikotik (plak) ve tümör evresi MF'nin 3 klasik evresi olarak tanımlanmıştır. MF'nin tarihsel sürecinde MF varyantları olarak ise 1939'da pagetoid retiküloz, 1957 yılında folikülotropik varyant, 1970 yılında ise granülomatöz varyant bildirilmiştir (11).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Primer kutanöz lenfomalar, KTHL ve kutanöz B hücreli lenfoma olarak ikiye ayrılır. KTHL PKL'nin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. PKL içinde KTHL %75-80 oranında görülürken, kutanöz B hücreli lenfoma %20-25 oranında görülmektedir. KTHL içinde en sık görülen hastalık MF'dir (4). MF genel olarak PKL içinde %50 oranında, KTHL içinde ise %60 oranında görülmektedir (12). Bir yılda her bir milyon kişide 8,55 vaka KTHL görülmektedir. MF insidansı ise milyon kişi başına 5,42'dir. MF'nin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 1,3 kat daha fazladır. MF'nin 40 yaş altı görülme insidansı bir milyon kişide 1,79 vaka iken, 40 yaş üzerindeki insidansı bir milyon kişide 10,22 vakadır. Bu değerlerden de anlaşıldığı gibi MF belirgin olarak 40

yaş üzerinde daha sık görülmektedir (2). Ayrıca MF siyah ırkta, beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Tanı yaşı siyah ırkta, beyaz ırka göre daha erken başlangıçlıdır (13).

2.4. ETİYOPATOGENEZ

MF etiyolojisiyle ilgili birçok hipotez bulunmaktadır. Fakat etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Çevresel faktörler, enfeksiyon, genetik MF etiyolojisinde yer alır (3).

2.4.1. Çevresel Faktörler

Kronik antijenik uyarı malign T hücrelerinin çoğalmasına sebep olabilmektedir. Bunun sonucunda KTHL görülebilir. Kronik antijenik uyarının sebepleri uzun yıllardır araştırılmasına rağmen belirsizliğini korumaktadır. Ancak bazı hipotezler sunulmuştur. Sebeplerden biri çevresel faktörlerdir. Çevresel faktörler içerisinde bazı kimyasallar ve enfeksiyöz nedenler sayılmıştır (14). Ayrıca retrospektif çalışmalara dayanarak bazı meslek, ilaç, radyasyon gibi çevresel etkenler de MF açısından olası risk faktörü olarak görülmüştür. Sigara dumanı, kömür katranı, ambalajlar, endüstriyel çözücüler, dizel bileşikleri gibi içeriklerindeki bazı kimyasallar hastalığı tetikleyebilmektedir (15). KTHL bazı yerleşim yerlerinde daha sık görülmektedir. Örneğin İsveç, Kanada, Pensilvanya, Teksas'ta KTHL'nin yoğunlaştığını gösteren çalışmalar olmuştur. Bunun sebebi olarak o bölgedeki çevresel ve mesleki maruziyetlerin olduğu düşünülmüştür (16).

Virüsler ile KTHL arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Fakat hala kesin ilişki saptanamamıştır. Human T lenfotropik virus (HTLV)1-2, Epstein-Barr virusu (EBV), Cytomegalovirus (CMV), human herpes virus (HHV)6-7-8 ile KTHL arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. KTHL hastalarında herpes simpleks virus (HSV)1-2 ve varicella zoster virus (VZV) sık görülmektedir. Bu nedenle KTHL etiyolojisinde HSV1-2, VZV araştırılmıştır. Fakat bu virüslerin latent kalması ve KTHL'de lokal immünsupresyona sekonder tekrarlaması sebebiyle etiyolojik faktör açısından yorum yapılamamıştır (17). MF etiyopatogenezinde bakterilerin rolü de araştırılmıştır. Sistemik antibiyoterapi kullanan bazı MF hastalarında remisyon olduğu fark edilmiş ve bazı çalışmalarda *Staphylococcus aureus*'un MF'nin progrese olmasını kolaylaştırabileceği ileri sürülmüştür. *Cutibacterium acnes* de progresyona neden

olacak inflamasyona sebep olabilir. Fakat hala bakteriler ile MF arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanmamış olup bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (18).

2.4.2. Genetik Faktörler

Mikozis fungoides genellikle sporadik bir hastalıktır. Literatürde ailesel vakalar az sıklıkla da olsa bildirilmiştir. Bu durum genetik temele yönelik bir sebep var mı sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda HLA II antijenlerinden DQB1*03 ve DRB1*11 ile MF arasında ilişki görülmüştür (19–21).

Bazı mutasyonların MF hastalarında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. MF hastalarında daha sık tespit edilen mutasyonlar KMT2D, TP53, JAK3, FAT1, SETBP1, TET2, COL7A1, SOCS1, ERBB4'tür (22).

2.4.3. İmmünolojik Faktörler

Mikozis fungoides immünopatogenezinde malign T hücreleri genellikle CD4 pozitif T hücre fenotipinde ve deriye yönelmesini sağlayan kutanöz lenfosit ilişkili antijen (Cutaneous Lymphocyte Antigen, CLA) reseptörü pozitiftir. CLA pozitif T hücreleri dermal postkapiller venüllerdeki E-selektin ile etkileşir. Bunun sonucunda diğer CLA pozitif hücreler deriye göç eder. Dermise göç eden malign T lenfositler çeşitli kemokinlerin etkisiyle epidermise ilerler (23–25). MF lezyonunda çeşitli kemokin eksprese edilmektedir. Kemokin ve kemokin reseptörü etkileşiminin MF'nin ilerlemesine sebep olduğu düşünülmüştür. Hastalık evrelerine göre lezyondaki kemokin reseptörleri değişim göstermektedir. CXC kemokin reseptörü (CXCR)3, yama ve plak evre MF lezyonunda bulunan malign T hücrelerde daha sıklıkla tespit edilmiştir ve bu reseptör CXC kemokin ligandı (CXCL)9, CXCL10 ve CXCL11'e bağlanabilir. Erken evre MF' de bu etkileşim malign T hücrelerin deriye göçünü kolaylaştırır. Tümöral evre MF malign hücrelerde ise CXCR3 yerine CC kemokin reseptör (CCR)4 pozitifliği mevcuttur. Tümör lezyonunda yama ve plak lezyonuna göre CXCL9 ve CXCL10 azalmıştır ve CCR4, CC kemokin ligandı (CCL)17 arasındaki ilişki malign T hücrelerinin deriye ilerlemesini neden olur (26).

Mikozis fungoides, hastalığın başlangıcından progresyonuna doğru T helper (Th)1 hücresi baskın immünolojik yanıttan Th2 baskın immünolojik yanıta evrilir. MF

erken evre lezyonlarında Th1 sitokinlerinden İnterlökin (IL)-2, IL-12 ve İnterferon gama (IFN-γ) görülmektedir. MF'nin ileri evre lezyonlarında ise Th2 sitokinlerinden IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ağırlıkta görülmektedir (24,27).

2.5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Mikozis fungoides ve Sezary Sendromu (SS) KTHL alt sınıfında olan hastalıklardır. MF, serebriform ve epidermotropik T lenfositlerin çoğalması ile meydana gelir. Progresif hastalarda sadece deriye sınırlı kalmayıp kan, lenf nodu ve visseral organ tutulumu görülebilir. Vücudun daha çok güneş görmeyen alanlarında ortaya çıkar ve yama, plak, tümöral lezyonlarla seyreder (1,4,28). MF de kendi için alt gruplara ayrılır. Ana başlıkları klasik-Alibert Bazin tip ve MF varyantlarıdır. MF varyantları ise FMF, pagetoid retiküloz ve granülomatöz gevşek deriden oluşur. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 2018 PKL sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (4). (Tablo 1)

Tablo 1: 2018 WHO-EORTC primer kutanöz lenfoma sınıflaması (4)

WHO-EORTC 2018 PKL SINIFLAMASI	**SIKLIK %**
Kutanöz T Hücreli Lenfoma	
MF	39
MF Varyantları	
• Folikülotropik MF	5
• Pagetoid Retiküloz	<1
• Granülomatöz Gevşek Deri	<1
SS	2
Erişkin T Hücreli Lösemi/Lenfoma	<1
Primer Kutanöz CD30+ Lenfoproliferatif Hastalıklar	
• Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	8
• Lenfomatoid Papülozis	12
Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma	1
Ektranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Nazal Tip	<1
Kronik Aktif EBV Enfeksiyonu	<1
Primer Kutanöz Periferal T Hücreli Lenfoma, Nadir Altipler	
• Primer Kutanöz γ/δ T Hücreli Lenfoma	<1
• CD8+ Agresif Epidermotropik Sitotoksik T hücreli lenfoma	<1
• Primer Kutanöz CD4+ Küçük/Orta Boyutlu T Hücreli Lenfoproliferatif Hastalık	6
• Primer Kutanöz CD4+ Küçük/Orta Boyutlu T hücreli Lenfoproliferatif hastalık	<1
• Primer Kutanöz Periferik T Hücreli Lenfoma	2
Kutanöz B Hücreli Lenfoma	
Primer Kutanöz Marjinal Zon Lenfoma	9
Primer Kutanöz Folikül Merkez Lenfoma	12
Primer Kutanöz Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Bacak Tip	4
EBV+ Mukokutanöz Ülser	<1
İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma	<1

Mikozis fungoidesi klinik, klinikopatolojik ve histopatolojik varyant olarak da alt başlıklara ayırabiliriz. Klinik varyant; klinik farklılıklar olan ancak histopatolojisi klasik MF ile uyumlu olan MF türleridir. Klinikopatolojik varyant; klinik ve histopatolojinin klasik MF'den farklı görüldüğü, histopatolojik varyant ise klinik

olarak klasik MF'ye benzeyen fakat histopatolojinin klasik MF'den farklılıkların olduğu alt grupları içerir (5). (Tablo 2)

Tablo 2: MF'nin klinik, klinikopatolojik ve histopatolojik varyantları (5)

Klinik Varyant	Klinikopatolojik Varyant	Histopatolojik Varyant
Hipopigmente MF	Folikülotropik MF	Granülomatöz MF
Eritrodermik MF	Eruptif İnfindibuler Kistik MF	İnterstisyel MF
İktiyoziform MF	Siringotropik MF	Büyük Hücre Transforme MF
Palmoplantar MF	Granülomatöz Gevşek Deri	
Papillomatöz MF	Pagetoid Retiküloz	
Papüler MF	Poikilodermik MF	
Soliter/unilezyonel MF	Büllöz/Dizhidrotik MF	
Görünmez MF	Anetodermik MF	
	Hiperpigmente MF	
	Purpurik MF	
	Püstüler MF	
	Verrüköz MF	

2.5.1. Klasik Mikozis Fungoides

Klasik MF'nin bir diğer adı Alibert Bazin tip MF'dir. Seyri yavaş olan bu hastalık genellikle yamalarla ortaya çıkabilir. Hastalığın seyrinde yama, plak ve tümörlere ilerleyebilir. Aynı zamanlarda bu üç lezyon beraber görülebileceği gibi sadece yamalarla da karşımıza çıkabilir. Fakat yama olmadan direkt tümörle gelen hastada ön planda diğer kutanöz lenfomaları düşünmek gerekmektedir (29,30).

Yamalar sıklıkla abdomen, sırt, ekstremitelerin proksimal kısımları gibi güneş görmeyen alanlarda görülür. Eritemli, genellikle ince skuamlı ve yer yer sigara kağıdı gibi kırışık görünen atrofik yamalar görülür. Hastanın yama evresinde şikayeti olmayabilir veya kaşıntı eşlik edebilir. Plaklar ise keskin sınırlı koyu eritemli ve deriden kabarıktır. Plak yamanın ilerlemesiyle oluşabilir veya *de novo* ortaya çıkabilir. Düz tümör ile plak karışabilir. Klasik MF'de tümörler ise soliter görülebildiği gibi çok sayıda da olabilir. Tümörler yama ve plaklara göre daha hızlı büyüyebilir fakat daha az sıklıkla stabil kaldığı vakalar mevcuttur. Nadir de olsa tümöral lezyonlarda kısmi

regresyon görülebilir. Tümöral lezyonlara ülserasyon ve sekonder enfeksiyon eşlik edebilir (31,32).

2.5.2. Folikülotropik Mikozis Fungoides

Folikülotropik MF, klinikopatolojik yönden klasik MF'den ayrılan ve en sık görülen MF varyantıdır. Malign T hücreleri foliküler epitel çevresine infiltrasyon gösterir. Bu varyant çoğunlukla erişkinlerde görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Ancak zaman zaman adolesan ve çocukluk döneminde görülen vakalar bildirilmiştir. Klinik lezyon olarak karşımıza kıl folikülünde eritemli papüller, papüllerin birleşmesiyle infiltre plaklar, küçük kist ve komedonlar, akneiform lezyonlar, yer yer alopesik alanlar ve tümöral lezyonlar şeklinde çıkabilir. Klasik MF, güneş görmeyen alanlarda daha sık görülürken, FMF ise baş boyun bölgesinde daha yaygın görülmektedir. Kaş bölgesinde foliküler tutulum olursa alopesiye yol açabilir. Kaş alopesisi ile birlikte foliküler papüllerin birleşmesiyle olan infiltre plakların eşlik etmesi FMF'de karakteristiktir. Pruritus, klasik MF'ye göre FMF'de daha sık görülmektedir ve kötü progresyon habercisi olabilir. FMF lezyonlarında sekonder enfeksiyon görülebilir. Bunun sebebi folikül ağızları enfeksiyon için rezervuar görevi görür. Kaşıntı ile beraber rezervuar nedeniyle impetijinizasyon görülebilir (5,33,34).

2.5.3. Pagetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp Hastalığı)

Pagetoid retiküloz bir diğer adı Woringer-Kolopp hastalığı MF'nin nadir görülen varyantıdır. Sıklıkla soliter veya birkaç lezyon lokalize olacak şekilde karşımıza çıkar. Yavaş seyir gösterir ve genellikle semptom oluşturmaz. Lezyon karakteri ise eritemli skuamlı, hiperkeratozik, verrüköz, psöriaziform olabilir. Boyutları çok değişkendir. Papül veya 30 cm'den büyük plak olarak görebiliriz. En sık ekstremitelerde görülür (32,35).

2.5.4. Granülomatöz Gevşek Deri

Granülomatöz gevşek deri, nadir görülen bir MF varyantıdır. Yavaş seyirli bir varyanttır. Endüre plaklar yanında özellikle inguinal ve aksiller bölgede sarkık deri ile karakterizedir (36). Dermisteki granülomatöz infiltratların elastik dokuda harabiyet yapması sebebiyle deri gevşek bir hal alır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık

görülür. Bu varyant genç yaş aralığında daha sık görülür. Ayrıca granülomatöz gevşek deri ile lenfoma birlikteliği olabilmektedir. Lenfomalar arasında daha sıklıkla Hodgkin lenfoma ile beraber görülmüştür (5,33,37).

2.5.5. Eritrodermik Mikozis Fungoides

Vücut yüzey alanının büyük çoğunluğunu kaplayan eritemli ince skuamlı yama ve plakların olması, ayrıca periferik kanda minimal tutulum olması veya hiç tutulum olmaması eritrodermik MF olarak değerlendirilir. Eritrodermik MF, bilinen MF'si olan hastanın yama ve plaklarından gelişebilir. Bunun haricinde *de novo* da ortaya çıkabilir. Histopatolojik olarak klasik MF ile benzer özellik gösterir. Ancak bulgular ve epidermotropizm daha silik görülebilir (38,39).

Eritrodermik MF ve SS'yi birbirinden ayırmak gerekir. Uluslararası Kutanöz Lenfomalar Topluluğu (International Society for Cutaneous Lymphomas, ISCL), MF'de kan tutulumunu Blood (B)0, B1 ve B2 olarak sınıflamıştır. B0 periferik yaymada <%5 Sezary hücresi, B1>%5 ve <%20 Sezary hücresi, B2 ise >1000 hücre/μL veya >%20 Sezary hücresi olmasıdır. Bu sınıflamaya bakarak B0 ve B1 ise eritrodermik MF, B2 ise SS olarak değerlendirilebilir (38).

2.5.6. Hipopigmente Mikozis Fungoides

Hipopigmente MF, klinik olarak farklı histopatolojik olarak klasik MF'ye benzer bir varyantıdır. Hipopigmente makül ve yamalar çoğunlukla ekstremite proksimalleri, gövde ve gluteal bölgede görülebilir. Daha sık koyu tenli genç ve çocuklarda görülür. Hipopigmente MF iyi progresyon göstermektedir (5,40). Hipopigmente yamalar fototerapi ve topikal tedavilere iyi yanıt verir ve bu sayede tekrar repigmentasyon görülebilir. Fakat bazı hastalarda kalıcı hipopigmentasyon da bildirilmiştir (35).

2.5.7. Mikozis Fungoides'in Diğer Nadir Varyantları

İktiyoziform MF, klasik MF lezyonları olmadan yaygın iktiyoz görülen, histopatolojik açıdan ise klasik MF'ye benzeyen nadir görülen bir varyanttır. İktiyoza foliküler hiperkeratotik papüller, komedonal lezyonlar, epidermal kistler ve alopesik

yamalar eşlik edebilir. Uzun süreli izlemlerde sistemik tutulum görülmediği için progresyonun iyi olduğu düşünülmektedir (41).

Palmoplantar MF, sadece el ve ayakta MF lezyonlarının görüldüğü nadir bir varyanttır. Vücutta eşlik eden klasik MF lezyonu olmaması nedeniyle tanı koymak zordur. Palmoplantar MF, palmar ve plantar bölgede eritemli, anüler, hiperkeratotik, psöriazifom yama, plak veya tümöral lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Bunların yanında tırnak bozukluğu, fissür, ülserasyon, veziküler lezyonlar eşlik edebilir. Histopatoloji klasik MF ile benzerdir ve bu varyantın kliniği genellikle yavaş seyirlidir (5,42).

Papillomatöz MF, boyun, aksilla ve inguinal gibi kıvrım bölgelerinde görülür. Akantozis nigrikans veya seboreik keratoz benzeri hiperkeratoz ve/veya hiperpigmente plak ve yamalar ile karşımıza çıkar ve çok nadir bir varyanttır (35). Histopatoloji klasik MF'ye benzemekle beraber akantoz ve papillomatozis de görülür (5).

Papüler MF, papüller ile seyreden nadir görülen ve erken evre olduğu düşünülen bir MF varyantıdır. Papüllere klasik MF lezyonları eşlik etmez. En çok lenfomatoid papüllozis ile karışabilir. Lenfomatoid papüllozisten farklı olarak papüller kendiliğinden gerilemez ve ülserasyon görülmez. Sıklıkla iyi seyir gösteren bir varyanttır (43).

Unilezyonel MF, histopatolojisi klasik MF'ye benzeyen tek lezyon olan nadir bir varyanttır. Prognozu iyi olan bu varyant klasik MF ile pagetoid retiküloz arasında konumlanmaktadır. Pagetoid retikülozda unilezyonel MF'den farklı olarak daha belirgin epidermotropizm görülmektedir ve çoğunlukla epidermise sınırlı kalan kendine özgü histopatolojisi mevcuttur. Unilezyonel MF histopatolojisi ise klasik MF'den ayırt edilemez (44).

Görünmez MF, belirgin lezyon olmaksızın yalnızca kaşıntı ile ortaya çıkan çok nadir bir varyanttır. Semptom olan deriden histopatolojik inceleme ile tanı konulabilir. Bu nedenle persistan ve sebebi açıklanamayan kaşıntısı olan hastalarda görünmez MF akla gelmelidir (45).

Eruptif infindibuler kistik MF, çok seyrek görülen komedon ve infindibuler kistlerle ortaya çıkmasıyla karakterize bir MF formudur. Histolojik incelemede kist duvarına yerleşmiş atipik lenfositik infiltrasyon dikkati çeker (5).

Siringotropik MF, ekrin bez ve kanalları tutan, kaşıntılı eritemli papül ve plaklar, alopesi, anhidroz, zaman zaman komedonal lezyonların eşlik ettiği bir MF formudur. Ekrin bez ve kanalların tutulumu ve derin dermal yerleşim nedeniyle deriye yönelik tedavilere yanıt azdır (46).

Poikilodermik MF, kıvrım yerleri ve gövdede yer yer atrofi, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, telenjiektazi içeren geniş plak ve yamalarla karakterize bir MF varyantıdır (47). Prognozu iyi bir varyanttır ve fototerapi tedavisine iyi yanıt verir (5).

Büllöz MF, ileri yaşta daha sık ve her iki cinsiyette benzer oranlarda görülmektedir. MF lezyonlarına büller eşlik edebilir veya MF lezyonu olmadan direkt büller ile ortaya çıkabilir. Ekstremite ve gövde tutulumu yaygındır. Büllöz MF hastalarının tanı aldıktan sonra 1 yıl içinde mortalitesi %50 olduğu için kötü progresyon olarak düşünülmektedir (37).

Anetodermik MF, MF'nin klinikopatolojik varyantı olup sekonder anetoderma gelişimi ile ilişkilidir. Genellikle MF lezyonu üzerinden kırışık yüzeyli, yumuşak kıvamlı, atrofik veya nodüler lezyon gelişebilir. Bu varyant granülomatöz gevşek deriden farklı klinik ve histopatolojik özellikler göstermektedir (48).

Hiperpigmente MF, diffüz hiperpigmente maküler lezyonlarla karakterize çok nadir görülen bir MF varyantıdır. Hiperpigmentasyon poikilodermi ile ilişkili değildir (42).

Purpurik MF, histopatolojisinde atipik lenfositlere ek olarak hemosiderofajlar ve ekstravaze eritrositler görülen klinikopatolojik bir varyanttır. Klinikte kalıcı purpurik lezyonlarla karşımıza çıkar (5).

Püstüler MF, yaygın veya lokalize palmoplantar püstüllerle ortaya çıkabilen, bazen yama ve plak lezyona evrilen seyrek görülen bir MF formudur. Histopatolojisinde epidermotropizm ile birlikte subkorneal püstüller görülür (42,49).

Verrüköz MF, daha sıklıkla akral bölgelerde görülen verrüköz lezyonlarla karakterizedir. Verrüköz lezyonlara ek klasik yama ve plaklar da eşlik edebilir. Palmoplantar MF sadece akral bölgelerde görülürken verrüköz MF vücudun diğer bölgelerinde görülebilir (5,37).

Granülomatöz MF, klinik olarak klasik MF'ye benzeyen fakat histopatolojisinde ek olarak granülomatöz reaksiyon ve yaygın multinükleer dev

hücrelerin görüldüğü bir MF alt tipidir. Diğer MF varyantları ile birlikte görülebilir (5,42).

İnterstisyel MF, histopatolojisinde kollejen demetleri arasında lenfositik infiltrat ile karakterize, klinik olarak yama, plak ve seyrek olarak tümöral lezyonlarla seyreden bir varyanttır. İnterstisyel granüloma annulare ve inflamatuar morfea ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (35).

Büyük hücre transforme MF, histopatolojide malign hücrelerin en az %25'inin büyük ve farklı şekilllerde atipileşmesi ile karakterize kötü prognoza sahip bir varyanttır (5).

2.6. HİSTOPATOLOJİ

Temel histopatolojik bulgu epidermotropizm gösteren atipik T lenfosit infiltrasyonudur. Atipik lenfositler hiperkromatik, serebriform çekirdekli, perinükleer halosu olan küçük-orta büyüklükte T lenfositlerdir ve atipik lenfositlerin kümelenmesiyle MF'ye özgü Pautrier mikroabseleri oluşur. Ancak Pautrier mikroabsesinin görülmemesi MF tanısını dışlamaz çünkü hastaların %25'inde görülür (29,50).

Epidermotropizm yama evresinde daha sıklıkla görülürken plak ve tümör evrelerinde daha az görülme eğilimindedir. Epidermal kalınlık da aynı şekilde yama evresinde artmış olup, tümör evresine doğru progrese oldukça ters orantılı olarak azalmıştır. Dermiste papiller dermal fibrozis tüm evrelerde dikkat çeken ve özellikle erken evre MF tanısında değerli bir bulgudur. Dermal lenfositik infiltrasyon ise yama evrede daha az yoğunlukta iken, plak ve tümör evresine ilerledikçe daha yoğunlaşmaktadır (51).

2.7. İMMÜNFENOTİPLENDİRMe

Mikozis fungoides lezyonlarının immünfenotipi değerlendirildiğinde yaygın olarak CD4+ T helper hücre fenotipi baskındır. Olguların çoğunda hücreler CD3+, CD4+, CD45RO+ özellik göstermektedir. Yine çoğu vakada CD8 negatifir; ancak nadir olarak CD8+ veya CD4-/CD8- fenotipli olgular da bildirilmiştir. CD2, CD3, CD5 MF'nin erken evresinde sıklıkla korunmuştur. Hastalık ilerledikçe ise CD2, CD3 ve CD5'te kayıp görülebilmektedir. MF tanısında CD7 kaybı önemli bir bulgudur fakat

tek başına tanısal değildir. Bunun nedeni inflamatuar hastalıklarda da CD7 kaybı görülebilmesidir. MF olgularında CD4/CD8 oranında artış sık görülmektedir. Bununla birlikte bu oranın normal veya düşük olduğu MF vakaları da mevcuttur (50,52).

T lenfositlerin antijenleri tanımasını sağlayan reseptör T hücre reseptörüdür (T-cell receptor, TCR). Her T hücresinde kendine özgü reseptör yapısı bulunmaktadır. TCR gen rearanjmanı analizi MF tanısına yardımcı olan önemli bir moleküler yöntemdir. Xu ve ark. (2011) çalışmasında, TCR gen yeniden düzenlenmesi tipik MF tanılı tüm olgularda saptanırken, kronik inflamatuar deri hastalığı bulunan olguların hiçbirinde gösterilmemiştir. Bu bulgu, polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction, PCR) ile TCR gen yeniden düzenlenmesi analizinin MF tanısında yararlı bir yardımcı yöntem olduğunu desteklemektedir (53).

2.8. LABORATUVAR BULGULARI

Mikozis fungoideste laboratuvar bulguları genellikle özgül değildir ancak hastalığın gidişi hakkında bilgi verebilir. Serum LDH yüksekliği ileri evre ve agresif hastalıkla ilişkiliyken, β2-mikroglobulin artışı da kötü prognozu düşündürür. İleri evrelerde albümin düşüklüğü daha sık görülür. Kan sayımında lökositoz, lenfositoz ve eozinofili progresyonla ilişkili olabilir. T hücre alt gruplarında değişiklikler, özellikle CD8 azalması, kötü prognoz göstergesidir (29,54).

2.9. TANI

Mikozis fungoides tanısı, klinik, histopatoloji, immünhistokimya sonuçlarının beraber değerlendirilmesi ile konulabilir. Tanısı kesin olmayan hastalarda moleküler analiz tanıya yardımcı olabilmektedir. Erken evre MF birçok inflamatuar hastalıkla karışabilmekte ve bu nedenle tanı koymak güçtür. Özellikle klinik ve histolojik olarak şüpheli olgularda, ISCL tarafından önerilen tanı algoritması erken evre MF tanısında yol gösterici olmaktadır. (Tablo 3) Bu tabloya göre MF tanısı koyulabilmesi için klinik, histopatolojik, moleküler biyolojik ve immünopatolojik alanlardan elde edilen puanların farklı kombinasyonlarıyla toplamda en az 4 puana ulaşılması gerekmektedir (55).

Tablo 3: Erken evre MF tanısında kullanılan ISCL tanı algoritması

KRİTER	PUANLAMA
Klinik	**2 puan:** Temel kriter+ 2 ek kriter **1 puan:** Temel kriter+ 1 ek kriter
Temel kriter: Persistan ve/veya progresif yama-ince plak lezyonları	
Ek: 1. Güneş görmeyen bölgelerde yerleşim 2. Boyut/şekil değişkenliği 3. Poikiloderma varlığı	
Histopatoloji	**2 puan:** Temel kriter+ 2 ek kriter **1 puan:** Temel kriter+ 1 ek kriter
Temel kriter: Yüzeyel lenfositik infiltrasyon	
Ek: 1. Spongioz olmadan epidermotropizm 2. Atipik lenfositler	
Moleküler Biyoloji	**1 puan:** Klonalite
1. Klonal TCR gen düzenlenmesi	
İmmünopatoloji	**1 puan:** 1 veya daha fazla kriter
1. CD2+, CD3+ ve/veya CD5+ T hücrelerinin <%50 olması 2. %10'dan az CD7+ T hücresi 3. Epidermis ve dermis arasında CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin uyumsuzluğu	

2.10. Ayırıcı Tanı

Mikozis fungoides, çok sayıda varyantı bulunması nedeniyle pek çok inflamatuar ve bazı enfeksiyöz hastalıkları taklit edebildiğinden dermatolojide "büyük taklitçi" olarak adlandırılır. Özellikle erken evrede egzema, psöriazis vulgaris ve atopik dermatit gibi inflamatuar dermatozlarla karışabilir. Saçlı deriyi tutan FMF; alopesi areata, psöriazis, skatrisyel alopesi ve seboreik dermatit ile ayırıcı tanı gerektirir. Aynı varyantın foliküler papülleri keratozis pilaris ve liken spinulosus ile; akneiform lezyonları ise akne, rozasea ve Favre-Racouchot sendromu ile benzerlik gösterebilir. Hipopigmente MF; vitiligo, tinea versicolor, postinflamatuvar hipopigmentasyon, pityriasis alba, progresif maküler hipomelanozis, idiopatik guttat hipomelanozis ve lepra ile; hiperpigmente MF ise fiks ilaç erüpsiyonu, pigmente kontakt dermatit, ashy dermatozu, idiopatik eruptif maküler hiperpigmentasyon ve

kutanöz amiloidoz ile ayırıcı tanıya girer. İktiyoziform MF, kazanılmış iktiyoz ve sarkoidozu taklit edebilirken; papüler veya pitiriyazis likenoides benzeri MF, lenfomatoid papülozis ve pitiriyazis likenoides kronika ile karışabilir. Palmoplantar yerleşimli MF, dermatofit enfeksiyonları, psöriazis ve liken planus ile; psöriaziform MF ise doğrudan psöriazis ile benzerlik gösterebilir. Pagetoid retikülozis ve unilezyonel MF, papüloskuamöz dermatozlar ve Bowen hastalığı ile karışabilir. Poikilodermik MF, vasküler hastalıklara bağlı poikiloderma veya radyasyon dermatiti ile; purpurik MF ise pigmente purpurik dermatozlarla benzerlik gösterebilir. Bunun dışında verrüköz MF verruka ve hiperkeratotik dermatozlarla, büllöz MF enfeksiyonlar ve otoimmün büllöz hastalıklarla, püstüler MF enfeksiyonlar ve püstüler psöriazis ile; interstisyel ve granülomatöz MF ise granülomatöz dermatozlarla ayırıcı tanı gerektirir (56,57).

2.11. Evreleme

Mikozis fungoides ve SS'de evreleme, hastalığın yaygınlığını ve prognozunu belirlemede temel bir basamak olup, ISCL ve EORTC tarafından güncellenen tümör (tumor, T), lenf nodu (node, N), metastaz (metastasis, M), kan tutulumu (blood, B) sistemine dayanmaktadır. Bu sistemde deri, lenf nodu, visseral organlar ve periferik kan tutulumu birlikte değerlendirilerek hastalık evresi belirlenir. Lenf nodunu değerlendirmek için ise Dutch sistemi veya Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) patolojik evrelemelerinden biri kullanılır. Lenf nodu evrelemesi Tablo 4'te, TNMB kriterleri Tablo 5'te, MF/SS evreleme sistemi Tablo 6'da gösterilmiştir (58). (Tablo 4) (Tablo 5) (Tablo 6)

Tablo 4: Lenf nodu histopatolojik evreleme

	NCI Sınıflaması	Dutch Sistemi
N1	LN0: Atipik lenfosit yok LN1: Seyrek ve tek tek atipik lenfositler LN2: Artmış atipik lenfositler veya küçük hücre kümeleri	Grade 1: Dermatopatik Lenfadenopati
N2	LN3: Atipik lenfosit kümeleri, nodal yapı korunmuş	Grade 2: Erken MF tutulumu (serebriform çekirdekli hücreler >7.5 μm)
N3	LN4: Nodal mimarinin kısmi veya tamamen bozulması (neoplastik hücrelerle)	Grade 3: Kısmi nodal yapı kaybı (çok sayıda atipik serebriform hücre) Grade 4: Tam nodal yapı kaybı

LN: Lenf nodu

Tablo 5: ISCL/EORTC MF/SS TNMB kriterleri

MF/SS TNMB Evreleme	
Deri	**T1:** Vücut yüzey alanı (VYA)'nın <%10'nun tutan yama, papül ve/veya plak T1a: sadece yama T1b: plak ve/veya yama
	T2: VYA'nın ≥ %10'nunu kaplayan yama, papül ve/veya plak T2a: sadece yama T2b: plak ve/veya yama
	T3: Bir veya daha fazla tümör (≥1 cm çaplı)
	T4: VYA'nın ≥%80'ini tutan eritrodermi
Lenf Nodu	**N0:** Klinik olarak anormal periferik lenf nodu yok, biyopsi gerekli değil
	N1: Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade 1 veya NCI LN0-2 N1a: Klon negatif* N1b: Klon pozitif*
	N2: Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade 2 veya NCI LN3 N2a: Klon negatif* N2b: Klon pozitif*
	N3: Klinik olarak anormal periferik lenf nodu; histopatoloji Dutch grade3-4 veya NCI LN4; klon pozitif* veya negatif*
	Nx: Klinik olarak anormal lenf nodu var, ancak histolojik doğrulama yok
Metastaz	**M0:** Visseral organ tutulumu yok
	M1: Visseral organ tutulumu var (patolojik olarak doğrulanmış)
Kan	**B0:** Anlamlı kan tutulumu yok, ≤ %5 Sezary hücresi B0a: Klon negatif* B0b: Klon pozitif*
	B1:>%5 Sezary hücresi, ancak B2 kriterlerini karşılamaz B1a: Klon negatif* B1b: Klon pozitif*
	B2: ≥1000/μL Sezary hücresi ve klon pozitif* veya aşağıdakilerden biri 1)$CD4^+$ veya $CD3^+$ hücrelerde artış ile CD4/CD8 oranının ≥10 olması 2) ≥%40 $CD4^+/CD7^-$ veya ≥%30 $CD4^+/CD26^-$

**TCR geninin PCR veya Southern blot analizi ile tanımlanır*

Tablo 6: MF/SS evreleme

	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
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

2.12. TEDAVİ

Mikozis fungoides ve SS'de tedavi yaklaşımı, hastalığın evresi, deri tutulumunun yaygınlığı ve hastaya özgü klinik özellikler dikkate alınarak belirlenir. Güncel konsensus önerilerine göre erken evrede (evre IA-IB-IIA) öncelikle cilt yönelimli tedaviler tercih edilirken, ileri evrede (evre IIB-IVB) veya bu tedavilere yanıt alınamadığında sistemik seçenekler devreye girer (59).

2.12.1. Deriye Yönelik Tedaviler

2.12.1.1. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, MF tedavisinde erken evrede tek başına kullanılabilmektedir. İleri evrelerde ise diğer tedavilerle birlikte kombine kullanılmaktadır. Fakat literatürde monoterapiye ait veriler sınırlıdır. Kartan ve ark. (2021) çalışmasında, potent topikal kortikosteroid monoterapisinin erken evre hastalarda etkili olduğu, yanıt oranının yaklaşık %81'e ulaştığı; ileri evrelerde ise yanıtın daha düşük olduğu (%33,3) bildirilmiştir (60).

2.12.1.2. Topikal Klormetin

Topikal klormetin (mekloretamin), nitrojen mustard grubuna ait bir alkilleyici ajan olup DNA'ya etki ederek hücre çoğalmasını baskılar. MF tedavisinde uzun süredir kullanılan bu ajan, özellikle erken evre hastalıkta tercih edilen deriye yönelik tedavilerden biridir. Günümüzde %0,02 jel formu ile daha standart ve stabil bir kullanım sağlanmış, klinik çalışmalarda merhem formuna benzer ya da daha iyi yanıt oranları elde edildiği gösterilmiştir. Tedaviye yanıtın zamanla arttığı ve en yüksek etkinliğin genellikle birkaç ay içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. En sık görülen yan etkiler lokal olup çoğunlukla kontakt dermatit şeklindedir; bu durum genellikle uygulama sıklığının azaltılması ile veya topikal kortikosteroidlerle kontrol altına alınabilir. Sistemik emilim göstermemesi nedeniyle belirgin sistemik toksisite beklenmez (59,61).

2.12.1.3. Topikal Karmustin

Topikal karmustin, topikal klormetin benzeri etki gösteren β-kloro-nitrozüre yapısında bir alkilleyici ajandır. Sistemik emilim görülebilmektedir. Bu nedenle hematolojik yan etkilere sebep olabilmektedir. Yan etkileri sebebiyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (61,62).

2.12.1.4. Diğer Topikal Tedaviler

Topikal beksaroten, MF tedavisinde erken evrede tercih edilebilen topikal bir retinoiddir. Retinoid X reseptörleri üzerinden etki ederek hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon için düzenleyici etki gösterir. Klinik çalışmalarda anlamlı oranda parsiyel ve tam yanıt elde edildiği bildirilmiştir. En sık yan etkiler uygulama alanında eritem, irritasyon ve pruritus şeklindedir (63).

Tazaroten, psöriazis ve akne tedavisi için onaylı olup erken evre MF'de küçük çalışmalarda etkili ve güvenli bulunmuş retinoid grubu topikal ajandır. Ancak sonuçlar doğrulanmadığı için kullanımı önerilmemektedir (59).

Sınırlı sayıda olgu bildirimi ve küçük serilerde elde edilen bulgular, erken evre MF hastalarında imikimod %5 krem, 5-fluorourasil krem ile takrolimus %0,1 merhemin yararlı olabileceğini düşündürmektedir (62).

2.12.1.5. Fototerapi

Fototerapi, MF tedavisinde özellikle erken evrelerde birinci basamakta yer alan ve yüksek yanıt oranları sağlayabilen temel bir yaklaşımdır; ancak yanıt süreleri genellikle sınırlı olup tekrarlayan kürler gerekebilir. Dar band Ultraviyole-B (db-UVB) (311-313 nm) ve psoralen ve ultraviyole-A (PUVA), antiproliferatif ve immünmodülatör etkileriyle neoplastik T hücrelerinde apoptoz oluşturarak etki gösterir. PUVA ve db-UVB'nin benzer klinik başarı sağladığı, buna karşılık PUVA uygulamasının daha fazla yan etki ile ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir. Ultraviyole A (UVA)1 (340-400 nm) daha derin dokulara penetre olabilmektedir fakat dezavantajı sınırlı merkezlerde uygulanabilmesidir. Fototerapi gerektiğinde sistemik ajanlarla kombine edilebilir. Bununla birlikte idame tedavisinin faydası net değildir. Kümülatif doz artışıyla kronik fotohasar ve özellikle PUVA ile ilişkili deri kanseri riski artabileceğinden tedavi dikkatle planlanmalıdır. Fotodinamik tedavi ve excimer lazer lokalize dirençli lezyonlarda seçenek olabilirken, ileri evre hastalıkta fototerapi genellikle tek başına yeterli değildir ve daha çok destekleyici amaçla kullanılmaktadır (59,62,64).

2.12.1.6. Total Deri Elektron Işın Tedavisi ve Lokalize Radyoterapi

Total deri elektron ışın tedavisi (Total skin electron beam therapy, TSEB) ve lokalize radyoterapi, MF tedavisinde uzun süredir kullanılan radyoterapi yöntemleridir. Elektron ışınlarının yüzeyel dokularla sınırlı etki göstermesi sayesinde deri tutulumu hedeflenirken derin dokular korunabilmektedir. Özellikle yaygın ve kalın plaklı hastalarda TSEB tercih edilirken, daha sınırlı lezyonlarda lokalize radyoterapi uygulanabilmektedir. Düşük doz TSEB uygulamalarının, daha yüksek dozlarla benzer yanıt oranları sağlarken daha düşük toksisite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (59,61).

2.12.2. Sistemik Tedaviler

2.12.2.1. Retinoidler

Retinoidler, etkilerini hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyerek, immün yanıtı modüle ederek ve malign T hücrelerinde apoptozu

indükleyerek göstermektedir. Bu ajanlar arasında en geniş veri beksaroten için mevcut olup, farklı dozlarda %20 ile %67 arasında değişen yanıt oranları bildirilmiştir ve hem klasik hem de varyant olgularda etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. Alitretinoin ve asitretin gibi diğer retinoidler de hastalık kontrolü sağlayabilen alternatif seçenekler olarak değerlendirilmiştir. Retinoid tedavileri sırasında sık gözlenen yan etkiler hipertrigliseridemi ve hipotiroidi olup, uygun tedavi ile yönetilebilmektedir. Ayrıca retinoidlerin IFN-α, fototerapi ve TSEB gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanıldığında daha iyi klinik yanıtlar elde edildiği bildirilmiştir (65).

2.12.2.2. İnterferon-α

İnterferon-α, MF/SS tedavisinde uzun süredir kullanılan temel ajanlardan biri olup; CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü hücreleri aktive etmesi, Th2 yanıtını baskılaması, Major histocompatibility complex (MHC) sınıf I ekspresyonunu artırması ve IL-5 üretimini azaltması yoluyla antitümör etki gösterir. Klinik çalışmalarda genel yanıt oranlarının %50'nin üzerinde olduğu, yanıtların özellikle erken evrelerde ve yüksek dozlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. IFN-α'nın fototerapi, retinoid veya radyoterapi ile kombinasyonu tedavi etkinliğini artırabilmekte, örneğin IFN + PUVA kombinasyonu daha yüksek tam yanıt oranları ile ilişkilendirilmektedir. Pegile IFN-alfa-2a, daha uzun yarı ömrü ve haftada tek doz uygulanabilmesi nedeniyle konvansiyonel formların yerini almıştır. Bu ajan ile yapılan çalışmalarda yanıt oranlarının %50–66 arasında değiştiği bildirilmiştir. Tedavi genellikle iyi tolere edilse de yan etkiler çoğunlukla dozla ilişkili olup grip benzeri semptomlar, yorgunluk, hematolojik değişiklikler ve karaciğer enzim yüksekliği en sık görülen bulgulardır (59,66,67).

2.12.2.3. Hedefe Yönelik İmmünoterapiler

Brentuximab vedotin, CD30 hedefli bir antikor-ilaç konjugatı olup CD30 pozitif hücrelere bağlanarak sitotoksik etkisi ile hücre ölümüne yol açar; ALCANZA çalışmasında daha önce tedavi almış CD30+ MF hastalarında yüksek ve kalıcı yanıt oranları ile progresyonsuz sağkalımda uzama sağlamıştır. En önemli kısıtlayıcı yan etki periferik nöropatidir (68).

Mogamulizumab, CCR4'e bağlanarak bu reseptörü eksprese eden T hücrelerini hedefleyen bir monoklonal antikordur; MAVORIC çalışmasında relaps veya refrakter MF/SS hastalarında anlamlı klinik yanıtlar ve uzamış progresyonsuz sağkalım göstermiştir (68).

Alemtuzumab, CD52 hedefli humanize immünoglobulin G1 monoklonal antikordur. 2018'de yayımlanan sistematik derleme, özellikle SS'de etkili olduğunu ve düşük doz kullanımında toksisitenin daha sınırlı kaldığını göstermiştir. Mogamulizumabın klinik kullanıma girmesiyle birlikte bu ajanın kullanımı daha çok seçilmiş olgularla sınırlandırılmıştır (59).

2.12.2.4. Histon Deasetilaz İnhibitörleri ve Denileukin Diftitox

Histon deasetilaz inhibitörleri, vorinostat ve romidepsin olup gen transkripsiyonunu etkileyerek hücre döngüsünün durmasına ve apoptoza yol açan sistemik tedavi ajanlarıdır. MF/SS tedavisinde klinik etkinlik göstermiştir. Özellikle romidepsinin Sezary hücre yükü yüksek hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir (66).

Denileukin diftitox ise CD25'i hedefleyen rekombinant bir füzyon proteinidir. Relaps veya refrakter MF/SS hastalarında yanıt sağlayabildiği bildirilmiştir. Ancak bu iki grup tedavinin Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) onayı bulunmamaktadır ve EORTC kılavuzlarında yer almamaktadır (66).

2.12.2.5. Ekstrakorporeal Fotoferez

Lökaferez yoluyla toplanan lökositler 8-metoksipsoralen ile işlenir. Bu lökositler UVA ışınına maruz bırakıldıktan sonra yeniden hastaya geri verilir. Ekstrakorporeal fotoferez, bu işlemlere dayanan immünomodülatör bir tedavi yöntemidir (69). SS ve eritrodermik MF olgularında ilk basamak yaklaşımlar arasında kabul edilmektedir. Uygulama genellikle iki gün üst üste yapılmaktadır. 2–4 haftalık aralıklarla tekrarlanmakta ve en az altı ay devam ettirilmektedir. 8-metoksipsoralenin aferez torbası içerisinde kullanılması, ilacın sistemik dolaşıma geçişini azaltarak buna bağlı yan etkilerin daha sınırlı görülmesine katkı sağlar. Ekstrakorporeal fotoferez çoğunlukla iyi tolere edilir; baş ağrısı, ateş, kas ağrısı ve hafif hematolojik değişiklikler görülebilmekle birlikte ciddi advers olaylar nadir izlenir (70).

2.12.2.6. Kemoterapötikler

Sistemik kemoterapiler ileri evre hastalarda kullanılmaktadır. Küratif tedaviden ziyade palyatif bir amaç taşımaktadır. Deri yönelimli tedavi veya immünobiyolojik tedavilere dirençli ileri evre olgularda sistemik kemoterapiler düşünülebilir. Erken evre MF'de ise kemoterapi önerilmemektedir (62).

Mikozis fungoides ve SS'de kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlar arasında pegile lipozomal doksorubisin, gemcitabin, metotreksat ve klorambusil yer almakta; ayrıca siklofosfamid, pentostatin, fludarabin, 2-klorodeoksiadenozin, bendamustin ve trimetreksat gibi diğer sitotoksik ajanlar da çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır. Kombinasyon rejimleri içinde en sık bildirilen protokollerden biri CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) olup, VICOP-B (etoposid, idarubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizolon, bleomisin) ve EPOCH (etoposid, prednizolon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin) gibi çok ajanlı rejimler de değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, yoğun kombinasyon tedavilerinin genel sağkalım üzerine belirgin üstünlük sağlamadığı ve toksisitelerinin daha yüksek olabildiği bildirilmektedir. Tek ajan tedavilerin ise daha düşük toksisite ile benzer etkinlik sağlayabildiği ve bu nedenle ileri evre MF/SS'de palyatif yaklaşımda sıklıkla tercih edildiği belirtilmektedir (59,62,71).

2.12.2.7. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Mikozis fungoides ve SS'de allojenik kök hücre nakli, uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilen ve küratif potansiyel taşıyan tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Otolog kök hücre nakli ile geçici yanıtlar elde edilebilmesine rağmen hastaların çoğunda yeniden hastalık gelişebilmektedir. Bu nedenle bu yaklaşım günümüzde önerilmemektedir. Allojenik nakil, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıdığı için genellikle ileri evre, progresyon riski yüksek ve genel durumu uygun hastalarda tercih edilmektedir (71).

2.13. PROGNOZ

Erken evre MF; evre IA, IB ve IIA hastalığı kapsamakta olup genellikle yalnızca deri tutulumu ile karakterizedir. Evre IA'da deri yüzeyinin %10'undan azı etkilenirken, evre IB'de daha yaygın deri tutulumu bulunmaktadır. Evre IIA hastalıkta

ise deri bulgularına ek olarak sınırlı lenf nodu tutulumu görülebilmektedir. İleri evre hastalık ise tümör evresi MF, eritrodermik hastalık, belirgin kan tutulumu, yaygın lenf nodu tutulumu veya visseral organ tutulumu bulunan olguları kapsamaktadır (7,72).

Mikozis fungoides çoğu hastada yavaş seyirli olup uzun süre deriyle sınırlı kalabilmektedir. Hastaların büyük bölümü tanı anında erken evrede başvurmakta ve bu grupta sağkalım genellikle on yıllarla ifade edilmektedir. Bununla birlikte klinik seyir değişkendir ve erken evre MF hastalarının yaklaşık %25–33'ünde progresyon görülebilmektedir. İleri evre MF ve SS'de ise prognoz belirgin şekilde kötüleşmekte ve medyan sağkalımın yaklaşık 3–5 yıla kadar düşebildiği bildirilmektedir (6–8).

PROCLIPI, MF ve SS'de prognozu etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla yürütülen çok merkezli ve prospektif bir uluslararası kayıt çalışmasıdır. Bu çalışmada hastalara ait klinik özellikler, histopatolojik bulgular, kan ve görüntüleme verileri ile tedavi yanıtı, yaşam kalitesi ve sağkalım sonuçları sistematik olarak kaydedilmektedir. PROCLIPI verileri, özellikle erken evre hastalarda progresyon riskini ve ileri evre hastalarda sağkalımı etkileyen belirteçlerin ortaya konulmasına katkı sağlamıştır. İleri yaş, plak/tümör evresi hastalık, lenf nodu tutulumu, yüksek LDH düzeyi, follikülotropizm ve BHT gibi özelliklerin daha olumsuz klinik seyir ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

Histopatolojik progresyon da MF prognozunu etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle BHT gelişimi, daha agresif klinik seyir ve daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Transformasyona uğramış olgularda büyük hücre oranında belirgin artış, epidermotropizmde azalma ve daha diffüz dermal infiltrasyon dikkati çekmektedir. Bazı hastalarda histolojik transformasyonun, klinik tümör progresyonu gelişmeden önce yama veya plak lezyonlarında saptanabildiği bildirilmiştir. Ayrıca ekstrakutanöz yayılım gelişiminin transformasyona uğramış MF hastalarında en önemli kötü prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez konusu, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından 28.01.2025 tarihinde onaylanmış (EK-1); etik kurul onayı ise aynı hastanenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.09.2025 tarihli HNHEAH-GOAEK 2025/110 HNEAH-GOAEK/KK/2025/110 kararı ile alınmıştır (EK-2).

Bu çalışma, retrospektif, tanımlayıcı ve analitik tasarımlı tek merkez çalışması olarak planlanmıştır. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'nde 2010–2025 yılları arasında C84.0 ICD kodu ile kayıtlı, histopatolojik olarak MF tanısı doğrulanmış, en az bir yıllık klinik takibi bulunan ve ardışık iki histopatolojik değerlendirmesi arasında en az bir yıl aralık olan toplam 82 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yetersiz klinik veya patolojik veriye sahip hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Her hasta için tanı yaşı, tanıda gecikme süresi ve toplam takip süresi kayıt altına alınmıştır. Tanı yaşı; 0–39 yaş, 40–64 yaş ve 65 yaş ve üzeri olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastalar MF varyantına göre klasik MF ve diğer MF varyantları olarak iki ana grupta değerlendirilmiş; alt varyantların sayı ve yüzde dağılımları ayrıca belirtilmiştir. LDH ve β2-mikroglobulin düzeyleri laboratuvar parametreleri olarak değerlendirilirken, CD30 pozitifliği ve BHT varlığı histopatolojik/immünohisto kimyasal bulgular kapsamında incelenmiştir. Hastaların histopatolojik bulguları patoloji raporları esas alınarak yama evre MF, plak evre MF, FMF, tümöral evre MF ve büyük hücre transforme MF şeklinde kategorize edilmiştir. Klinik evreleme TNMB sınıflaması temel alınarak yapılmış; hastalar erken evre ve ileri evre MF olarak iki gruba ayrılmıştır. Hem histopatolojik hem de evre bulguları; başlangıç, 1–2. yıl, 3–4. yıl, 5–6. yıl, 7–8. yıl ve 9. yıl ve üzeri olmak üzere altı zaman diliminde kaydedilmiş, her döneme ait mevcut hasta sayıları ayrıca belirtilmiştir. Ardışık dönemler arasındaki histopatolojik ve klinik evre geçişleri karşılaştırmalı tablolar aracılığıyla analiz edilmiştir. Takip süresi boyunca MF'ye bağlı mortalite gelişimi değerlendirilerek başlangıç evresi ile ilişkisi incelenmiştir. MF nedeniyle ex olan hastalar kayıt altına alınmış ve sağkalım durumu sayı ve yüzde (%) olarak analiz edilmiştir. Başlangıç ve son histopatolojik sonuç karşılaştırılarak hastalar histopatolojik seyir açısından;

başlangıç ve son evre karşılaştırılarak da evre seyri açısından ayrı ayrı regresyon, stabil ve progresyon olarak gruplandırılmıştır. Her iki gruplandırma için MF varyantı, tanı yaşı grubu, CD30 pozitifliği, BHT varlığı, LDH yüksekliği ve β2-mikroglobulin yüksekliği ile ilişkiler bağımsız olarak incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen veriler, Jamovi programının 2.7.26 sürümü kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırılmasında grupların normal dağılımlı olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ($n>30$) veya Shapiro-Wilk testi ($n<30$) ile test edilmiştir. Grupların normal dağılımlı olmadığı durumlar için parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablonun hücrelerinin %20'sinden fazlasında beklenen frekansların 5'ten az olması durumunda Fisher exact testi, diğer durumlarda ise Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tezi hazırlayan araştırmacı ve tez danışmanı; çalışmanın planlanması, veri toplanması, analizi ve değerlendirilmesi süreçlerinde sonuçları etkileyebilecek herhangi bir maddi veya manevi destek almamıştır. Ayrıca çalışmanın hiçbir aşamasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederiz.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın tanı yaşı ortalaması 51,35 yıl olup, minimum tanı yaşı 15 ve maksimum tanı yaşı 78 olarak saptandı. Tanıda gecikme süresi ortalama 7,43 yıl olup, minimum 0 yıl ve maksimum 42 yıl olarak bulundu. Ortalama takip süresi 6,06 yıl iken, minimum takip süresi 1 yıl ve maksimum takip süresi 14 yıl idi. Hastaların 52'si erkek (%63,4), 30'u kadın (%36,6) idi. (Tablo 7) Olguların 64'ü (%78) klasik MF, 18'i (%22) ise diğer MF varyantlarından oluşmaktaydı. Klasik MF grubunda 40 erkek ve 24 kadın hasta bulunurken, diğer MF varyantı grubunda 12 erkek ve 6 kadın hasta yer almaktaydı. (Tablo 8)

Tablo 7: Demografik ve klinik özellikler

Özellik	Değer
Hasta sayısı, n	82
Tanı yaşı, ortalama (min–maks)	51,35 (15–78)
Tanıda gecikme süresi(yıl), ortalama (min–maks)	7,43 (0–42)
Takip süresi(yıl), ortalama (min–maks)	6,06 (1–14)
Erkek, n (%)	52 (%63,4)
Kadın, n (%)	30 (%36,6)

Tablo 8: MF varyantlarının genel ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Klasik MF n (%)	Diğer MF varyantları n (%)	Toplam
Erkek	40 (%76,9)	12 (%23,1)	52
Kadın	24 (%80,0)	6 (%20,0)	30
Toplam	64 (%78,0)	18 (%22,0)	82

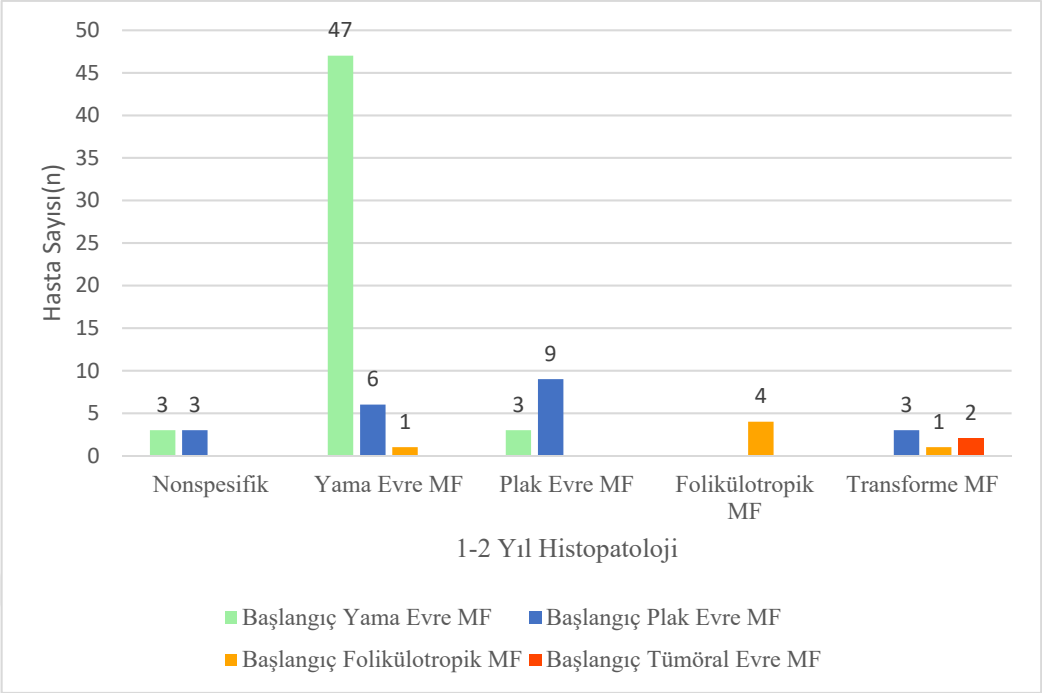
Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın MF varyantları incelendiğinde, en sık görülen varyantın 64 hasta (%78,0) ile klasik MF olduğu görüldü. Bunu 8 hasta (%9,8) ile FMF ve 3 hasta (%3,7) ile eritrodermik MF izledi. Granülomatöz MF, interstisyel MF, pagetoid retiküloz, palmar MF, poikilodermik MF, psöriaziform MF ve verrüköz MF varyantlarının ise her biri 1 hastada (%1,2) saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9: MF varyantlarının dağılımı

MF varyantı	n (%)
Klasik MF	64 (%78,0)
Folikülotropik MF	8 (%9,8)
Eritrodermik MF	3 (%3,7)
Granülomatöz MF	1 (%1,2)
İnterstisyel MF	1 (%1,2)
Pagetoid retiküloz MF	1 (%1,2)
Palmar MF	1 (%1,2)
Poikilodermik MF	1 (%1,2)
Psöriaziform MF	1 (%1,2)
Verrüköz MF	1 (%1,2)
Toplam	82 (%100)

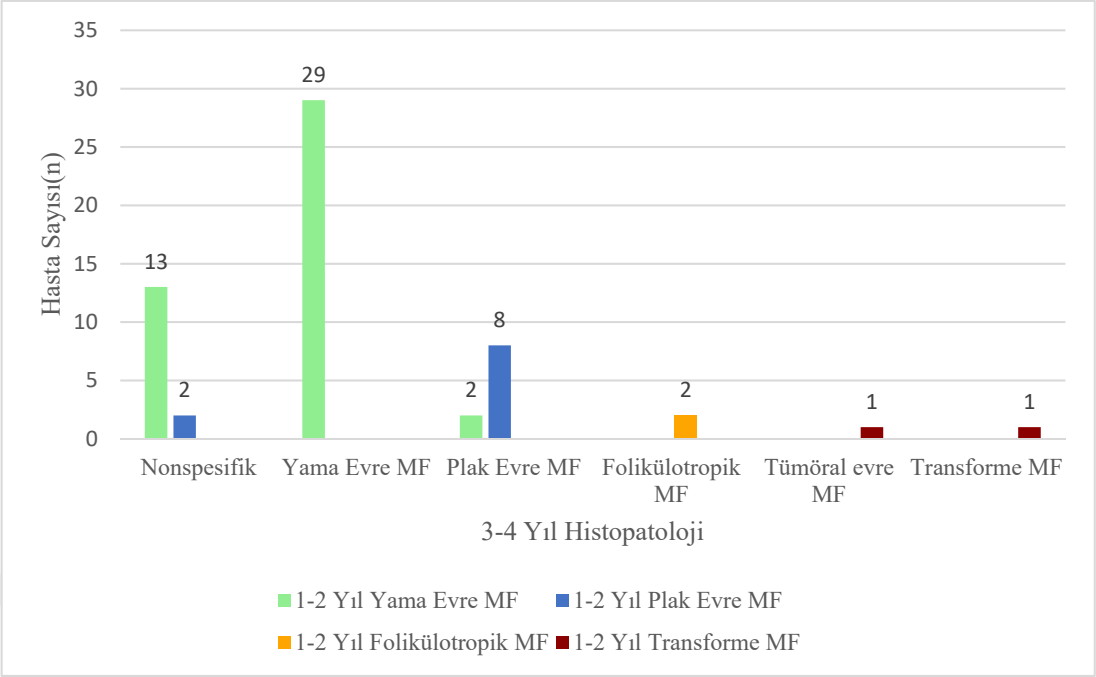
Mikozis fungoides hastalarının histopatolojik değişimleri; başlangıç, 1–2 yıl, 3–4 yıl, 5–6 yıl, 7–8 yıl ve 9 yıl üzeri takip dönemleri esas alınarak ardışık zaman aralıkları içerisinde değerlendirildi.

Başlangıç ile 1–2 yıllık takip süreci arasındaki histopatolojik değişimler incelendiğinde, başlangıçta yama evre MF tanısı bulunan 53 hastanın 47'sinde takip sonunda yine yama evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. Bu grupta 3 hastada plak evreye progresyon izlenirken, 3 hastada nonspesifik histopatolojik bulgulara regresyon saptandı. Başlangıçta plak evre histopatolojik bulgulara sahip 21 hastanın 9'unda 1-2 yıllık takipte plak evre bulgularının devam ettiği görüldü. Bu hastaların 6'sında yama evreye regresyon, 3'ünde nonspesifik histopatolojik bulgulara gerileme izlenirken, 3 hastada transforme MF gelişimi saptandı. Başlangıçta FMF tanısı bulunan 6 hastanın 4'ünde 1-2 yıllık takipte aynı histopatolojik özelliklerin sürdüğü, 1 hastada transforme MF'ye progrese olduğu ve 1 hastada yama evre histopatolojisine regrese olduğu görüldü. Başlangıçta tümöral evre MF tanısı bulunan 2 hastanın ise takip sonunda transforme MF'ye progrese olduğu saptandı. (Şekil 1)



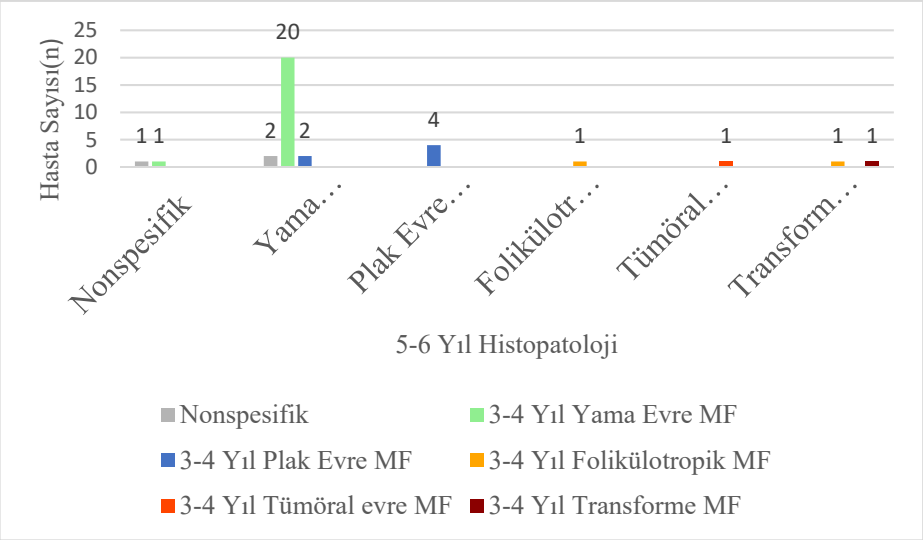
Şekil 1: Başlangıç histopatolojisine göre 1–2. Yıldaki histopatolojik dağılım

Bir-iki yıllık takipte değerlendirilen 82 hastanın, 3–4 yıllık takip döneminde 58 hastaya düştüğü görüldü. 3–4 yıllık takip sürecinde histopatolojik değişimler incelendiğinde, 1–2 yıllık takipte yama evre histopatolojik bulgulara sahip 44 hastanın 29'unda yama evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. Bu grupta 13 hastada nonspesifik histopatolojiye gerileme, 2 hastada ise plak evreye histopatolojik progresyon izlendi. 1–2 yıllık takipte plak evre histopatolojik bulgulara sahip 10 hastanın 8'inde 3–4 yıllık takipte plak evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. Bu grupta 2 hastada nonspesifik histopatolojiye gerileme izlendi. 1–2 yıllık takipte FMF tanısı bulunan 2 hastanın tamamında 3–4 yılda da aynı histopatolojik özelliklerin sürdüğü görüldü. 1–2 yıllık takipte transforme MF histopatolojik bulguları bulunan 2 hastanın 1'inde transforme MF histopatolojik özelliklerinin devam ettiği, 1 hastada ise transformasyonun devam etmediği, tümöral evre MF olarak sonuçlandığı saptandı. (Şekil 2)



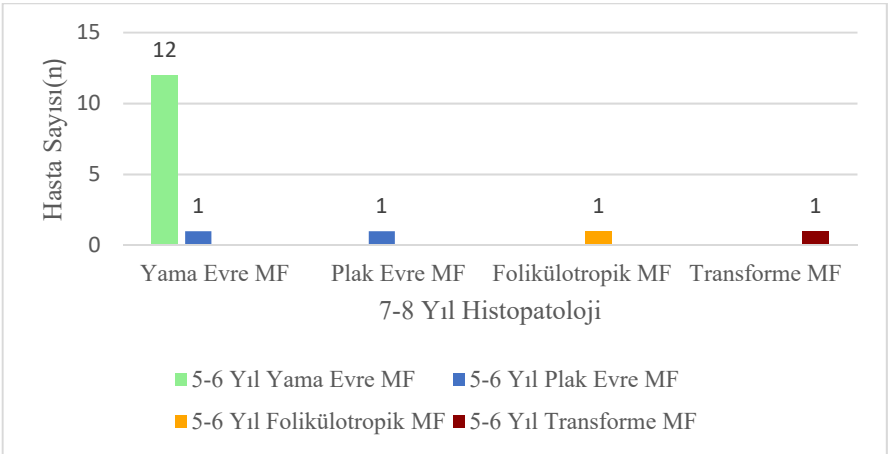
Şekil 2: 1–2. yıl histopatolojisine göre 3–4. yıldaki histopatolojik dağılım

Üç-dört yıllık takipte değerlendirilen 58 hastanın, 5–6 yıllık takip döneminde 34 hastaya düştüğü görüldü. 5–6 yıllık takip sürecinde histopatolojik değişimler incelendiğinde, 3–4 yıllık takipte yama evre histopatolojik bulgulara sahip 21 hastanın 20'sinde yama evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. Bu grupta 1 hastada nonspesifik histopatolojiye regresyon izlendi. 3–4 yıllık takipte plak evre histopatolojik bulgulara sahip 6 hastanın 4'ünde 5-6 yıllık takipte plak evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. Bu grupta 2 hastada yama evre histopatolojik regresyon izlendi. 3–4 yıllık takipte nonspesifik histopatolojik bulgulara sahip 3 hastanın 5-6 yıllık takipte 1'inde nonspesifik histopatolojik bulguların devam ettiği, 2 hastada ise yama evre histopatolojik progresyon izlendiği görüldü. 3–4 yıllık takipte FMF histopatolojik bulguları bulunan 2 hastanın 5-6 yıllık takipte 1'inde aynı histopatolojik özelliklerin devam ettiği, 1 hastada ise transforme MF'ye histopatolojik progresyon izlendiği saptandı. 3–4 yıllık takipte tümöral evre MF histopatolojik bulguları bulunan 1 hastada 5-6 yıllık takipte tümöral evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği saptandı. 3–4 yıllık takipte transforme MF histopatolojik bulguları bulunan 1 hastada 5-6 yılık takipte aynı histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. (Şekil 3)



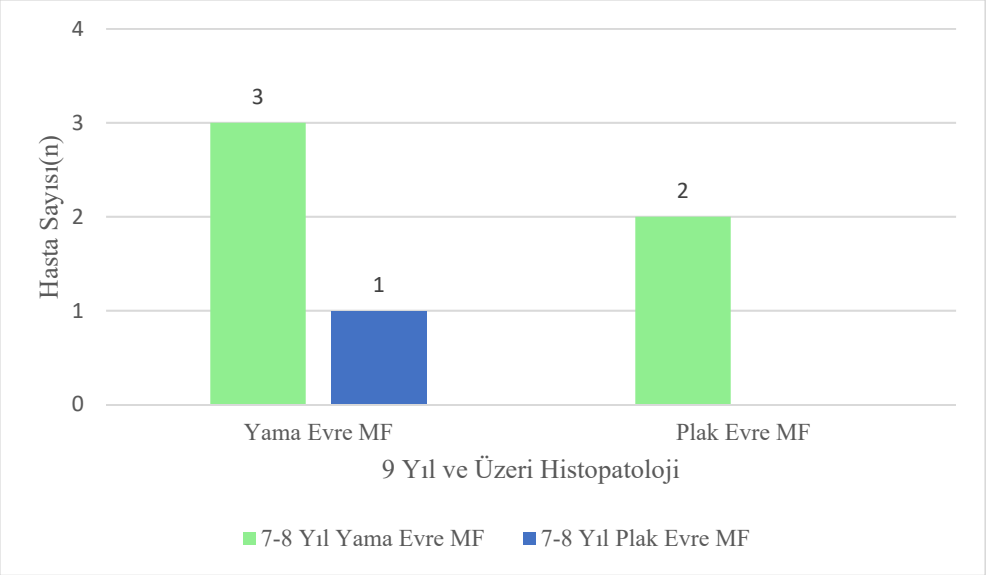
Şekil 3: 3–4. yıl histopatolojisine göre 5–6. yıldaki histopatolojik dağılım

Beş-altı yıllık takipte değerlendirilen 34 hastanın, 7–8 yıllık takip döneminde 16 hastaya düştüğü görüldü. 7–8 yıllık takip sürecinde histopatolojik değişimler incelendiğinde, 5–6 yıl takibinde yama evre histopatolojik bulgulara sahip 12 hastanın tamamında yama evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. 5–6 yıl takibinde plak evre histopatolojik bulgulara sahip 2 hastanın 7-8 yıllık takipte 1'inde plak evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği, 1 hastada ise yama evreye histopatolojik regresyon izlendiği görüldü. 5–6 yıl takibinde FMF histopatolojik bulguları bulunan 1 hastada aynı histopatolojik özelliklerin 7–8 yıllık takipte devam ettiği saptandı. 5–6 yıl takibinde transforme MF histopatolojik bulguları bulunan 1 hastada 7-8 yıllık takipte aynı histopatolojik özelliklerin devam ettiği görüldü. (Şekil 4)



Şekil 4: 5–6. yıl histopatolojisine göre 7–8. yıldaki histopatolojik dağılım

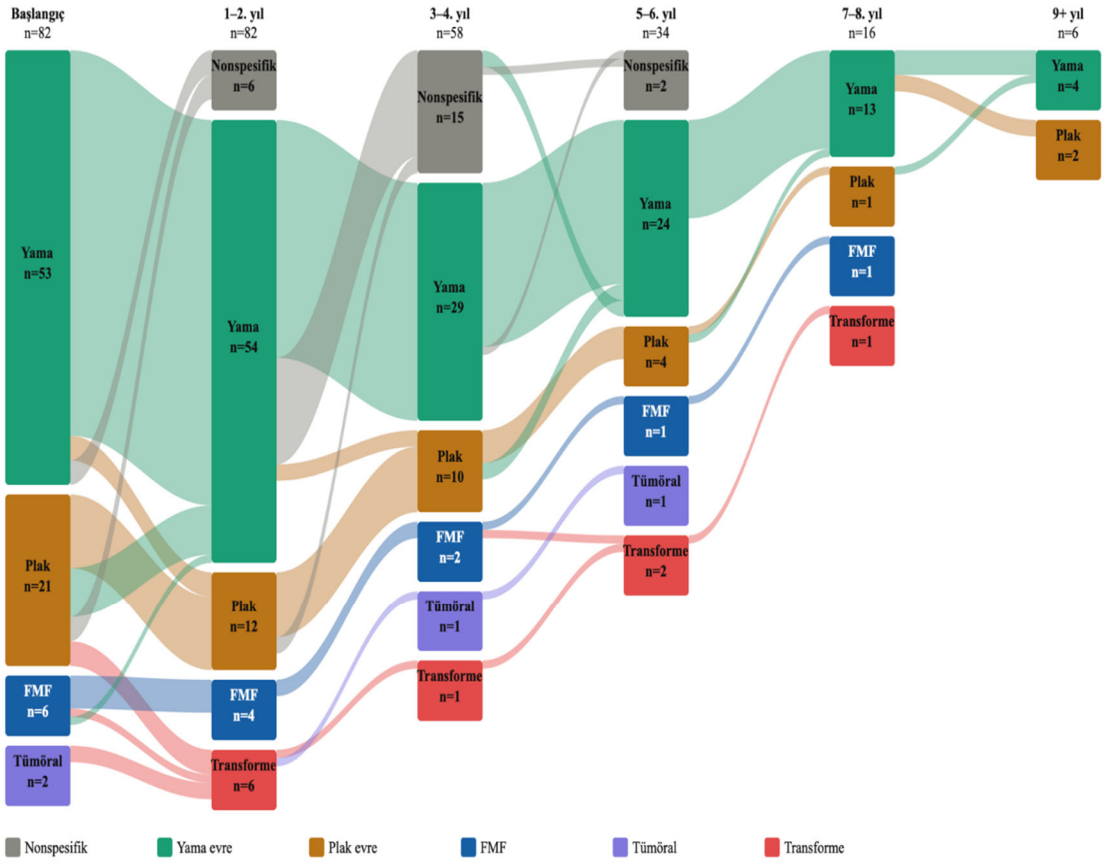
Yedi-sekiz yıllık takipte değerlendirilen 16 hastanın, 9 yıl ve üzeri takip döneminde 6 hastaya düştüğü görüldü. 9 yıl ve üzeri takip sürecinde histopatolojik değişimler incelendiğinde, 7–8 yıl takibinde yama evre histopatolojik bulgulara sahip 5 hastanın 9 yıl ve üzeri takibinde 3'ünde yama evre histopatolojik özelliklerin devam ettiği, 2 hastada ise plak evreye histopatolojik progresyon izlendiği görüldü. 7–8 yıl takibinde plak evre histopatolojik bulgulara sahip 1 hastada ise 9 yıl ve üzeri takibinde yama evre histopatolojik regresyon izlendiği saptandı. (Şekil 5)



Şekil 5: 7–8. yıl histopatolojisine göre 9. yıl ve sonrasındaki histopatolojik dağılım

Başlangıçtan 9 yıl ve üzerine uzanan takip süreci boyunca histopatolojik geçişler değerlendirildiğinde, hastaların farklı zaman dilimlerinde stabilite, regresyon ve progresyon paternleri sergilediği; nonspesifik histopatoloji, yama evre, plak evre, FMF, tümöral evre ve transforme MF kategorileri arasında dönemsel geçişlerin gözlemlendiği görüldü. Bazı hastalarda dönemler arası histopatolojik geçişlerin tek yönlü olmadığı gözlemlendi. İki hastada yama evresinden nonspesifik histopatolojiye gerileme sonrasında tekrar yama evresine dönüş, bir hastada yama evresinden plak evresine progresyon sonrasında yama evresine regresyon, bir hastada ise yama evresinden plak evresine progresyon sonrasında nonspesifik histopatolojiye gerileme izlendi. Takip sürelerine göre değerlendirilen toplam hasta sayısının 0–2 yıllık takip döneminde 82, 3–4 yıllık takip döneminde 58, 5–6 yıllık takip döneminde 34, 7–8

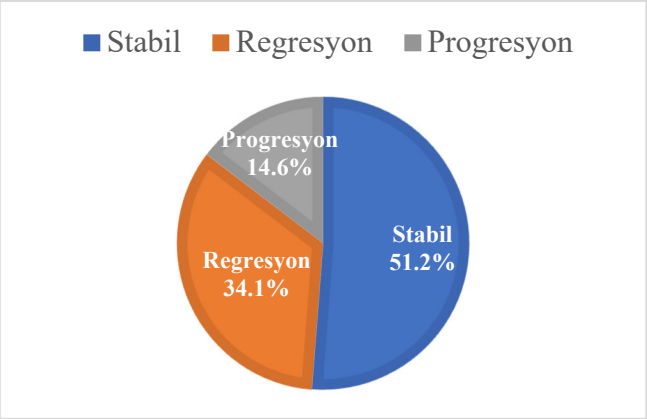
yıllık takip döneminde 16 ve 9 yıl ve üzeri takip döneminde 6 olduğu görüldü. (Şekil 6)



Şekil 6: MF hastalarının zamansal histopatolojik değişimleri: Sankey diyagramı (başlangıç – 9+ Yıl)

Kutu yüksekliği ve akış kalınlığı hasta sayısıyla orantılıdır. Her dönemde takipten çıkan hastalar nedeniyle toplam hasta sayısı azalmaktadır.

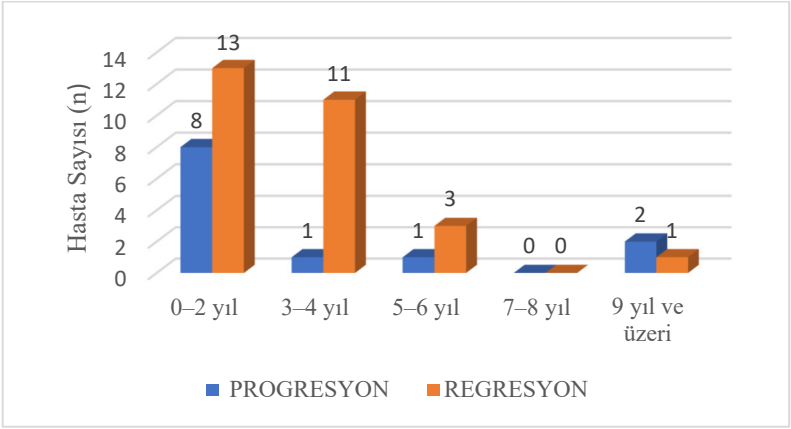
Histopatolojik bulguların ilk ve son değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, 82 hastanın 42'sinde (%51,2) histopatolojik açıdan stabil seyir izlendiği görüldü. Hastaların 28'inde (%34,1) histopatolojik regresyon saptanırken, 12 hastada (%14,6) histopatolojik progresyon geliştiği belirlendi. Buna göre, hastaların yaklaşık yarısında histopatolojik stabilite korunurken, regresyon oranının progresyon oranından daha yüksek olduğu görüldü. (Şekil 7)



Şekil 7: Histopatolojik değişimlerin yüzdeleri

Histopatolojik progresyon gelişen toplam 12 hastanın 8'inde ilk progresyonun 0–2 yıllık takip döneminde ortaya çıktığı görüldü. Birer hastada ilk progresyonun 3–4 yıl ve 5–6 yıl takip aralıklarında geliştiği saptanırken, 7–8 yıllık takip döneminde progresyon gelişen hasta bulunmadı. 9 yıl ve üzeri takip süresinde ise 2 hastada ilk histopatolojik progresyon izlendi.

Histopatolojik regresyon gelişen toplam 28 hastanın 13'ünde ilk regresyonun 0–2 yıllık takip döneminde geliştiği görüldü. İlk regresyonun 11 hastada 3–4 yıllık takip döneminde, 3 hastada ise 5–6 yıllık takip döneminde geliştiği saptandı. 7–8 yıllık takip döneminde regresyon izlenmezken, 9 yıl ve üzeri takip süresinde 1 hastada ilk histopatolojik regresyon görüldü. (Şekil 8)

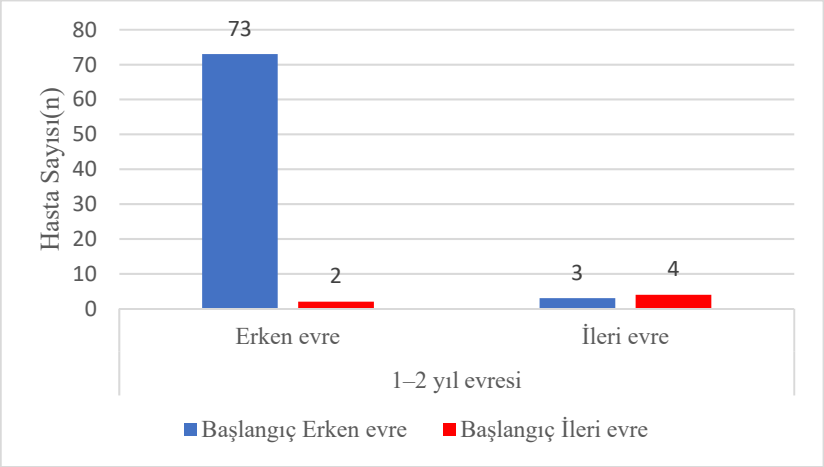


Şekil 8: Histopatolojik progresyon ve regresyonun ortaya çıktığı takip dönemi

Mikozis fungoides hastalarının evre değişimleri; başlangıç, 1–2 yıl, 3–4 yıl, 5–6 yıl, 7–8 yıl ve 9 yıl üzeri takip dönemleri esas alınarak ardışık zaman aralıklarında

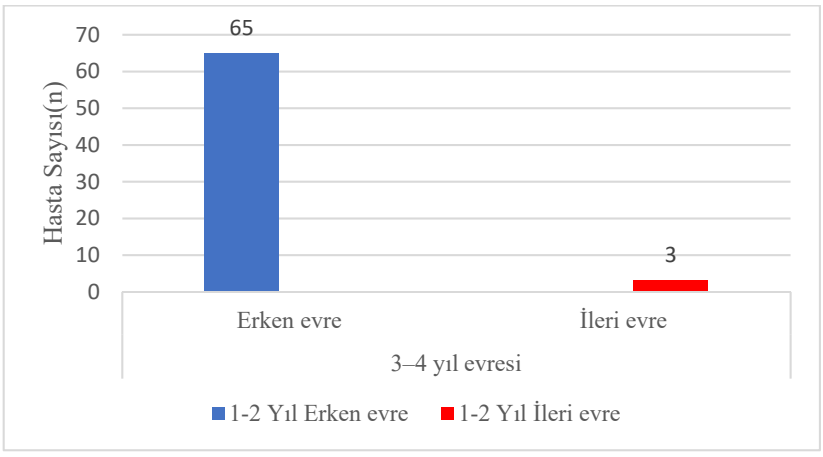
değerlendirildi.

Başlangıçta ve 1–2 yıllık takip sürecinde değerlendirilen 82 hastanın evre değişimleri incelendiğinde, başlangıçta erken evre hastalığa sahip 76 hastanın 73'ünde erken evre özelliklerin devam ettiği, 3 hastada ise ileri evre progresyonu geliştiği görüldü. Başlangıçta ileri evre hastalığa sahip 6 hastanın 4'ünde ileri evre özelliklerin devam ettiği, 2 hastada ise erken evreye regresyon izlendiği saptandı. (Şekil 9)



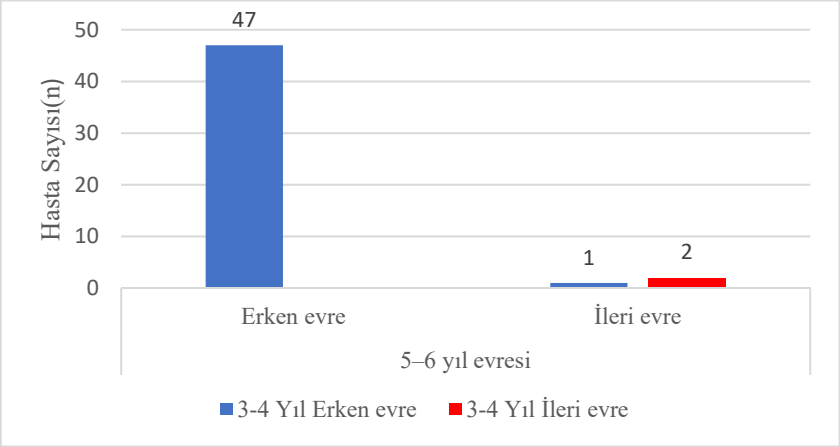
Şekil 9: Başlangıç evresine göre 1–2. yıldaki evre dağılımı

Bir-iki yıllık takipte değerlendirilen 82 hastanın, 3–4 yıllık takip döneminde 68 hastaya düştüğü görüldü. 3–4 yıllık takip sürecinde evre değişimleri incelendiğinde, 1–2 yıllık takipte erken evre hastalığa sahip 65 hastanın tamamında erken evre özelliklerin devam ettiği görüldü. 1–2 yıllık takipte ileri evre hastalığa sahip 3 hastanın tamamında ise 3-4 yıllık takipte ileri evre özelliklerin sürdüğü saptandı. (Şekil 10)



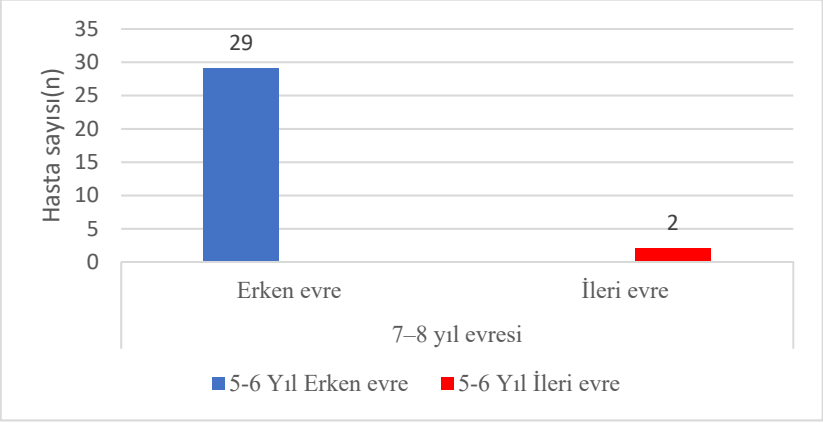
Şekil 10: 1–2. yıldaki evreye göre 3–4. yıldaki evre dağılımı

Üç-dört yıllık takipte değerlendirilen 68 hastanın, 5–6 yıllık takip döneminde 50 hastaya düştüğü görüldü. 5–6 yıllık takip sürecinde evre değişimleri incelendiğinde, 3–4 yıllık takipte erken evre hastalığa sahip 48 hastanın 47'sinde erken evre özelliklerin devam ettiği, 1 hastada ise ileri evre progresyonu geliştiği görüldü. 3–4 yıllık takipte ileri evre hastalığa sahip 2 hastanın tamamında 5–6 yıllık takipte ileri evre özelliklerin devam ettiği saptandı. (Şekil 11)



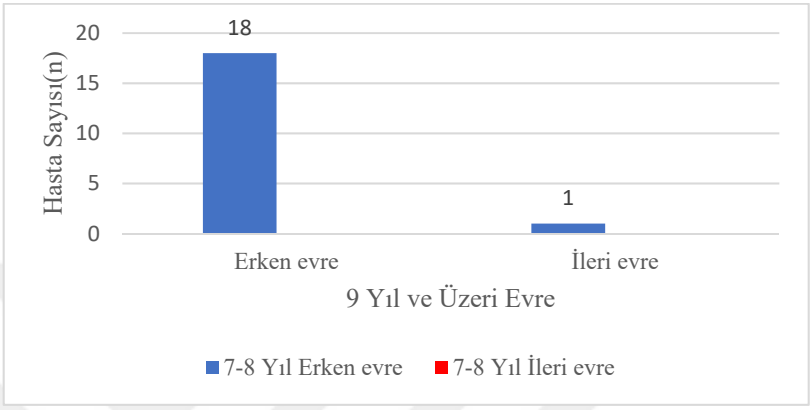
Şekil 11: 3–4. yıldaki evreye göre 5–6. yıldaki evre dağılımı

Beş-altı yıllık takipte değerlendirilen 50 hastanın, 7–8 yıllık takip döneminde 31 hastaya düştüğü görüldü. 7–8 yıllık takip sürecinde evre değişimleri incelendiğinde, 5–6 yıllık takipte erken evre hastalığa sahip 29 hastanın tamamında erken evre özelliklerin devam ettiği görüldü. 5–6 yıllık takipte ileri evre hastalığa sahip 2 hastanın tamamında ise 7–8 yıllık takipte ileri evre özelliklerin sürdüğü saptandı. (Şekil 12)



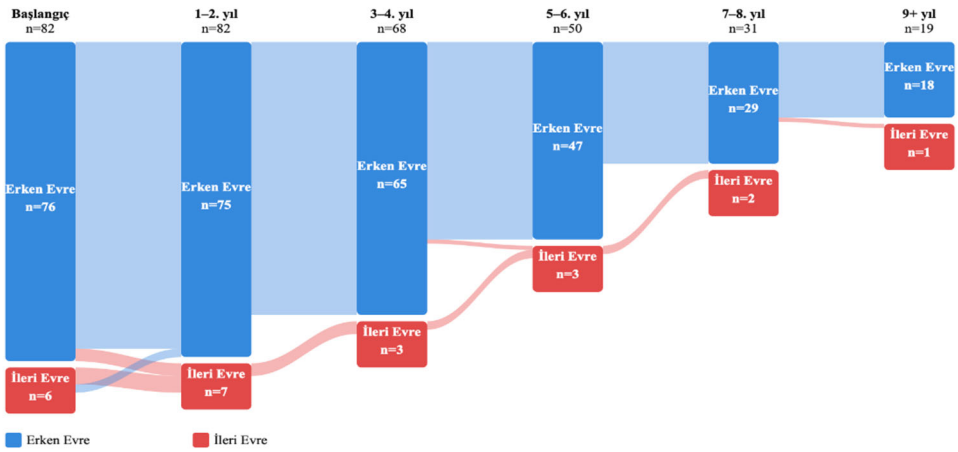
Şekil 12: 5–6. yıldaki evreye göre 7–8. yıldaki evre dağılımı

Yedi-sekiz yıllık takipte değerlendirilen 31 hastanın, 9 yıl ve üzeri takip döneminde 19 hastaya düştüğü görüldü. 9 yıl ve üzeri takip sürecinde evre değişimleri incelendiğinde, 7–8 yıllık takipte erken evre hastalığa sahip 19 hastanın 18'inde erken evre özelliklerin devam ettiği, 1 hastada ise ileri evre progresyonu geliştiği görüldü. (Şekil 13)



Şekil 13: 7–8. yıldaki evreye göre 9. yıl ve sonrasındaki evre dağılımı

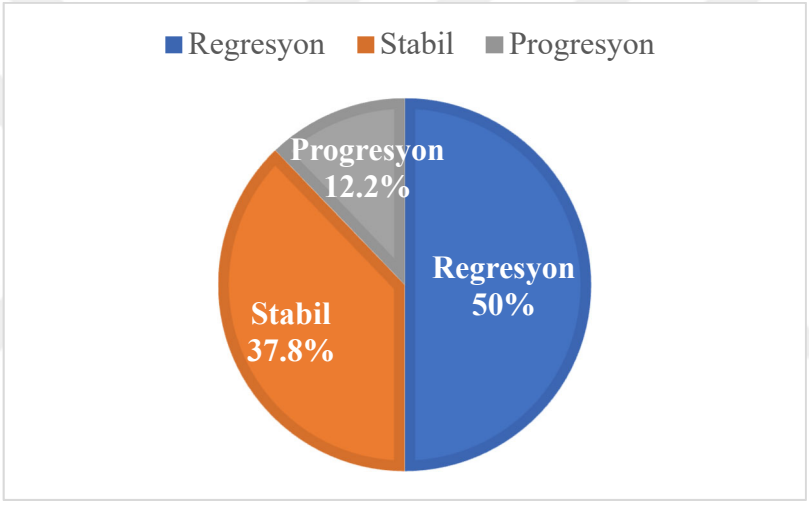
Başlangıçtan 9 yıl ve üzerine uzanan takip süreci boyunca klinik evre değişimleri değerlendirildiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun erken evrede seyrettiği; erken evre ile ileri evre arasındaki geçişlerin farklı dönemlerde gözlemlendiği görüldü. Takip sürelerine göre değerlendirilen toplam hasta sayısının 0–2 yıllık takip döneminde 82, 3–4 yıllık takip döneminde 68, 5–6 yıllık takip döneminde 50, 7–8 yıllık takip döneminde 31 ve 9 yıl ve üzeri takip döneminde 16 olduğu görüldü. (Şekil 14)



Şekil 14: MF hastalarının zamansal klinik evre değişimleri: Sankey diyagramı (başlangıç – 9+ Yıl)

Kutu yüksekliği ve akış kalınlığı hasta sayısıyla orantılıdır. Her dönemde takipten çıkan hastalar nedeniyle toplam hasta sayısı azalmaktadır.

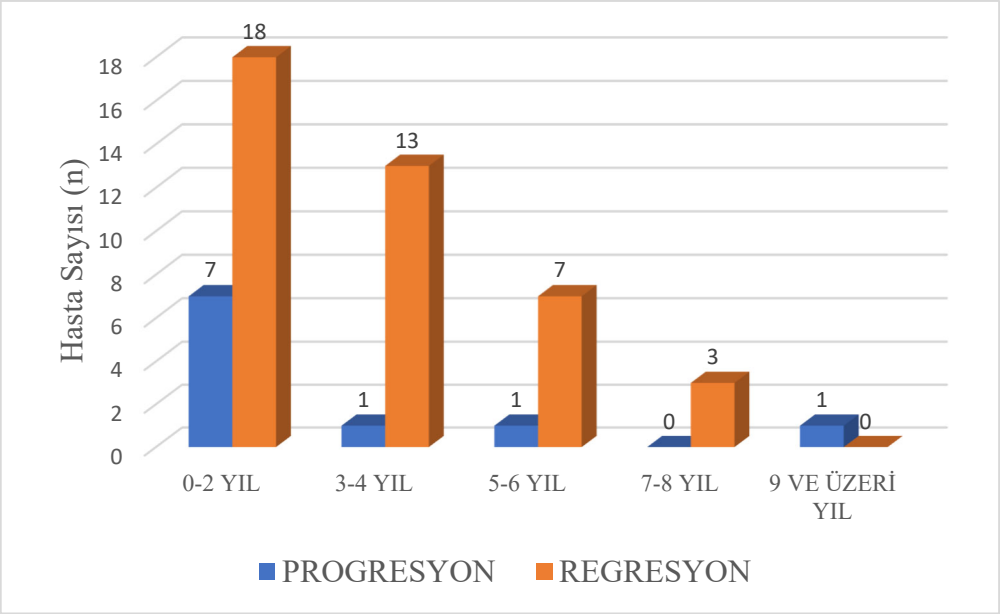
Hastaların başlangıç ve son TNMB evreleri karşılaştırılarak yapılan değerlendirmede, 82 hastanın 41'inde (%50,0) TNMB evresinde regresyon izlendiği saptandı. Hastaların 31'inde (%37,8) hastalığın stabil seyrettiği, 10 hastada (%12,2) ise TNMB evresinde progresyon geliştiği görüldü. Bu bulgular, takip süreci boyunca hastaların önemli bir kısmında evrede gerileme izlendiğini, progresyon gelişen hasta oranının ise daha düşük olduğunu ortaya koydu. (Şekil 15) Ayrıca başlangıçta erken evre olan 76 hastanın 5'i ileri evreye progrese olmuştur.



Şekil 15: TNMB evre değişimlerinin yüzdeleri

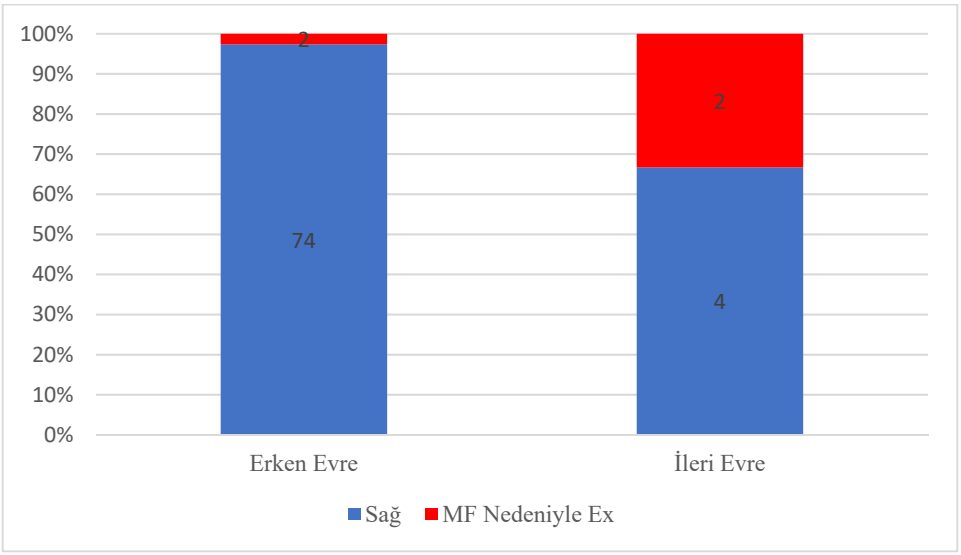
Mikozis fungoides evre progresyonu gelişen toplam 10 hastanın 7'sinde ilk evre progresyonunun 0–2 yıllık takip döneminde ortaya çıktığı görüldü. Birer hastada ilk evre progresyonunun 3–4 yıl, 5–6 yıl ve 9 yıl ve üzeri takip dönemlerinde geliştiği saptandı. 7–8 yıllık takip döneminde evre progresyonu izlenmedi.

Mikozis fungoides evre regresyonu gelişen toplam 41 hastanın 18'inde ilk evre regresyonunun 0–2 yıllık takip döneminde geliştiği görüldü. İlk evre regresyonunun 13 hastada 3–4 yıllık takip döneminde, 7 hastada 5–6 yıllık takip döneminde ve 3 hastada 7–8 yıllık takip döneminde geliştiği saptandı. Dokuz yıl ve üzeri takip süresinde ilk evre regresyonu izlenmedi. (Şekil 16)



Şekil 16: Evre progresyonu ve regresyonunun ortaya çıktığı takip dönemi

Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın 76'sı (%92,7) başlangıçta erken evrede, 6'sı (%7,3) ise ileri evredeydi. Takip süresi boyunca toplam 4 hastada MF nedeniyle ex gelişti. Erken evrede bulunan 76 hastanın 2'sinde (%2,6), ileri evrede bulunan 6 hastanın ise 2'sinde (%33,3) MF nedeniyle ölüm görüldü. Genel olarak değerlendirildiğinde, hastaların 78'inin (%95,1) takip süresi boyunca hayatta olduğu görüldü. (Şekil 17)



Şekil 17: Başlangıç evresine göre MF'ye bağlı ölüm oranları

Histopatolojik değişim gruplarına göre tanıda gecikme süreleri değerlendirildiğinde, regresyon izlenen hastalarda ortalama tanıda gecikme süresinin 10,07±11,12 yıl olduğu görüldü. Stabil seyir gösteren hastalarda bu süre 5,40±5,82 yıl, progresyon izlenen hastalarda ise 8,41±7,94 yıl olarak saptandı. Histopatolojik değişim gruplarına göre tanıda gecikme süreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Kruskal-Wallis=4,432, p=0,109). (Tablo 10) Bununla birlikte regresyon ve progresyon gruplarında tanıda gecikme sürelerinin stabil gruba göre daha yüksek eğilim gösterdiği izlendi.

Tablo 10: Histopatolojik değişim grupları ile tanıda gecikme süresinin ilişkisi

Histopatolojik değişim grubu	**N**	**Tanıda gecikme süresi(yıl), Ort.±SS**	**Minimum–Maksimum**	**p değeri***
Regresyon	28	10,07±11,12	1–42	0,109
Stabil	42	5,40±5,82	0–25	
Progresyon	12	8,41±7,94	1–20	
Toplam	82	7,43±8,46	0–42	

** Kruskal–Wallis testi*

Evre değişimi gruplarına göre tanıda gecikme süreleri değerlendirildiğinde, regresyon izlenen hastalarda ortalama tanıda gecikme süresinin 9,10±10,14 yıl olduğu görüldü. Bu sürenin stabil seyir gösteren hastalarda 4,65±5,05 yıl, progresyon izlenen hastalarda ise 9,30±7,70 yıl olduğu saptandı. Tanıda gecikme süreleri evre değişimi gruplarına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Kruskal-Wallis=5,685, p=0,058). (Tablo 11)

Tablo 11: Evre değişim grupları ile tanıda gecikme süresinin ilişkisi

Evre değişimi grubu	**N**	**Tanıda gecikme süresi(yıl), Ort.±SS**	**Minimum–Maksimum**	**p değeri***
Regresyon	41	9,10±10,14	0–42	0,058
Stabil	31	4,65±5,05	0–20	
Progresyon	10	9,30±7,70	1–20	
Toplam	82	7,43±8,46	0–42	

** Kruskal–Wallis testi*

Histopatolojik değişim ile MF varyantları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, klasik MF hastalarında stabil seyrin daha sık izlendiği ve progresyon oranının daha düşük olduğu görüldü. Buna karşılık, MF varyantı bulunan hastalarda histopatolojik progresyon oranının daha yüksek olduğu dikkati çekti. Yapılan analiz sonucunda histopatolojik değişim ile MF varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki-kare=16,753, p<0,001).

Evre değişimi ile MF varyantları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, klasik MF hastalarında regresyonun daha sık, progresyonun ise daha düşük oranda izlendiği görüldü. Buna karşılık, MF varyantı bulunan hastalarda progresyon oranının belirgin olarak daha yüksek olduğu dikkati çekti. Yapılan analiz sonucunda evre değişimi ile MF varyantları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki-kare=17,042, p<0,001). (Tablo 12)

Tablo 12: MF varyantları ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi

Histopatolojik değişim	**Klasik MF n (%)**	**Diğer MF varyantları n (%)**	**Toplam**	**p değeri***
Regresyon	23 (%82,1)	5 (%17,9)	28	<0,001
Stabil	37 (%88,1)	5 (%11,9)	42	
Progresyon	4 (%33,3)	8 (%66,7)	12	
Toplam	64 (%78,0)	18 (%22,0)	82	
Evre değişimi	**Klasik MF n (%)**	**Diğer MF varyantları n (%)**	**Toplam**	**p değeri***
Regresyon	37 (%90,2)	4 (%9,8)	41	<0,001
Stabil	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31	
Progresyon	3 (%30,0)	7 (%70,0)	10	
Toplam	64 (%78,0)	18 (%22,0)	82	

** Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %16,7'sinde beklenen frekans 5'ten küçüktür.*

Yaş grupları ile histopatolojik değişim arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, histopatolojik regresyon gösteren 28 hastanın 5'inin (%17,9) 0–39 yaş grubunda, 20'sinin (%71,4) 40–64 yaş grubunda ve 3'ünün (%10,7) 65 yaş ve üzeri grupta yer aldığı görüldü. Stabil seyir gösteren 42 hastanın 9'u (%21,4) 0–39 yaş grubunda, 21'i

(%50,0) 40–64 yaş grubunda ve 12'si (%28,6) 65 yaş ve üzeri grupta idi. Histopatolojik progresyon gösteren 12 hastanın ise 1'i (%8,3) 0–39 yaş grubunda, 8'i (%66,7) 40–64 yaş grubunda ve 3'ü (%25,0) 65 yaş ve üzeri grupta bulundu. Yaş grupları ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher's Exact=4,703, p=0,320).

Yaş grupları ile evre değişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, evreye göre regresyon gösteren 41 hastanın 7'sinin (%17,1) 0–39 yaş grubunda, 23'ünün (%56,1) 40–64 yaş grubunda ve 11'inin (%26,8) 65 yaş ve üzeri grupta olduğu görüldü. Stabil evre olarak seyreden 31 hastanın 8'i (%25,8) 0–39 yaş grubunda, 18'i (%58,1) 40–64 yaş grubunda ve 5'i (%16,1) 65 yaş ve üzeri grupta yer aldı. Evreye göre progresyon gösteren 10 hastanın ise 8'inin (%80,0) 40–64 yaş grubunda, 2'sinin (%20,0) 65 yaş ve üzeri grupta olduğu, 0–39 yaş grubunda progresyon saptanmadığı görüldü. Yaş grupları ile evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Fisher's Exact=4,226, p=0,384). (Tablo 13)

Tablo 13: Yaş grupları ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi

Histopatolojik değişim	**0–39 yaş n (%)**	**40–64 yaş n (%)**	**65 ve üzeri yaş n (%)**	**Toplam**	**p değeri***
Regresyon	5 (%17,9)	20 (%71,4)	3 (%10,7)	28	0,320
Stabil	9 (%21,4)	21 (%50,0)	12 (%28,6)	42	
Progresyon	1 (%8,3)	8 (%66,7)	3 (%25,0)	12	
Toplam	15 (%18,3)	49 (%59,8)	18 (%22,0)	82	
Evre değişimi	**0–39 yaş n (%)**	**40–64 yaş n (%)**	**65 ve üzeri yaş n (%)**	**Toplam**	**p değeri***
Regresyon	7 (%17,1)	23 (%56,1)	11 (%26,8)	41	0,384
Stabil	8 (%25,8)	18 (%58,1)	5 (%16,1)	31	
Progresyon	0 (%0)	8 (%80,0)	2 (%20,0)	10	
Toplam	15 (%18,3)	49 (%59,8)	18 (%22,0)	82	

** Fisher's exact testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %22,2'sinde beklenen frekanslar 5'ten küçüktür.*

CD30 durumu ile histopatolojik değişim arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, regresyon gösteren hastaların 6'sının (%75,0) CD30 negatif, 2'sinin (%25,0) CD30 pozitif olduğu görüldü. Stabil histopatolojik değişim gösteren 12 hastanın 9'unda

(%75,0) CD30 negatiflik, 3'ünde (%25,0) CD30 pozitiflik saptandı. Histopatolojik progresyon gelişen 9 hastanın ise 4'ünün (%44,4) CD30 negatif, 5'inin (%55,6) CD30 pozitif olduğu belirlendi. Histopatolojik progresyon grubunda CD30 pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, CD30 durumu ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher Exact=2,406, p=0,329).

CD30 durumu ile evre değişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, evre regresyonu gösteren 10 hastanın 8'inde (%80,0) CD30 negatiflik, 2'sinde (%20,0) CD30 pozitiflik bulunduğu görüldü. Stabil evre değişimi gösteren 10 hastanın 7'si (%70,0) CD30 negatif, 3'ü (%30,0) CD30 pozitif olarak değerlendirildi. Evre progresyonu gelişen 9 hastanın ise 4'ünde (%44,4) CD30 negatiflik, 5'inde (%55,6) CD30 pozitiflik saptandı. Evre progresyon grubunda CD30 pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülmesine rağmen, CD30 durumu ile evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (Fisher Exact=2,629, p=0,295). (Tablo 14)

Tablo 14: CD30 pozitifliği ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi

Histopatolojik değişim	**CD30 negatif n (%)**	**CD30 pozitif n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	6 (%75,0)	2 (%25,0)	8 (%100)	0,329
Stabil	9 (%75,0)	3 (%25,0)	12 (%100)	
Progresyon	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9 (%100)	
Toplam	19 (%65,5)	10 (%34,5)	29 (%100)	
Evre değişimi	**CD30 negatif n (%)**	**CD30 pozitif n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	8 (%80,0)	2 (%20,0)	10 (%100)	0,295
Stabil	7 (%70,0)	3 (%30,0)	10 (%100)	
Progresyon	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9 (%100)	
Toplam	19 (%65,5)	10 (%34,5)	29 (%100)	

** Fisher exact testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %50'sinde beklenen frekanslar 5'ten küçüktür.*

BHT varlığı ile histopatolojik değişim arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, histopatolojik regresyon ve stabil değişim gösteren hastaların tamamında BHT bulunmadığı görüldü. Histopatolojik progresyon gelişen 12 hastanın ise 7'sinde

(%58,3) BHT varlığı saptanırken, 5 hastada (%41,7) BHT izlenmedi. Histopatolojik progresyon grubunda BHT varlığının belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ve BHT ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Fisher Exact=27,045, p<0,001).

BHT varlığı ile evre değişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, evre regresyonu gösteren 41 hastanın tamamında (%100) BHT olmadığı görüldü. Stabil evre değişimi gösteren 31 hastanın yalnızca 1'inde (%3,2) BHT saptanırken, progresyon gelişen 10 hastanın 6'sında (%60,0) BHT varlığı bulunduğu belirlendi. Evreye göre progresyon grubunda BHT varlığının daha yüksek olduğu görüldü ve BHT ile evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Fisher Exact=23,936, p<0,001). (Tablo 15)

Tablo 15: BHT varlığının histopatolojik ve evre değişim grupları ile ilişkisi

Histopatolojik değişim	**BHT yok n (%)**	**BHT var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	28 (%100)	0 (%0)	28 (%100)	<0,001
Stabil	42 (%100)	0 (%0)	42 (%100)	
Progresyon	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12 (%100)	
Toplam	75 (%91,5)	7 (%8,5)	82 (%100)	
Evre değişimi	**BHT yok n (%)**	**BHT var n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	41 (%100)	0 (%0)	41 (%100)	<0,001
Stabil	30 (%96,8)	1 (%3,2)	31 (%100)	
Progresyon	4 (%40,0)	6 (%60,0)	10 (%100)	
Toplam	75 (%91,5)	7 (%8,5)	82 (%100)	

** Fisher exact testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %50'sinde beklenen frekanslar 5'ten küçüktür.*

LDH düzeyi ile histopatolojik değişim arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, histopatolojik regresyon gösteren 27 hastanın 22'sinde (%81,5) LDH düzeyinin normal, 5'inde (%18,5) ise yüksek olduğu görüldü. Stabil histopatolojik değişim gösteren 42 hastanın 35'inde (%83,3) normal LDH düzeyi saptanırken, progresyon gelişen 12 hastanın 7'sinde (%58,3) LDH yüksekliği bulunduğu belirlendi. Histopatolojik progresyon grubunda LDH yüksekliği oranının

daha fazla olduğu görüldü ve LDH düzeyi ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Pearson ki-kare=9,575, p=0,008).

LDH düzeyi ile evre değişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, evre regresyonu gösteren 41 hastanın 34'ünde (%82,9) LDH düzeyinin normal olduğu görüldü. Stabil evre değişimi gösteren hastaların 23'ünde (%76,7) normal LDH düzeyi saptanırken, progresyon gelişen 10 hastanın yarısında (%50,0) LDH yüksekliği bulunduğu belirlendi. Evre progresyonu grubunda LDH yüksekliği oranı daha fazla görülmekle birlikte, LDH düzeyi ile evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Pearson ki-kare=4,855, p=0,088). (Tablo 16)

Tablo 16: LDH düzeyi ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi

Histopatolojik değişim	**LDH normal n (%)**	**LDH yüksek n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	22 (%81,5)	5 (%18,5)	27 (%100)	0,008
Stabil	35 (%83,3)	7 (%16,7)	42 (%100)	
Progresyon	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12 (%100)	
Toplam	62 (%76,5)	19 (%23,5)	81 (%100)	
Evre değişimi	**LDH normal n (%)**	**LDH yüksek n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	34 (%82,9)	7 (%17,1)	41 (%100)	0,088
Stabil	23 (%76,7)	7 (%23,3)	30 (%100)	
Progresyon	5 (%50,0)	5 (%50,0)	10 (%100)	
Toplam	62 (%76,5)	19 (%23,5)	81 (%100)	

** Fisher exact testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %16,7'sinde beklenen frekanslar 5'ten küçüktür.*

β2-mikroglobulin düzeyi ile histopatolojik değişim arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, histopatolojik regresyon gösteren 15 hastanın 9'unda (%60,0) β2-mikroglobulin düzeyinin normal, 6'sında (%40,0) ise yüksek olduğu görüldü. Stabil histopatolojik değişim gösteren 22 hastanın 12'sinde (%54,5) normal β2-mikroglobulin düzeyi saptanırken, progresyon gelişen 9 hastanın 5'inde (%55,6) β2-mikroglobulin yüksekliği bulunduğu belirlendi. Histopatolojik progresyon grubunda β2-mikroglobulin yüksekliği oranının daha fazla olduğu görülmekle birlikte, β2-

mikroglobulin düzeyi ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher Exact=0,614, p=0,860).

β2-mikroglobulin düzeyi ile evre değişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, evre regresyonu gösteren 22 hastanın 12'sinde (%54,5) β2-mikroglobulin düzeyinin normal olduğu görüldü. Stabil evre değişimi gösteren 16 hastanın 10'unda (%62,5) normal β2-mikroglobulin düzeyi saptanırken, progresyon gelişen 8 hastanın 5'inde (%62,5) β2-mikroglobulin yüksekliği bulunduğu belirlendi. Evreye göre progresyon grubunda β2-mikroglobulin yüksekliği oranı daha fazla görülmekle birlikte, β2-mikroglobulin düzeyi ile evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher Exact=1,349, p=0,580). (Tablo 17)

Tablo 17: β2-mikroglobulin düzeyi ile histopatolojik ve evre değişim gruplarının ilişkisi

Histopatolojik değişim	**β2-mikroglobulin normal n (%)**	**β2-mikroglobulin yüksek n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	9 (%60,0)	6 (%40,0)	15 (%100)	0,860
Stabil	12 (%54,5)	10 (%45,5)	22 (%100)	
Progresyon	4 (%44,4)	5 (%55,6)	9 (%100)	
Toplam	25 (%54,3)	21 (%45,7)	46 (%100)	
Evre değişimi	**β2-mikroglobulin normal n (%)**	**β2-mikroglobulin yüksek n (%)**	**Toplam n (%)**	**p değeri***
Regresyon	12 (%54,5)	10 (%45,5)	22 (%100)	0,580
Stabil	10 (%62,5)	6 (%37,5)	16 (%100)	
Progresyon	3 (%37,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	
Toplam	25 (%54,3)	21 (%45,7)	46 (%100)	

**Fisher exact testi uygulanmıştır. Histopatolojik değişim ve evre değişimine göre oluşturulan çapraz tabloların hücrelerinin %33,3'ünde beklenen frekanslar 5'ten küçüktür.*

5. TARTIŞMA

Mikozis fungoides, primer KTHL'nin en sık görülen alt tipi olup, deri yerleşimli malign T lenfosit proliferasyonu ile karakterize, genellikle indolen seyirli bir lenfomadır (73). Bu çalışma, MF hastalarında yalnızca klinik evre değişimlerini değil, aynı zamanda ardışık histopatolojik değerlendirmeler aracılığıyla progresyon, regresyon ve stabilite paternlerini zaman ekseninde inceleyen sınırlı sayıdaki çalışmadan biridir. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu sağkalım analizleri, TNMB evrelemesi, klinik progresyon ve prognostik faktörler üzerine yoğunlaşırken, çalışmamız MF'nin histopatolojik davranış modelini ve zamansal histopatolojik heterojenitesini sistematik biçimde değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 51,35 yıl olarak saptandı. Go ve ark. (2024) geniş hasta serilerinde ortalama tanı yaşını 56,4 yıl olarak bildirirken, Bahalı ve ark. (2020) tanı anındaki yaş ortalamasını 46,3 yıl olarak rapor etmiştir (74,75). Bulgularımız literatürde bildirilen yaş aralığı ile uyumlu bulundu. Ayrıca tanı yaşının 15'e kadar inmesi, MF'nin genç yaş grubunda da görülebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı yaklaşık 1,7:1 olarak bulundu. Van Doorn ve ark. (2000) erkek/kadın oranını 1,7:1, Bahalı ve ark. (2020) ise erkek cinsiyet oranını %53,8 olarak bildirmiştir (6,75). Çalışmamızdaki erkek predominansı literatür verileri ile benzer bulundu. Bizim çalışmamızda klasik MF grubunda 40 erkek ve 24 kadın hasta bulunurken, diğer MF varyantı grubunda 12 erkek ve 6 kadın hasta yer almaktaydı. Diğer MF varyantlarında erkek predominansının klasik MF grubuna göre daha belirgin olduğu görüldü. Literatürde de özellikle FMF'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Charli-Joseph ve ark. (2021) tarafından FMF hastalarında yapılan çalışmada olguların %74'ünün erkek olduğu rapor edilmiştir (76). Bulgularımız, MF varyantlarında erkek predominansının daha belirgin olabileceğini düşündüren literatür verileri ile uyumlu bulundu.

Bizim çalışmamızda MF tanısında gecikme süresi ortalama 7,43 yıl olarak bulundu. MF'nin özellikle erken evrelerde egzema, psöriazis ve diğer benign inflamatuar dermatozları klinik ve histopatolojik olarak taklit edebilmesi nedeniyle tanıda gecikme sık görülen bir durumdur. Skov ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada hastalık başlangıcından histopatolojik MF tanısına kadar geçen sürenin

ortalama 5,48 yıl olduğunu bildirilmiştir (77). Amorim ve ark. (2018) ise semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama sürenin 51,07 ay olduğunu rapor etmiştir (78). Bizim çalışmamızda saptanan daha uzun tanısal gecikme süresinin; MF'nin heterojen klinik özellikler göstermesi, erken dönem biyopsilerde nonspesifik histopatolojik bulgular izlenebilmesi ve kesin tanı için tekrarlayan biyopsilere ihtiyaç duyulması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğunu (%78) klasik MF oluştururken, en sık görülen varyantın FMF (%9,8) olduğu saptandı. Literatürde de klasik MF'nin en sık görülen klinik alt tip olduğu, FMF'nin ise en sık görülen MF varyantlarından biri olduğu bildirilmektedir. Willemze ve ark. (2018) tarafından yayımlanan WHO-EORTC 2018 güncellemesinde FMF'nin primer KTHL içerisinde en sık görülen MF varyantlarından biri olduğu belirtilmiştir (4). Çalışmamızda saptanan varyant dağılımının literatür ile genel olarak uyumlu olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda, yama evresindeki hastaların 1–2 yıllık takip sürecinde %88,7 (47/53) gibi yüksek bir oranda histopatolojik stabilite göstermesi, erken evre MF doku düzeyinde yavaş ve indolen seyirli bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Wehkamp ve ark. (2018) da uzun dönem stabil seyreden erken evre MF olgularının başlangıç biyopsilerinde daha düşük infiltrat yoğunluğu ve daha yüzeyel infiltrasyon paterni gösterdiğini bildirmiştir (79). Kersten ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada, minimal veya hafif üst dermal infiltrasyon gösteren lezyonların büyük çoğunluğunun klinik olarak yama evresi ile uyumlu olduğu bildirilmiş; yalnızca yama lezyonları bulunan hastalarda progresyon riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (80). Benzer şekilde çalışmamızda, 3–4 yıl, 5–6 yıl ve 7–8 yıllık takip dönemlerinde de yama evre histopatolojik özelliklerin büyük ölçüde korunduğu görülmüş; özellikle 5–6 yıl ve 7–8 yıl takiplerinde değerlendirilen hastaların tamamına yakınında histopatolojik stabilitenin devam ettiği saptanmıştır. Bu durum, MF'nin bazı hastalarda düşük proliferatif aktivite gösteren, biyolojik olarak indolen ancak uzun süre devam edebilen dinamik bir hastalık modeli sergileyebileceğini düşündürmektedir. Literatürde erken evre MF'nin indolen klinik seyri ve düşük yoğunluklu yüzeyel infiltrasyon paternleri tanımlanmış olmakla birlikte, seri biyopsiler üzerinden uzun dönem histopatolojik değişimi değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle, çalışmamızda farklı

zaman dilimlerinde histopatolojik stabilitenin korunmuş olduğunun gösterilmesi dikkat çekici bir bulgu olarak değerlendirildi.

Öte yandan 9 yıl ve üzeri takipte yama evresinden plak evresine histopatolojik progresyonun görülmesi, MF'nin yıllar sonra bile histopatolojik progresyon gösterebilen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Geç dönem progresyonların izlenmesi, uzun süre stabil seyreden olgularda dahi biyolojik aktivitenin tamamen kaybolmadığını ve MF'nin zamansal heterojenite gösterebilen bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Koga ve ark. (2011) tarafından da MF hastalarının çoğunun yama ve plak evrelerinden geçerek zaman içerisinde tümör evresine ilerleyebildiği ve bu sürecin birkaç on yıl sürebileceği bildirilmiştir (81). Kersten ve ark. (2025) tarafından yapılan histopatolojik değerlendirmelerde ise plak lezyonlarında lenfositik infiltratın yamalara göre daha yoğun ve daha derin olduğu bildirilmiştir (80). Bulgularımız, 9 yıl ve üzerinde yama evre histopatolojisinin plak evre histopatolojisine dönüşebileceğini ve histopatolojik değişimlerin ancak ardışık biyopsilerle izlenebileceğini ve uzun dönem takiplerin önemini desteklemektedir. Bu bulgu yalnızca geç dönem progresyonla sınırlı değildir. Çalışmamızdaki zamansal histopatolojik değişim verileri, MF'de tek zamanlı histopatolojik değerlendirmenin hastalığın gerçek biyolojik davranışını tam olarak yansıtmayabileceğini göstermektedir. Regresyon, stabilite ve progresyon örüntülerinin aynı hasta grubunda farklı zaman dilimlerinde izlenmesi, seri biyopsi yaklaşımının prognostik bilgi açısından tamamlayıcı değer taşıdığına işaret etmektedir. Öte yandan seri biyopsi verileri incelendiğinde, bazı hastalarda histopatolojik geçişlerin tek yönlü olmadığı dikkat çekti. Yama evresinden nonspesifik histopatolojiye gerileme sonrasında tekrar yama evresine dönüş ve yama evresinden plak evresine geçiş sonrasında yama evresine regresyon gibi örüntülerin gözlemlenmesi, MF'nin aynı hastada dahi histopatolojik seyrin tek yönlü olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, MF'nin lineer progresif bir neoplazi değil; stabilite, regresyon ve yeniden progresyon dönemlerini kapsayan dinamik bir biyolojik spektrum sergileyebileceğini düşündürmektedir.

Başlangıçta plak evresi histopatolojisine sahip 21 hastamızın 3'ünde (%14,2) ilk 2 yıl içinde transforme MF saptanması dikkat çekici bir bulgudur. Bu üç hastanın klinik özellikleri incelendiğinde, birinin 40–64 yaş grubunda palmar MF, ikincisinin yine 40–64 yaş grubunda psöriaziform MF, üçüncüsünün ise 65 yaş ve üzeri grupta

klasik MF tanısına sahip olduğu görülmektedir. Her üç hastada CD30 pozitifliği saptanmış olup ikisinde MF varyantı mevcuttu. Vergier ve ark. (2000) tarafından bildirilen 45 olguluk seride, transformasyonun çoğunlukla tümöral lezyonlar üzerinde geliştiği ve MF tanısı ile transformasyon arasındaki medyan sürenin 6,5 yıl olduğu belirtilmiştir (9). Benzer şekilde Vural ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada, transformasyon alanlarının histopatolojik incelemesinde olguların büyük kısmının tümöral (%72), daha küçük bir bölümünün ise plak (%28) lezyonlardan oluştuğu ve MF tanısı ile transformasyon arasındaki medyan sürenin 32 ay olduğu bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda transformasyonun ilk 2 yıl içinde saptanması, özellikle Vural ve ark. (2018)'nın bildirdiği 32 aylık medyan süreden daha erken bir döneme işaret etmekte olup, bazı hastalarda başlangıç plak evresi histopatolojisine rağmen daha agresif biyolojik davranış gelişebileceğini düşündürmektedir.

Zamansal histopatolojik analizde ayrıca FMF hastalarının seyri değerlendirildiğinde FMF, çalışmamızda hem stabilite hem de progresyonun bir arada izlendiği en dinamik grubu oluşturmuştur. Başlangıçta FMF tanısı alan 6 hastanın izleminde, ilk 1–2 yıl içinde %16,6 (1/6) oranında transforme MF gelişmesi, bu varyantın agresif klinik seyrini düşündürmektedir. Takip süreci 3–4. yıla evrildiğinde histopatolojik stabilite gözlenmiş olsa da, 5–6. yıl diliminde izlenen 2 hastanın 1'inde transforme MF'ye progresyon saptanması, progresyon riskinin uzun dönem boyunca devam edebileceğini göstermektedir. Bu bulgularımız, Mantaka ve ark. (2013)'nın yaptığı çalışmada FMF hastalarında klasik MF'ye kıyasla daha sık orta/ileri evre hastalık ve daha fazla hastalık progresyonu bildirilen verilerle uyumludur (83). İlk 1–2 yıllık takipte bir FMF hastasında yama evresine regresyon izlenmesi, FMF'nin tüm olgularda sürekli progresif seyretmeyebileceğini de düşündürmektedir. Van Santen ve ark. (2016) tarafından da bazı erken evre FMF olgularının deri hedefli tedavilere yanıt verebildiği ve daha indolen klinik seyir gösterebildiği bildirilmiştir (84).

Biyopsi sonuçlarında saptadığımız nonspesifik histopatolojiye regresyon (özellikle plak evresinden yama evresine veya nonspesifik bulgulara gerileme), MF'de tedaviye bağlı histopatolojik gerilemenin izlenebileceğini düşündürmektedir. Zemheri ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada da özellikle erken evre MF olgularında tedavi sonrasında epidermotropizmde ve likenoid infiltrasyon paterninde anlamlı azalma izlenebildiği bildirilmiştir (85). Ancak histopatolojik regresyon, morfolojik

düzeyde bir gerilemeyi yansıtmakta olup subklinik rezidüel hastalığın tamamen ortadan kalktığının kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Histopatolojik regresyonun farklı takip dönemlerinde gözlemlenebilmesi, MF'nin yalnızca progresif değil; dönemsel gerileme paternleri de sergileyebilen dinamik bir hastalık spektrumuna sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Zamansal histopatolojik değişim değerlendirilen hastalarda ilk ve son histopatolojik incelemeler karşılaştırıldığında ise, olguların %51,2'sinde histopatolojik stabilite izlendiği, %34,1'inde histopatolojik regresyon geliştiği ve %14,6'sında histopatolojik progresyon saptandığı görüldü. Bu bulgular, yukarıda ayrıntılı olarak değerlendirilen histopatolojik stabilite, regresyon ve progresyon paternleri ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda tüm takip süreci boyunca toplam TNMB evre progresyon oranı %12,2 (10/82) olarak saptandı. Başlangıçta erken evre olarak değerlendirilen 76 hastanın yalnızca 5'inde (%6,6) ileri evreye progresyon geliştiği görüldü. Literatürde erken evre MF'de ileri evreye progresyon oranları çalışmalar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Talpur ve ark. (2012)'nın 1263 hastalık geniş kohortunda erken evre hastalar arasında progresyon oranı %12 olarak bildirilirken, Ariza Gómez ve ark. (2024)'nın 112 erken evre hastayı kapsayan çalışmasında bu oran %8 olarak raporlanmıştır (86,87). Allen ve ark. (2023) ise 388 erken evre hastadan oluşan kohortlarında progresyon oranını %24 olarak saptamıştır (88). Buna karşın Nielsen ve ark. (2019)'nın 43 hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında hastaların %43'ünde daha yüksek hastalık evresine progresyon geliştiği bildirilmiş olup bu oran diğer serilerden ve çalışmamızdan belirgin biçimde yüksektir (89). Çalışmamızdaki erken evreden ileri evreye progresyon oranının (%6,6) literatürde bildirilen değerlerin alt sınırında, hatta bir kısmının altında kalması; hasta popülasyonumuzun ağırlıklı olarak erken evre hastalarından oluşması, uygulanan tedavilerin etkinliği ve takip yoğunluğuyla ilişkilendirilebilir. Öte yandan Nielsen ve ark. (2019)'nın yüksek progresyon oranının, çalışmalarına hem MF hem de SS hastalarının dahil edilmesi ve görece küçük hasta sayısıyla açıklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 9 yılı aşan uzun takip süreci boyunca toplam 10 hastada (%12,2) TNMB evre progresyonu gözlemlenmiş olup progresyonların 7'sinin (%70) ilk iki yıl içinde gerçekleştiği görüldü. Bu bulgu, Quaglino ve ark. (2012)'nın 27 İtalyan

merkezinde 1422 klasik MF hastasını değerlendirdiği çok merkezli retrospektif çalışmayla uyumludur. Söz konusu çalışmada özellikle evre IIA hastalarda progresyon riskinin tanıdan sonraki ilk yıllarda daha belirgin olduğu, ilerleyen yıllarda ise riskin azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (90). Histopatolojik ve klinik progresyonların büyük kısmının ilk iki yıllık takip döneminde ortaya çıkması, MF'de erken tanı sonrası dönemin biyolojik olarak daha aktif bir evre olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada 'erken progresyon penceresi' olarak tanımladığımız bu patern klinik pratikte önemli çıkarımlar doğurmaktadır: tanı sonrası ilk iki yılda daha sık klinik değerlendirme, gerektiğinde yeniden biyopsi ve daha yakın izlem protokollerinin uygulanması, progresyon riskinin yönetilmesinde belirleyici olabilir. Bu patern, MF'nin dinamik hastalık modelinin erken dönemde biyolojik olarak daha aktif seyrettiğini, ilerleyen yıllarda ise görece bir denge evresine girdiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda başlangıç ve son TNMB evreleri karşılaştırıldığında, hastaların %50,0'sinde evre regresyonu, %37,8'inde ise stabil seyir saptandı. Böylece hastaların %87,8'inde takip süresince evre progresyonu izlenmediği görüldü. Bu bulgular değerlendirilirken hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun (%92,7) başlangıçta erken evre hastalığa sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evre MF'nin indolen seyri ve deri yönelimli tedavilere yüksek yanıt oranları, çalışmamızda gözlenen yüksek regresyon ve stabil seyir oranlarını açıklayabilir. Nitekim Atcı ve ark. (2020) yama evre MF hastalarında db-UVB ile %86,7 oranında tam yanıt elde etmiş, Diederen ve ark. (2003) ise evre IA–IB hastalarda db-UVB grubunda %81, PUVA grubunda %71 tam remisyon oranı bildirmiştir (91,92). Her ne kadar bu çalışmalar doğrudan TNMB evre değişimini değerlendirmese de, erken evre MF'de deri yönelimli tedavilere yüksek klinik yanıt alınabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte Talpur ve ark. (2012)'nın 1263 hastalık geniş kohortunda hastaların %27,2'sinde hastalık progresyonu veya ölüm geliştiği bildirilmiştir (87). Çalışmamızda saptanan daha düşük progresyon oranının; hasta grubumuzun daha az sayıda hasta içermesi, büyük ölçüde erken evre olgulardan oluşması, takip sürelerindeki farklılıklar ve uygulanan tedavi yaklaşımlarındaki değişkenliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan çalışmamızda başlangıçta ileri evre olarak değerlendirilen 6 hastanın 2'sinde takip sürecinde TNMB evre regresyonu gözlemlendi. Her ne kadar bu bulgu sınırlı

sayıda hastaya dayansa da, MF'nin ileri evrede tüm hastalarda sürekli progresif bir seyir göstermeyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, hastalığın klinik seyrinin hasta bazında değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle ileri evre hastaların da düzenli klinik değerlendirme ve yeniden evrelendirme ile izlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda histopatolojik ve klinik evre değişimleri karşılaştırıldığında iki parametre arasında dikkat çekici farklılıklar gözlemlendi. TNMB evresinde regresyon oranı (%50,0), histopatolojik regresyon oranından (%34,1) daha yüksek bulunurken; histopatolojik stabilite oranı (%51,2), TNMB evre stabilitesinden (%37,8) daha yüksek saptandı. Bu bulgular, klinik iyileşmenin histopatolojik düzelmeyle her zaman paralel seyretmeyebileceğini düşündürmektedir. Bu klinik-histopatolojik uyumsuzluk, MF'de klinik remisyon gelişse dahi subklinik düzeyde rezidüel hastalığın devam edebileceğini düşündürmektedir. Dereure ve ark. (2009)'nın db-UVB ile tedavi edilen erken evre MF hastalarını klinik, histolojik ve moleküler düzeyde değerlendirdiği prospektif çalışmada, 22 hastanın 18'inde tam klinik remisyon sağlandığı, ancak bu hastaların yalnızca bir bölümünde histolojik yanıtın da tam olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tam klinik remisyon sağlanan hastalarda dominant T hücre klonunun yalnızca 3 olguda elimine edildiğinin saptanması, klinik, histolojik ve moleküler yanıtların her zaman birbiriyle paralel seyretmeyebileceğini göstermektedir (93). Benzer şekilde çalışmamızda histopatolojik progresyon oranı (%14,6) ile TNMB evre progresyon oranı (%12,2) birbirine yakın bulunmakla birlikte, iki parametre arasında tam bir uyum saptanmadı. Histopatolojik progresyon oranının TNMB evre progresyonundan bir miktar daha yüksek olması, doku düzeyindeki değişikliklerin her zaman klinik evre değişimine eşlik etmeyebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, MF'de hastalık aktivitesinin yalnızca klinik değerlendirme ile tam olarak ortaya konulamayabileceğini desteklemektedir. Bu nedenle MF'de hastalık seyri ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik ve histopatolojik izlemin birlikte ele alınmasının önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda MF nedeniyle ölüm oranı genel olarak düşük bulundu; toplam 82 hastanın 4'ünde (%4,9) MF'ye bağlı ölüm gelişti ve hastaların %95,1'inin takip süresi boyunca hayatta olduğu görüldü. Bu düşük mortalite oranı, hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun (%92,7) başlangıçta erken evrede olmasıyla ilişkili olabilir.

Nitekim Talpur ve ark. (2012)'nın 1263 MF/SS hastasını içeren geniş kohort çalışmasında hastalığa bağlı ölüm oranının %8,1 olduğu ve medyan genel sağkalımın 24,44 yıla ulaştığı bildirilmiştir (87). Agar ve ark. (2010) ise erken evre MF için 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranını evre IA'da %98, evre IB ve IIA'da %89 olarak saptamış ve erken evre hastalarda yüksek sağkalım oranları bildirmiştir (94).

Öte yandan çalışmamızda erken evre hastalarda MF'ye bağlı ölüm oranı %2,6 iken, ileri evre hastalarda bu oran %33,3 olarak saptandı. Bu bulgu, hastalık evresi ile prognoz arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir. Chen ve ark. (2023)'nın Çin kohortunda da evre bazlı 5 yıllık genel sağkalım oranlarının evre IA için %95,7 iken evre IV için %23,6'ya düştüğü saptanmış; evre ilerledikçe mortalitenin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (95). Bununla birlikte çalışmamızda ileri evre hasta sayısının yalnızca 6 ile sınırlı olması nedeniyle bu gruptaki mortalite oranı dikkatli yorumlanmalıdır.

Çalışmamızda histopatolojik değişim ve evre değişim gruplarına göre tanıda gecikme süreleri karşılaştırıldığında, her iki analizde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,109 ve p=0,058). Bununla birlikte, hem histopatolojik hem de evre değişimi değerlendirmelerinde stabil seyir gösteren hastalarda tanıda gecikme süresinin daha kısa olduğu; progresyon ve regresyon izlenen gruplarda ise gecikme sürelerinin birbirine yakın ve daha uzun olduğu dikkati çekti. Bu bulgular, MF'de tanıda gecikme süresinin tek başına hastalık seyrini belirleyen bir faktör olmayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim bazı hastalarda uzun süre tanı almadan seyretmesine rağmen hastalığın stabil kalabilmesi, MF'nin yavaş seyirli ve indolen doğası ile uyumlu görünmektedir. Öte yandan progresyon ve regresyon gruplarında tanıda gecikme sürelerinin benzer şekilde uzun bulunması dikkat çekici olmakla birlikte, bu durumun hastalığın doğal seyriyle ilişkili olup olmadığı mevcut verilerle net olarak açıklanamamaktadır. Literatürde tanıda gecikme ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışmaların sınırlı olduğu, bu ilişkinin net olarak ortaya konamadığına işaret ettiği görülmektedir. Bu nedenle tanıda gecikme süresi ile hastalığın histopatolojik ve klinik seyri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş serilere ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda MF varyantı saptanan hastalarda hem histopatolojik hem de klinik evre açısından progresyon oranının klasik MF hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Bu bulgu literatürle uyumludur. Van Doorn ve ark. (2002)'nın Hollanda Kutanöz Lenfoma Grubu verilerine dayanan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında, folikülotropik özellikler ve foliküler müsinozis varlığının daha yüksek hastalık progresyonu riski ve daha kötü hastalığa özgü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Kalay Yıldızhan ve ark. (2020)'nın 53 FMF hastasını kapsayan tek merkez retrospektif çalışmasında hastaların %52,3'ünde hastalık progresyonu saptanmış ve FMF'nin progresif seyir gösterebileceği vurgulanmıştır (97). Çalışmamızda MF varyantları arasında FMF'nin 8 hasta ile (%9,8) en sık görülen varyant olması, varyant grubundaki yüksek progresyon oranını kısmen açıklayabilir. Bununla birlikte literatürde FMF'nin tüm olgularda agresif seyretmeyebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Van Santen ve ark. (2016), FMF'nin tek tip klinik davranış göstermediğini; indolen seyirli ve daha agresif prognozlu alt gruplardan oluşabileceğini bildirmiştir. Özellikle yalnızca yama ve/veya foliküler papüllerle başvuran ve histolojik olarak sınırlı perifoliküler infiltrasyon gösteren olguların daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (84).

Çalışmamızda yaş grupları ile histopatolojik değişim ($p=0,320$) ve evre değişimi ($p=0,384$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte evre değişimi açısından dikkat çekici bir bulgu olarak, 0–39 yaş grubunda hiçbir hastada progresyon gözlemlenmezken progresyon gösteren hastaların büyük çoğunluğunun (%80,0) 40–64 yaş grubunda yer aldığı görüldü. Bu bulgu, ileri yaşın MF'de kötü prognozla ilişkili olduğunu bildiren literatür verileriyle tam olarak uyumlu değildir. Scarisbrick ve ark. (2022)'nın PROCLIPI çalışmasında 60 yaş üzerinin kötü sağkalımla ilişkili bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (8). Benzer şekilde Chen ve ark. (2023)'nın 461 hastalık Çin kohortunda yapılan analizinde, 60 yaş üzerinin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım açısından bağımsız olumsuz prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (95). Öte yandan Lebowitz ve ark. (2019)'nın 174 yaşlı MF/SS hastasını içeren retrospektif çalışmasında, ileri yaşın genel sağkalımı olumsuz etkilediği; ancak hastalığa özgü sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı etkisinin bulunmadığı

gösterilmiştir (98). Çalışmamızda progresyon gösteren hasta sayısının sınırlı olması, yaş ile hastalık seyri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir. Bu nedenle yaş ile hastalık progresyonu arasındaki ilişkinin daha geniş hasta serilerinde araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda histopatolojik progresyon grubunda CD30 pozitiflik oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu (%55,6) görülmekle birlikte, CD30 durumu ile histopatolojik değişim (p=0,329) ve evre değişimi (p=0,295) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. CD30'un MF'deki prognostik önemi literatürde halen netlik kazanmamış bir konudur. Wu ve ark. (2000)'nın 202 yama/plak evreli MF olgusunu değerlendirdiği çalışmada, CD30 pozitifliği yüksek olan erken evre hastaların klinik seyrinin CD30 negatif hastalardan anlamlı farklılık göstermediği bildirilmiştir (99). Bu bulgu çalışmamızla uyumludur. Öte yandan Travaglino ve ark. (2021)'nın transforme MF hastalarını kapsayan sistematik derleme ve meta-analizinde CD30 ekspresyonunun daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Çalışmamızda hasta grubunun büyük çoğunluğunun erken evrede olması ve CD30 değerlendirmesi yapılabilen hasta sayısının sınırlı kalması, CD30 ile hastalık seyri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir.

Çalışmamızda BHT ile histopatolojik değişim ve evre değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Histopatolojik ve evresel progresyon gösteren hastalarda BHT varlığı belirgin biçimde daha yüksek bulunurken, regresyon grubunda hiçbir hastada BHT saptanmadı. BHT, MF'nin seyrinde agresif biyolojik davranış ile ilişkili önemli bir histopatolojik bulgu olarak kabul edilmektedir. Diamandidou ve ark. (1998)'nın MF/SS hastalarını kapsayan kohort çalışmasında, BHT gelişen hastalarda medyan sağkalımın belirgin biçimde daha kısa olduğu ve transformasyon gelişiminin kötü prognoz ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (101). Benzer şekilde Talpur ve ark. (2012)'nın 1263 hastalık geniş kohortunda da BHT'nin hastalık progresyonu ve kötü sağkalım ile güçlü ilişki gösterdiği belirtilmiştir (87). Çalışmamızda progresyon gösteren gruplarda BHT oranının belirgin biçimde yüksek bulunması, BHT'nin MF'de agresif hastalık seyri ile ilişkili olduğunu gösteren literatür verileriyle uyumlu bulundu.

Çalışmamızda LDH yüksekliği ile histopatolojik değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,008); histopatolojik progresyon grubunda LDH

yüksekliği oranı (%58,3) diğer gruplara kıyasla belirgin biçimde daha yüksek bulundu. Evre değişimi ile LDH düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,088); ancak evresel progresyon grubunda LDH yüksekliği oranının (%50,0) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu dikkati çekti. LDH'nin MF'deki prognostik önemi literatürde birçok çalışmada bildirilmiştir. Diamandidou ve ark. (1999)'nın 115 MF/SS hastasını kapsayan kohort çalışmasında yüksek LDH düzeyi kötü prognozla ilişkili önemli bir faktör olarak saptanmıştır (102). Benzer şekilde Scarisbrick ve ark. (2022)'nın PROCLIPI çalışmasında yüksek LDH düzeyinin hastalık progresyonu ile ilişkili prognostik faktörler arasında yer aldığı bildirilmiştir (8). Çalışmamızda histopatolojik progresyon grubunda LDH yüksekliğinin anlamlı biçimde daha sık görülmesi, bu literatür verileriyle uyumlu bulundu. Öte yandan evresel progresyon ile LDH arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamış olması, progresyon gösteren hasta sayısının sınırlı kalması ve histopatolojik değişimlerin klinik evre değişikliklerinden daha belirgin şekilde saptanabilmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda β2-mikroglobulin düzeyi ile histopatolojik değişim (p=0,860) ve evre değişimi (p=0,580) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki değerlendirmede de progresyon gelişen hastalarda β2-mikroglobulin yüksekliği oranı sayısal olarak daha yüksek izlenmekle birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Literatürde β2-mikroglobulinin MF'de prognostik öneme sahip olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Diamandidou ve ark. (1999)'nın 115 MF/SS hastasını kapsayan kohort çalışmasında yüksek β2-mikroglobulin düzeyi kötü prognoz ile ilişkili anlamlı faktörlerden biri olarak saptanmıştır (102). Benzer şekilde Bahalı ve ark. (2020)'nın 119 MF hastasını içeren retrospektif çalışmasında da yüksek β2-mikroglobulin düzeyleri ile ileri evre hastalık arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda β2-mikroglobulin ile hastalık seyri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması; β2-mikroglobulin değerlendirmesi yapılabilen hasta sayısının sınırlı olması, hasta grubunun büyük çoğunluğunun erken evre hastalardan oluşması ve β2-mikroglobulin düzeylerinin eşlik eden sistemik durumlardan da etkilenebilmesi ile ilişkili olabilir.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, MF'de histopatolojik ve klinik progresyonun; MF varyantı varlığı, BHT gelişimi ve yüksek serum LDH düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı biçimde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu parametrelerin

klinik takipte rutin olarak değerlendirilmesinin, risk altındaki hasta gruplarının erken dönemde belirlenmesine ve tedavi stratejisinin bireyselleştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, MF'nin lineer progresyon gösteren statik bir neoplaziden ziyade; histopatolojik stabilite, regresyon ve yeniden progresyon dönemleri gösterebilen dinamik bir hastalık spektrumu olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle seri klinik ve histopatolojik değerlendirmeler, hastalığın biyolojik davranışını anlamada klinik değerlendirmeye tamamlayıcı katkı sağlayabilir.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım nedeniyle hasta seçimi ve veri kayıtlarına bağlı kısıtlılıklar tamamen dışlanamamaktadır. Çalışmanın tek merkezli olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Uzun takip sürecinde hasta sayısının azalması, özellikle geç dönem değerlendirmelerde istatistiksel yorumları kısmen güçleştirmiştir. Ayrıca takip sürecinde hastaların farklı tedavi yaklaşımları ile izlenmiş olması, histopatolojik değişimlerin yorumlanmasında dikkate alınması gereken bir durumdur. Seri biyopsilerin standart zaman aralıklarıyla yapılamamış olması da dönemler arası karşılaştırmalarda dikkate alınması gereken bir diğer sınırlılıktır. Bunun yanı sıra moleküler analizlerin ve T hücre klonalite değerlendirmelerinin yapılamamış olması, histopatolojik regresyonun biyolojik karşılığının daha ayrıntılı değerlendirilmesini sınırlandırmıştır.

Buna karşın çalışmanın en önemli güçlü yönü, uzun dönem seri histopatolojik değerlendirme içermesi ve MF'nin zamansal histopatolojik değişimlerini sistematik biçimde ortaya koymasıdır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, MF hastalarının demografik özellikleri ile histopatolojik ve klinik seyri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

- Çalışmamızda MF'nin orta yaş grubunda daha sık görüldüğü ve erkek predominansının belirgin olduğu saptanmış olup, bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca MF'nin genç yaş grubunda da görülebileceği ve MF varyant olgularında erkek predominansının daha belirgin olabileceği görülmüştür.
- Ortalama 7,43 yıl olarak saptanan tanısal gecikme süresinin literatürde bildirilen sürelerden daha uzun olduğu görülmüş; bu durumun MF'nin benign inflamatuar dermatozları taklit eden heterojen klinik görünümü ve erken dönem nonspesifik histopatolojik bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle tedaviye dirençli kronik dermatozlarda MF olasılığı akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda ardışık biyopsiler yapılmalıdır.
- Çalışmamızda varyant dağılımının literatür ile uyumlu olduğu ve klasik MF'den sonra en sık görülen varyantın FMF olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamızın en özgün katkılarından biri, MF hastalarının ardışık biyopsilerle uzun dönem izlenmesinde aynı kohort içinde farklı hastaların farklı zaman dilimlerinde stabilite, regresyon ve progresyon paternleri sergileyebildiğinin gösterilmesidir. Yama evre histopatolojisine sahip olgularda uzun dönem stabilitenin izlenmesi, MF'nin doku düzeyinde indolen seyir gösterebildiğini desteklerken; regresyon ve geç dönem progresyon paternlerinin gözlenmesi hastalığın tek yönlü ilerleyen değil, dalgalı seyirli dinamik bir biyolojik davranış gösterebileceğini düşündürmektedir.
- Başlangıçta histopatolojisi plak evre MF olan bazı hastalarda erken dönemde transforme MF gelişmesi, bazı olgularda hastalığın daha agresif seyir gösterebileceğini düşündürmüştür.
- Folikülotropik MF olgularında hem stabilite hem progresyonun bir arada gözlenmesi, bu varyantın heterojen seyir gösterebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca yalnızca erken dönemde değil, 5–6 yıllık takipte de transforme MF'ye progresyon izlenmesi, progresyon riskinin uzun dönem boyunca devam edebileceğini göstermiştir.

- Nonspesifik histopatolojiye regresyon izlenmesi, erken evre MF'de tedaviye bağlı histopatolojik gerilemenin mümkün olabileceğini düşündürmüştür.
- Erken progresyon penceresi açısından çalışmamızın önemli bir bulgusu, hem histopatolojik hem de TNMB evre progresyonlarının büyük çoğunluğunun ilk iki yıl içinde gerçekleşmesidir. Bu patern, tanı sonrası erken dönemin biyolojik olarak daha aktif bir evre olabileceğini düşündürmekte ve bu dönemde daha sık klinik değerlendirme, gerektiğinde yeniden biyopsi ve yakın izlem protokollerinin uygulanmasının progresyon riskinin yönetilmesinde belirleyici olabileceğine işaret etmektedir.
- Hastaların %50,0'sinde evre regresyonu izlenmesi, erken evre hastalarda uygun tedavi ile anlamlı klinik iyileşmenin sağlanabileceğini desteklemektedir. Başlangıçta ileri evrede olan bazı hastalarda da regresyon gözlemlenmesi, MF'nin ileri evrede dahi her hastada sürekli progresif seyretmeyebileceğini göstermektedir.
- Çalışmamızda klinik iyileşmenin histopatolojik düzelmeyle her zaman paralel seyretmediği görüldü. TNMB evre regresyon oranının histopatolojik regresyon oranından yüksek, histopatolojik stabilite oranının ise TNMB evre stabilitesinden fazla bulunması; doku düzeyindeki değişimlerin klinik tablodan bağımsız seyredebildiğini ve seri biyopsilerin hastalık seyrinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızda MF'ye bağlı mortalite oranının düşük bulunması, erken evre MF'nin genel olarak iyi prognozlu bir hastalık olduğunu desteklemiştir. Buna karşın ileri evre hastalarda mortalite oranının belirgin biçimde yüksek olması, TNMB evresinin prognoz açısından önemini ortaya koymuştur.
- Tanıda gecikme süresi ile hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, MF'de hastalık seyrinin yalnızca tanısal gecikme ile açıklanamayacağını düşündürmüştür.
- Mikozis fungoides varyantı bulunan hastalarda histopatolojik ve klinik progresyon oranlarının daha yüksek bulunması, MF varyant olgularının prognostik açıdan daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.
- Çalışmamızda CD30 ile hastalık seyri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, CD30'un prognostik önemi net olarak gösterilememiştir. Buna karşın BHT'nin

histopatolojik ve klinik progresyon ile anlamlı ilişki göstermesi, BHT'nin agresif hastalık seyri açısından önemli bir prognostik belirteç olduğunu desteklemiştir.

- Histopatolojik progresyon grubunda LDH yüksekliğinin daha sık görülmesi, LDH'nin hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. β2-mikroglobulin ile hastalık seyri arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte, prognostik değerinin daha geniş çalışmalarda araştırılması gerektiği düşünülmüştür.
- Sonuç olarak bu çalışma, MF'nin lineer progresif bir neoplazi değil; stabilite, regresyon ve yeniden progresyon dönemleri gösterebilen dalgalı seyirli dinamik bir hastalık spektrumu olduğunu düşündürmektedir. Klinik iyileşme histolojik iyileşme anlamına gelmeyebilir; seri biyopsi prognostik değer taşımaktadır. Zamansal histopatolojik analiz, klinik–histopatolojik uyumsuzluk ve erken progresyon penceresi bu çalışmanın üç özgün katkısını oluşturmakta olup bulgularımızın prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması, MF'de bireyselleştirilmiş izlem ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Hague C, Farquharson N, Menasce L, Parry E, Cowan R. Cutaneous T-cell lymphoma: diagnosing subtypes and the challenges. Br J Hosp Med (Lond). 2022 Apr 2;83(4):1-7. doi: 10.12968/hmed.2021.0149. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35506718.
2. Cai ZR, Chen ML, Weinstock MA, Kim YH, Novoa RA, Linos E. Incidence Trends of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma in the US From 2000 to 2018: A SEER Population Data Analysis. JAMA Oncol. 2022 Nov 1;8(11):1690-1692. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3236. PMID: 36048455; PMCID: PMC9437821.
3. Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Marquina Vila A, Bell J. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. Dermatology. 2000;201(1):21-8. doi: 10.1159/000018423. PMID: 10971054.
4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268. Epub 2019 Jan 11. Erratum in: Blood. 2019 Sep 26;134(13):1112. doi: 10.1182/blood.2019002852. PMID: 30635287; PMCID: PMC6473500.
5. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. Actas Dermosifiliogr. 2017 Apr;108(3):192-208. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.08.009. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27871620.
6. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, Steijlen PM, Dekker SK, van Vloten WA, Willemze R. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol. 2000 Apr;136(4):504-10. doi: 10.1001/archderm.136.4.504. PMID: 10768649.
7. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023 Jan;98(1):193-209. doi: 10.1002/ajh.26760. Epub 2022 Oct 20. Erratum in: Am J Hematol. 2026 Jan;101(1):222. doi: 10.1002/ajh.70135. PMID: 36226409; PMCID: PMC9772153.
8. Scarisbrick JJ. The PROCLIPI international registry, an important tool to evaluate the prognosis of cutaneous T cell lymphomas. Presse Med. 2022 Mar;51(1):104123. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104123. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35490911.
9. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneious Lymphomas. Blood. 2000 Apr 1;95(7):2212-8. PMID: 10733487.
10. Johnson NA, Fariyike O, Mistry K, Venables Z, Levell NJ. A historical review of mycosis fungoides: from Alibert to mogamulizumab. Skin Health Dis. 2025 Dec 30;6(1):30-34. doi: 10.1093/skinhd/vzaf099. PMID: 41646541; PMCID: PMC12867944.

11. Mahalingam M, Reddy VB. Mycosis Fungoides, Then and Now… Have We Travelled? Adv Anat Pathol. 2015 Nov;22(6):376-83. doi: 10.1097/PAP.0000000000000092. PMID: 26452212.
12. Partanen A, Häyrinen M, Kuusisto MEL, Anttalainen A, Ukkola-Vuoti L, Toppila I, Kuitunen H, Miettinen T, Rönkä A, Kuittinen O. Incidence and Mortality of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Nationwide Registry Study in Finland. Acta Derm Venereol. 2026 Jan 8;106:adv44273. doi: 10.2340/actadv.v106.44273. PMID: 41508834; PMCID: PMC12797152.
13. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. Leuk Lymphoma. 2013 Apr;54(4):752-9. doi: 10.3109/10428194.2012.729831. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23004352.
14. Gordon ER, Fahmy LM, Trager MH, Adeuyan O, Lapolla BA, Schreidah CM, Geskin LJ. From Molecules to Microbes: Tracing Cutaneous T-Cell Lymphoma Pathogenesis through Malignant Inflammation. J Invest Dermatol. 2024 Sep;144(9):1954-1962. doi: 10.1016/j.jid.2024.03.022. Epub 2024 May 4. PMID: 38703171.
15. Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. Curr Probl Dermatol. 2007;35:52-64. doi: 10.1159/000106410. PMID: 17641490.
16. Clough L, Bayakly AR, Ward KC, Khan MK, Chen SC, Lechowicz MJ, Flowers CR, Allen PB, Switchenko JM. Clustering of cutaneous T-cell lymphoma is associated with increased levels of the environmental toxins benzene and trichloroethylene in the state of Georgia. Cancer. 2020 Apr 15;126(8):1700-1707. doi: 10.1002/cncr.32665. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31943154; PMCID: PMC7328827.
17. Gumina ME, Hooper MJ, Zhou XA, Koralov SB. Role of Antigenic Stimulation in Cutaneous T-Cell Lymphomas. J Invest Dermatol. 2024 Apr;144(4):755-763. doi: 10.1016/j.jid.2023.10.023. Epub 2023 Dec 26. PMID: 38149950; PMCID: PMC10960716.
18. Licht P, Dominelli N, Kleemann J, Pastore S, Müller ES, Haist M, Hartmann KS, Stege H, Bros M, Meissner M, Grabbe S, Heermann R, Mailänder V. The skin microbiome stratifies patients with cutaneous T cell lymphoma and determines event-free survival. NPJ Biofilms Microbiomes. 2024 Aug 29;10(1):74. doi: 10.1038/s41522-024-00542-4. PMID: 39198450; PMCID: PMC11358159.
19. Lee H. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood Res. 2023 Apr 30;58(S1):66-82. doi: 10.5045/br.2023.2023023. PMID: 37105561; PMCID: PMC10133849.
20. Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M, et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. J Am Acad Dermatol. 2005 Mar;52(3 Pt 1):393-402. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.052. PMID: 15761416.
21. Hodak E, Lapidoth M, Kohn K, David D, Brautbar B, Kfir K, et al. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. Br J Dermatol. 2001 Dec;145(6):974-80. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04496.x. PMID: 11899152.
22. Saglimbeni GS, Hsia B, Silberstein PT, Tauseef A. Integrative Mutational Landscape of Mycosis Fungoides Using a National Genomics Repository. Cancers (Basel). 2025 Sep 12;17(18):2984. doi: 10.3390/cancers17182984. PMID: 41008827; PMCID: PMC12469055.

23. Magro CM, Dyrsen ME. Cutaneous lymphocyte antigen expression in benign and neoplastic cutaneous B- and T-cell lymphoid infiltrates. J Cutan Pathol. 2008 Nov;35(11):1040-9. doi: 10.1111/j.1600-0560.2007.00971.x. Epub 2008 Aug 4. PMID: 18681860.
24. Liu Z, Wu X, Hwang ST, Liu J. The Role of Tumor Microenvironment in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Ann Dermatol. 2021 Dec;33(6):487-496. doi: 10.5021/ad.2021.33.6.487. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34858000; PMCID: PMC8577908.
25. Erdemir VA, Erdem O. Etiopathogenesis of Mycosis Fungoides. Turk J Dermatol. 2025;19(1):1-6. doi: 10.4274/tjd.galenos.2024.42714
26. Miyagaki T, Sugaya M. Immunological milieu in mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Dermatol. 2014 Jan;41(1):11-8. doi: 10.1111/1346-8138.12305. PMID: 24438139.
27. Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2-type profile. J Invest Dermatol. 1994 Jul;103(1):29-33. doi: 10.1111/1523-1747.ep12388985. PMID: 8027577.
28. García-Díaz N, Piris MÁ, Ortiz-Romero PL, Vaqué JP. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. Cancers (Basel). 2021 Apr 16;13(8):1931. doi: 10.3390/cancers13081931. PMID: 33923722; PMCID: PMC8074086.
29. Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. Front Oncol. 2023 Apr 14;13:1141108. doi: 10.3389/fonc.2023.1141108. PMID: 37124514; PMCID: PMC10140754.
30. 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):350-357. doi: 10.1111/bjd.17258. PMID: 30267549.
31. Howard MS, Smoller BR. Mycosis fungoides: classic disease and variant presentations. Semin Cutan Med Surg. 2000 Jun;19(2):91-9. doi: 10.1016/s1085-5629(00)80005-x. PMID: 10892710.
32. Su Küçük Ö. Mycosis Fungoides: A Review of Clinical Findings. Turk J Dermatol. 2025;19(1):7-18. doi: 10.4274/tjd.galenos.2024.66375
33. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502. PMID: 15692063.
34. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, Weenig RH, Gibson LE, Weaver AL, Pittelkow MR. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. Arch Dermatol. 2010 Jun;146(6):607-13. doi: 10.1001/archdermatol.2010.101. PMID: 20566923.
35. Martínez-Escala ME, González BR, Guitart J. Mycosis Fungoides Variants. Surg Pathol Clin. 2014 Jun;7(2):169-89. doi: 10.1016/j.path.2014.02.003. Epub 2014 Apr 13. PMID: 26837197.
36. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. Dermatology. 2003;206(4):393-7. doi: 10.1159/000069967. PMID: 12771496.

37. Ahn CS, ALSayyah A, Sangüeza OP. Mycosis fungoides: an updated review of clinicopathologic variants. Am J Dermatopathol. 2014 Dec;36(12):933-48; quiz 949-51. doi: 10.1097/DAD.00 00000000 000207. PMID: 25415138.
38. Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. Best Pract Res Clin Haematol. 2019 Sep;32(3):239-252. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.004. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31585624; PMCID: PMC9056079.
39. Kamijo H, Sugaya M. Two distinct variants of mycosis fungoides (MF): Folliculotropic MF and erythrodermic MF. J Dermatol. 2019 Dec;46(12):1136-1140. doi: 10.1111/1346-8138.15114. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31625194.
40. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. Int J Dermatol. 2018 Mar;57(3):306-312. doi: 10.1111/ijd.13855. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29318586.
41. Marzano AV, Borghi A, Facchetti M, Alessi E. Ichthyosiform mycosis fungoides. Dermatology. 2002;204(2):124-9. doi: 10.1159/000051829. PMID: 11937737.
42. Kazakov DV, 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. PMID: 15196152.
43. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005 Apr;52(4):694-8. doi: 10.1016/j.jaad.2004.12.018. PMID: 15793526.
44. Oliver GF, Winkelmann RK. Unilesional mycosis fungoides: a distinct entity. J Am Acad Dermatol. 1989 Jan;20(1):63-70. doi: 10.1016/s0190-9622(89)70008-6. PMID: 2783594.
45. Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernadó L, Bordes R, Nomdedeu JF, Servitje O. Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge. J Am Acad Dermatol. 2000 Feb;42(2 Pt 2):324-8. doi: 10.1016/s0190-9622(00)90103-8. PMID: 10640924.
46. Jennings L, Campbell SM, Yaar R, Mahalingam M, Sahni D, Lerner A, Rünger TM. Generalized syringotropic mycosis fungoides responsive to extracorporeal photopheresis. Br J Dermatol. 2014 Jan;170(1):200-2. doi: 10.1111/bjd.12547. PMID: 23909445.
47. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJ. Poikilodermatous mycosis fungoides: a study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):313-319. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.041. Epub 2011 May 6. PMID: 21529998.
48. Requena L, González-Guerra E, Angulo J, DeVore AE, Sangueza OP. Anetodermic mycosis fungoides: a new clinicopathological variant of mycosis fungoides. Br J Dermatol. 2008 Jan;158(1):157-62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08293.x. Epub 2007 Nov 10. PMID: 17999702.
49. Pabsch H, Kunze J, Schaller J. Mycosis fungoides presenting as a pustular eruption. J Am Acad Dermatol. 2009 Nov;61(5):908-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.012. PMID: 19836655.

50. 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 Feb;70(2):223.e1-17; quiz 240-2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033. PMID: 24438970.
51. Fatima S, Siddiqui S, Tariq MU, Ishtiaque H, Idrees R, Ahmed Z, Ahmed A. Mycosis Fungoides: A Clinicopathological Study of 60 Cases from a Tertiary Care Center. Indian J Dermatol. 2020 Mar-Apr;65(2):123-129. doi: 10.4103/ijd.IJD_602_18. PMID: 32180598; PMCID: PMC7059469.
52. Pulitzer MP, Horna P, Almeida J. Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. Cytometry B Clin Cytom. 2021 Mar;100(2):132-138. doi: 10.1002/cyto.b.21888. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32516521; PMCID: PMC9306215.
53. Xu C, Wan C, Wang L, Yang HJ, Tang Y, Liu WP. Diagnostic significance of TCR gene clonal rearrangement analysis in early mycosis fungoides. Chin J Cancer. 2011 Apr;30(4):264-72. doi: 10.5732/cjc.010.10344. PMID: 21439248; PMCID: PMC4013353.
54. Dulmage B, Geskin L, Guitart J, Akilov OE. The biomarker landscape in mycosis fungoides and Sézary syndrome. Exp Dermatol. 2017 Aug;26(8):668-676. doi: 10.1111/exd.13261. Epub 2017 Feb 2. PMID: 27897325; PMCID: PMC5489366.
55. 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):1053-1063. doi: 10.1016/j.jaad.2005. 08.057. PMID: 16310068.
56. Tehçi T, Durdu M. Differential diagnosis of mycosis fungoides: a review of literature. Turk J Dermatol. 2025;19(1):19-26. doi: 10.4274/tjd.galenos.2024.49469
57. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. Clin Dermatol. 2019 May-Jun;37(3):255-267. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.004. Epub 2019 Jan 11. PMID: 31178107.
58. 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;110(6):1713-1722. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749. PMID: 17540844.
59. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer. 2023;195:113343. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113343. PMID: 37890355.
60. Kartan S, Shalabi D, O'Donnell M, Alpdogan SO, Sahu J, Shi W, Porcu P, Cha J, Nikbakht N. Response to topical corticosteroid monotherapy in mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2021 Mar;84(3):615-623. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.043. Epub 2020 May 16. PMID: 32428610.
61. Amitay-Laish I, Hodak E. New developments in skin-directed treatments of cutaneous T-cell lymphoma. Presse Med. 2022 Mar;51(1):104125. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104125. Epub 2022 May 10. PMID: 35562084.

62. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol. 2019;180(3):496-526. doi: 10.1111/bjd.17240. PMID: 30561020.
63. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD; Worldwide Bexarotene Study Group. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2003 Nov;49(5):801-15. doi: 10.1016/s0190-9622(03)01475-0. PMID: 14576658.
64. Iacovelli P, Pacifico A, Mariano M, Orsini D, D'Arino A, Pigliacelli F. Phototherapy and mycosis fungoides: what's new? Dermatol Reports. 2023 Oct 17;16(Suppl 2):9830. doi: 10.4081/dr.2023.9830. PMID: 39295876; PMCID: PMC11406204.
65. Ayuthu S, Chauhan YD, Mirza AA, Saad MZ, Bittla P, Paidimarri SP, et al. Role of Retinoids and Their Analogs in the Treatment of Cutaneous T-cell Lymphoma: A Systematic Review. Cureus. 2024;16(9):e69318. doi: 10.7759/cureus.69318. PMID: 39403667.
66. Şanlı H, Mart H. Treatment algorithms for mycosis fungoides and Sézary syndrome. Turk J Dermatol. 2025;19(1):41-60. doi: 10.4274/tjd.galenos.2024.60362
67. Singh GK, Das P, Srivastava S, Singh K, Singh V, Barui S, et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome - Simplifying the approach for dermatologists. Part 2: Evaluation, staging, prognosis and treatment. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2025;91(2):180-187. doi: 10.25259/IJDVL_754_2023. PMID: 39912186.
68. Stuver R, Geller S. Advances in the treatment of mycoses fungoides and Sézary syndrome: a narrative update in skin-directed therapies and immune-based treatments. Front Immunol. 2023 Oct 5;14:1284045. doi: 10.3389/fimmu.2023.1284045. PMID: 37868986; PMCID: PMC10 585160.
69. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(Suppl 1):1-37. doi: 10.1111/jdv.12311. PMID: 24354653.
70. Sanches JA, Cury-Martins J, Abreu RM, Miyashiro D, Pereira J. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: focus on the current treatment scenario. An Bras Dermatol. 2021 Jul-Aug;96(4):458-471. doi: 10.1016/j.abd.2020.12.007. Epub 2021 May 28. PMID: 34053802; PMCID: PMC8245718.
71. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer. 2017;77:57-74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027. PMID: 28365528.
72. Maguire A, Puelles J, Raboisson P, Chavda R, Gabriel S, Thornton S. Early-stage Mycosis Fungoides: Epidemiology and Prognosis. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):adv00013. doi: 10.2340/00015555-3367. PMID: 31663598; PMCID: PMC9128921.

73. Vitiello P, Sagnelli C, Ronchi A, Franco R, Caccavale S, Mottola M, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Therapy of Mycosis Fungoides. Healthcare (Basel). 2023;11(4):614. doi: 10.3390/healthcare11040614. PMID: 36833148.
74. Go CC, Zhong A, Linaburg T, Briceño CA. The Impact of Primary Tumor Site on Survival in Mycosis Fungoides. Cutis. 2024 Apr;113(4):177-182. doi: 10.12788/cutis.0991. PMID: 38820109.
75. Bahalı AG, Su O, Cengiz FP, Emiroğlu N, Ozkaya DB, Onsun N. Prognostic factors of patients with mycosis fungoides. Postepy Dermatol Alergol. 2020 Oct;37(5):796-799. doi: 10.5114/ada.2020.100491. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33240023; PMCID: PMC7675080.
76. Charli-Joseph Y, Kashani-Sabet M, McCalmont TH, Kornak J, Allen I, Ai WZ, et al. Association of a Proposed New Staging System for Folliculotropic Mycosis Fungoides With Prognostic Variables in a US Cohort. JAMA Dermatol. 2021;157(2):157-165. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4372. PMID: 33295938.
77. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. Acta Derm Venereol. 2015 Apr;95(4):472-5. doi: 10.2340/00015555-1971. PMID: 25228392.
78. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2018 Jul-Aug;93(4):546-552. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106. PMID: 30066762; PMCID: PMC6063099.
79. Wehkamp U, Weichenthal M, Egberts F, Schwarz T, Klapper W, Oschlies I. Clinically defined subgroups of mycosis fungoides display differing histopathological features at initial biopsy. Leuk Lymphoma. 2018 Dec;59(12):2871-2879. doi: 10.1080/10428194.2018.1452218. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29616855.
80. Kersten JM, Ottevanger R, Doeleman T, Valkema PA, Schrader AMR, Jansen PM, et al. Histopathologic Evaluation of Density and Depth of the Lymphoid Infiltrate in Clinically Defined Patches and Plaques in Early Stage Mycosis Fungoides. J Cutan Pathol. 2025;52(6):406-409. doi: 10.1111/cup.14810. PMID: 40197624.
81. Koga M, Imafuku S, Nakayama J. Various skin manifestations of mycosis fungoides: histopathological features and prognosis. Fukuoka Igaku Zasshi. 2011 Jul;102(7):229-36. PMID: 21879593.
82. Vural S, Akay BN, Botsalı A, Atilla E, Parlak N, Okçu Heper A, et al. Transformation of Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome: Clinical Characteristics and Prognosis. Turk J Haematol. 2018;35(1):35-41. doi: 10.4274/tjh.2016.0502. PMID: 28533196.
83. Mantaka P, Helsing P, Gjersvik P, Bassarova A, Clausen OP, Delabie J. Clinical and histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides: a Norwegian patient series. Acta Derm Venereol. 2013 May;93(3):325-9. doi: 10.2340/00015555-1476. PMID: 23053197.
84. van Santen S, Roach RE, van Doorn R, Horváth B, Bruijn MS, Sanders CJ, et al. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. JAMA Dermatol. 2016;152(9):992-1000. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1597. PMID: 27276223.

85. Zemheri E, Ozkanli S, Zindanci I, Senol S, Akbulak O, Turfanda E, et al. Evaluation of histopathological changes in control biopsies which taken 48 sessions after NBUVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. ScientificWorldJournal. 2012;2012:426732. doi: 10.1100/2012/426732. PMID: 22973172.
86. Ariza Gómez SA, Dubeibe Abril PA, Niebles Sincelejo OE, Reina HSL. Risk of progression of early-stage mycosis fungoides, 10-year experience. An Bras Dermatol. 2024 May-Jun;99(3):407-413. doi: 10.1016/j.abd.2023.08.008. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38395632; PMCID: PMC11074552.
87. 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;18(18):5051-5060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0604. PMID: 22850569.
88. Allen PB, McCook-Veal AA, Switchenko JM, Paulino DM, Niyogusaba T, Baird KM, et al. Staging lymph nodes and blood at diagnosis in mycosis fungoides identifies patients at increased risk of progression to advanced stage: A retrospective cohort study. Cancer. 2023;129(4):541-550. doi: 10.1002/cncr.34579. PMID: 36523150.
89. Nielsen PR, Eriksen JO, Wehkamp U, Lindahl LM, Gniadecki R, Fogh H, et al. Clinical and Histological Characteristics of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Retrospective, Single-centre Study of 43 Patients from Eastern Denmark. Acta Derm Venereol. 2019;99(13):1231-1236. doi: 10.2340/00015555-3351. PMID: 31620804.
90. 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: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. Cancer. 2012;118(23):5830-5839. doi: 10.1002/cncr.27627. PMID: 22674564.
91. Atci T, Baykal C. Efficacy of narrow-band ultraviolet-B therapy in patch-stage mycosis fungoides: A clinical study and review of the literature. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2020 Jul;36(4):271-277. doi: 10.1111/phpp.12547. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32145109.
92. Diederen PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2003 Feb;48(2):215-9. doi: 10.1067/mjd.2003.80. PMID: 12582391.
93. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. Dermatology. 2009;218(1):1-6. doi: 10.1159/000161114. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18832806.
94. 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;28(31):4730-4739. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665. PMID: 20855822.

95. 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: A 12-Year Review. JAMA Dermatol. 2023;159(10):1059-1067. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2634. PMID: 37585188.
96. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. Arch Dermatol. 2002 Feb;138(2):191-8. doi: 10.1001/archderm.138.2.191. PMID: 11843638.
97. Kalay Yildizhan I, Sanli H, Akay BN, Uzundere C, Okcu Heper A. Folliculotropic mycosis fungoides: Clinical characteristics, treatments, and long-term outcomes of 53 patients in a tertiary hospital. Dermatol Ther. 2020 Jul;33(4):e13585. doi: 10.1111/dth.13585. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32410323.
98. Lebowitz E, Geller S, Flores E, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):108-114. doi: 10.1111/jdv.15236. PMID: 30176169.
99. Wu H, Telang GH, Lessin SR, Vonderheid EC. Mycosis fungoides with CD30-positive cells in the epidermis. Am J Dermatopathol. 2000 Jun;22(3):212-6. doi: 10.1097/00000372-200006000-00002. PMID: 10871063.
100. Travaglino A, Russo D, Varricchio S, Pignatiello S, Baldo A, Picardi M, et al. Prognostic Significance of CD30 in Transformed Mycosis Fungoides. Am J Clin Pathol. 2021;156(3):350-355. doi: 10.1093/ajcp/aqaa261. PMID: 33769436.
101. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. Blood. 1998 Aug 15;92(4):1150-9. PMID: 9694702.
102. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol. 1999 Jun;40(6 Pt 1):914-24. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70079-4. PMID: 10365922.