

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

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARINDA UVA1
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. NURAY KESKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. AHMET BURHAN AKSAKAL

ANKARA

KASIM 2020

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

ERKEN EVRE MİKOZİS FUNGOİDES OLGULARINDA UVA1
TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN KLİNİK, HİSTOPATOLOJİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. NURAY KESKİN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET BURHAN AKSAKAL

ANKARA
KASIM 2020

TEŞEKKÜR

Dermatoloji ihtisasım boyunca ve tez aşamasının her anında desteğini ve ilgisini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Ahmet Burhan Aksakal ve sayın Prof. Dr. Esra Adışen başta olmak üzere, kendilerinden eğitim aldığım ve birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı saygıdeğer tüm öğretim görevlilerine,

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez konusunda yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Nur Baran Aksakal, sayın Prof. Dr. Özlem Erdem, sayın Dr. Elif Acar ve sayın Dr. Dilek Yapar'a

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan annem Ayşe Keskin, babam Hasan Ali Keskin ve kardeşlerim Oktay Keskin ve Onur Keskin'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuray Keskin

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3.ETYOLOJİ	5
2.4.PATOGENEZ.....	6
2.5.KLİNİK ÖZELLİKLER	8
2.5.1. Eritrodermik MF (EMF)	9
2.5.2.Hipopigmente MF	10
2.5.3.Hiperpigmente MF	10
2.5.4.İktiyoziform MF (İMF).....	10
2.5.5. Büllöz/veziküler MF	10
2.5.6. Palmar ve plantar MF	11
2.5.7. Poikilodermik MF	11
2.5.8.Siringotropik MF (SMF).....	12
2.5.9. Vejetatif/papillomatöz MF	12
2.5.10.Püstüler MF	12
2.5.11.Folikülotropik MF (FMF)	12
2.5.12.Granülomatöz Gevşek Deri.....	13
2.5.13.Pajetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp Hastalığı)	13
2.6.HİSTOPATOLOJİ.....	14
2.7.İMMÜNFENOTİP	15
2.8.TANI.....	15
2.9.DEĞERLENDİRME VE EVRELEME.....	18
2.10.YANIT DEĞERLENDİRME	21

2.11.TEDAVİ	23
2.11.1.Deriye Yönelik Tedaviler.....	23
2.11.2.Sistemik Tedaviler	30
2.12.PROGNOZ	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1.İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR	36
4.1.Olguların Demografik Özellikleri.....	36
4.2. UVA1 Tedavi Verileri Ve Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırması	37
4.3.Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası Histopatolojik Özellikleri	41
4.4. Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmünohistokimyanın Değerlendirilmesi	48
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR	69
7.KAYNAKLAR.....	72
8. ÖZET.....	83
9. ABSTRACT	85

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Ark.: Arkadaş

BbUVB (broad band Ultraviyole B): Geniş band Ultraviyole B

CBC (Complete blood count): Tam kan sayımı

CCL17 (Chemokine ligand 17) : Kemokin ligand 17

CCL22 (Chemokine ligand 22) : Kemokin ligand 22

CCR4 (Chemokine receptor type 4) :Kemokin reseptör 4

CLA: Kutanöz lenfosit antijeni

DbUVB: Dar band Ultraviyole B

EMF: Eritrodermik Mikozis Fungides

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

FDA (U.S. Food and Drug Administration): Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

FMF: Folikülotropik Mikozis Fungides

HLA (Human Leucocyte Antigen) : İnsan lökosit antijeni

İFN: İnterferon

İgE: İmmünglobülin E

İL: İnterlökin

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

İMF: İktiyoziform Mikozis Fungoides

KBHL: Kutanöz B hücreli lenfoma

KY: Kısmi yanıt

KTHL: Kutanöz T hücreli lenfoma

LDH: Laktat dehidrogenaz

Maks: Maksimum

MHC (Major histocompatibility complex): Majör Histokompatibilite Kompleksi

Min: Minimum

MF: Mikozis fungoides

mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool): Modifiye şiddet ağırlıklı değerlendirme ölçeği

MU: Milyon ünite

NCCN (National Comprehensive Cancer Network): Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NHL: Non-hodgkin lenfoma

NK (Natural killer): Doğal Öldürücü Hücreler

ORR (Overall response): Tüm yanıt

Ort.: Ortalama

PUVA: Psöralen Ultraviyole A

SMF: Siringotropik Mikozis Fungoides

SS: Sezary Sendromu

TCR (T cell receptor): T hücre reseptörü

Th (T helper): Yardımcı T hücreleri

TKS: Topikal kortikosteroid

TLR: Toll-like reseptör

Treg: Regülatör T hücreleri

TSEBT (Total skin electron beam therapy): Total deri elektron beam tedavisi

TY: Tam yanıt

UVA1: Ultraviyole A1

VYA: Vücut yüzey alanı

YY: Yanıtsız

WHO (World Health Organization) : Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kutanöz T Hücreli Lenfoma Sınıflandırması.....	4
Tablo 2. Erken Evre MF için Tanı Algoritması	17
Tablo 3. MF/SS TNMB Sınıflandırması için ISCL/EORTC Revizyonu	19
Tablo 4. MF/SS'in Klinik Evrelemesi için ISCL/EORTC Revizyonu	20
Tablo 5. Modifiye Şiddet Ağırlıklı Değerlendirme Ölçeği	22
Tablo 6. MF ve SS'de Derideki Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	23
Tablo 7. UVA1 Dozimetre Rejimleri	29
Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri	37
Tablo 9. UVA1 Tedavi Verileri	39
Tablo 10. mSWAT Skor Değişimi	40
Tablo 11. mSWAT Skor Değişimi Korelasyon Analizi.....	40
Tablo 12. CR Gözlenen Olgularla PR ve NR Gözlenen Olguların Karşılaştırılması	41
Tablo 13. Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Histopatolojik Bulgular.....	44
Tablo 14. Tedavi Öncesi ve Sonrası Epidermis ve Dermiste CD4/CD8 Oranlarının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 15. Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Yanıt Gözlenmeyen Olguların Epidermis ve Dermisteki CD4/CD8 Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 16. Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Yanıt Gözlenen Olgularda Epidermis ve Dermisteki CD4/CD8 Düzeylerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 17. MF'te UVA1 Tedavi Çalışmaları	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Tedavi Öncesi Halolu Lenfositler, Grade 1 Fibrozis	45
Şekil 2. Tedavi Sonrası Lineer Lenfosit Dizilimi.....	45
Şekil 3. Tedavi Sonrası Dermiste Vasküler Proliferasyon, Grade 2 Fibrozis	46
Şekil 4. Atrofik Epidermis, Grade 3 Fibrozis.....	46
Şekil 5. Tedavi Öncesi Dermiste Süperfisyel Perivasküler İnfiltrat	47
Şekil 6. Aynı Olgunun Tedavi Sonrası Dermiste Süperfisyel Perivasküler İnfiltrat	47
Şekil 7. Tedavi Öncesi İmmünohistokimyasal Epidermal ve Dermal CD4 Pozitif Boyanma	51
Şekil 8. Tedavi Öncesi İmmünohistokimyasal Epidermal ve Dermal CD8 Pozitif Boyanması	51
Şekil 9. Tedavi Sonrası Lezyon Çevresinde Epidermal ve Dermal CD4 Pozitif Boyanma Miktarı.....	52
Şekil 10. Tedavi Sonrası Lezyon Çevresinde Epidermal ve Dermal CD8 Pozitif Boyanma Miktarı.....	52

1.GİRİŞ

Primer kutanöz lenfomalar, malign T ve B hücrelerinin deriyi infiltrasyonu ile karakterize heterojen bir non-Hodgkin lenfoma grubudur (1). Mikozis fungoides (MF), primer kutanöz T hücreli lenfomaların yaklaşık %60'ını içeren en sık görülen varyantıdır (1,2). Hastalığın insidansı milyonda 4-5 vakadır ve son yıllarda giderek artmaktadır (3-5). MF patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik mutasyonlar, çevresel ve mesleki maruziyet, enfeksiyonlar etiyolojik faktörler olarak değerlendirilmiş ancak nedensellik ilişkisi kanıtlanamamıştır (6). MF kliniğinde lokalize veya yaygın eritemli, skuamlı yama ve plaklardan tümör ve eritrodermaya uzanan yaygın bir spektrum vardır (7). Histopatolojisi, epidermis ve dermisi infiltre eden veya intraepidermal agregatlar oluşturan küçük-orta boyutlu serebriform nükleuslu T lenfosit infiltratı ile karakterizedir (8). MF tanısı, erken dönemde spesifik olmayan deri lezyonları ve tanısız olmayan biyopsiler nedeniyle zordur. Tanı, Uluslararası Kutanöz Lenfoma Derneği (ISCL)/Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından önerilen klinik, histopatolojik, immünolojik ve moleküler verilerin kombinasyonuna dayanır (9). MF için standart evreleme sistemi, deri (T), lenf düğümleri (N), iç organlar (M) ve kan (B) değerlendirilmesine dayanan TNMB sistemidir. Hastalığın evrelemesi prognoz ve tedavi seçeneklerini belirlemek için gereklidir. Erken dönem MF, evre IA (vücut yüzey alanının %10'undan az [T1]), evre IB (vücut yüzey alanının %10'undan daha fazla[T2]) veya evre IIA (T1 veya T2 hastalarında yapısal olarak korunmuş lenfadenopati dahil) hastalık olarak tanımlanır (10). Erken dönem MF için, topikal kortikosteroidler, topikal

kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin), retinoidler, fototerapi ve radyoterapi gibi deriye yönelik tedaviler önerilmektedir (11). Psöralen ultraviyole A (PUVA) fototerapi en yaygın kullanılan tedavi seçeneğidir, bununla birlikte psöralenlere advers reaksiyon riski ve uzun süreli deri kanseri riski taşır. Alternatif olarak kullanılabilen UVB tedavisi, muhtemelen derideki düşük penetrasyondan dolayı çok daha düşük bir etkinliğe sahiptir. UVA1, PUVA'ya kıyasla daha yüksek yoğunluklarda dermisin derin katmanlarına ulaşır, psöralen kullanılmasını gerektirmez ve daha düşük bir fototoksik reaksiyon riski taşır (12).

UVA1 derin dermise ulaşma özelliğiyle atopik dermatit, skleroderma gibi etyolojisinde T hücrelerinin rol oynadığı hastalıklarda tercih edilen fototerapi yöntemidir. Literatürde, MF tedavisinde UVA1 kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır, bunların çoğu vaka raporu veya küçük vaka serileridir. Amacımız erken evre MF olgularında UVA1 tedavisinin klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PRİMER KUTANÖZ LENFOMALAR

Lenfoma, lenfositler veya lenfosit prekürsörlerinden kaynaklanan kötü huylu bir tümördür. Hodgkin lenfoma ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere 2 ana kategoriye ayrılır. NHL, neoplastik hücrelerin hem lenf nodu hem de ektranodal organlarda birikmesine neden olur ve vakaların %90'ını oluşturan en sık görülen formudur (1,13).

Deri, gastrointestinal sistemden sonra en yaygın tutulan ekstra-nodal NHL bölgesidir (2). Lenfoma, primer veya sekonder olarak deriyi tutabilir. Primer kutanöz lenfomalar, tanı anında ekstrakutanöz hastalık kanıtı olmaksızın deriyi tutan NHL grubu olarak tanımlanır (13). Primer kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) ve primer kutanöz B hücreli lenfoma (KBHL) olmak üzere iki ana grubu mevcuttur (1). KTHL tüm primer kutanöz lenfomaların %75-80'ini oluştururken, KBHL %20-25'ini oluşturur (2).

KTHL, malign T hücrelerinin deride yerleşmesi ile karakterize, nadir görülen bir non-Hodgkin lenfoma grubudur. Yıllık genel KTHL insidansı, 1973-2002 yılları arasında milyonda 6.4 kişi, 2001-2005 yılları arasında milyonda 7.7 kişi, 2005-2009 yılları arasında milyonda 10.2 kişi olarak bildirilmiş olup sıklığı giderek artmaktadır (5). EORTC ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2005 yılında kutanöz lenfoma için bir sınıflandırma yayınlanmış, sınıflandırma 2016 yılında WHO tarafından revize edilmiş, 2018'de tekrar WHO/EORTC tarafından

güncellenmiştir (2,14). 2018’de güncellenen sınıflandırma Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kutanöz T Hücreli Lenfoma Sınıflandırması (2,14)

➤ Mikozis Fungoides (MF) ➤ MF varyantları ve alt tipleri ○ Folikülotropik MF ○ Pajetoid retiküloz ○ Granülomatöz gevşek deri ➤ Sezary sendromu (SS) ➤ Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma ➤ Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar ○ Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ○ Lenfomatoid papüloz ➤ Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma ➤ Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma ➤ Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, nadir alt tipler ○ Primer kutanöz CD8+ agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma (geçici antite) ○ Primer kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma ○ Primer kutanöz CD4+ küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif hastalık (geçici antite) ○ Primer kutanöz akral CD8+ T hücreli lenfoma (geçici antite) ➤ Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma (aksi belirtilmemiş)
--

MF en sık görülen KTHL formudur ve vakaların %60'ını oluşturur (1,2). İlk kez 1806 yılında Fransız dermatolog Jean Louis Alibert tarafından tanımlanmış, hastalığın terminal evresinde mantara benzer görünümü nedeniyle MF olarak adlandırılmıştır (15).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

MF görülme sıklığı Avrupa'da yıllık 100.000 vakada 0.54, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yıllık 100.000 vakada 0.46 olarak bildirilmiştir (3,4). Hastalığın başlangıç yaşı 55-60 arası iken, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (4,19). Hastalık yaşlı popülasyonda daha sık görülmesine rağmen, genç popülasyonda ve çocuklarda benzer klinik bulgu ve seyir ile görülebilir (16,17).

2.3. ETYOLOJİ

Günümüzde MF'in kesin nedeni halen tam bilinmemektedir. Hastalığın dokuda-yerleşik CD4+ bellek T hücrelerinin kontrolsüz klonal genişlemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Etiyolojide genetik ve epigenetik anomaliler, çevresel ve enfeksiyöz faktörler suçlanmıştır.

Hastalığın özellikle Aw31, Aw32, B8, Bw38 ve DR5 gibi insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkisi birkaç çalışmada gösterilmiştir. Tümör hücrelerinde, çoğunluğu kromozom 1 veya 6'da delesyonlar ve translokasyonlar olmak üzere kromozomal anormallikler tanımlanmıştır (20). Nadir de olsa ailesel MF vakaları bildirilmiştir (18).

Kimyasallara ve çözücülere çevresel ve mesleki maruziyet hastalığın etyolojisinde yer alsa da, son yapılan çalışmalarda bu hipotez desteklenmemiştir (20,21). MF için enfeksiyöz etyoloji de önerilmiştir. MF veya Sezary sendromlu bazı hastaların periferik kanında veya kutanöz lezyonlarında insan T-hücre lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) bulunduğu dair bazı raporlar vardır. Bununla birlikte, birçok çalışma bu teorenin tersi kanıt ortaya koymuştur (20). Epstein-Barr virüs ve sitomegalovirüs gibi virüslerin rolü ise hala belirsizdir (18,21). *Staphylococcus aureus* ve ilişkili enterotoksinler de MF'de etiyolojik bir rol oynayabilir. Bir çalışmada eritrodermik MF ve SS hastalarında yüksek oranda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu saptanmış, antibiyotik tedavisinden sonra hem eritrodermi hem de cilt hastalığının derecesinde klinik iyileşme görülmüştür (21).

2.4.PATOGENEZ

Naif T hücreleri, deriyi drene eden lenf düğümlerinde antijenle karşılaştıktan sonra deriye göçünü kolaylaştıran yüzey antijenleri eksprese ederler. Kutanöz lenfosit antijeni (CLA) dermal kapillerin endotelinde eksprese edilen E-selektin, kemokin reseptör 4 (CCR4) ise CCL17 ve CCL22 gibi deri ilişkili kemokin ligandları için reseptör görevi görür. Aktive olmuş T hücrelerinin klonal genişlemesini çoklu efektör ve bellek hücreleri alt kümesine dönüşmesi takip eder. Efektör bellek hücreleri, dokuda-yerleşik bellek hücreleri olarak da adlandırılır. MF'de derideki T hücrelerinin çoğunluğunu dokuda yerleşik bellek T hücreleri oluşturur. Bu hücrelerin yüzey analizi ile CCR4+/CLA+ olduğu, dokuda CCL17 ve CCL22'nin de yüksek seviyede eksprese olduğu gösterilmiştir (6). Bu

türlü kemokin etkileşimleri derideki lezyonların başlaması ve devam etmesi için önemlidir ve malign hücrelerin epidermiste sınırlı kalma eğilimini açıklar (6,18).

Tümör mikroçevresinde bulunan ekstrinsik faktörlerin malign T hücrelerinin büyümesine ve hayatta kalmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda sitokin ilavesi ya da T hücre kostimülatör sinyalleri ile malign T hücrelerinin büyüdüğünün gösterilmesi ile bu teori desteklenmektedir. Aynı zamanda makrofajlar ve dendritik hücrelerin tümör mikroçevresindeki bolluğu immünohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hücreler tümör hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması için faktör üreterek, tümör anjiogenezi destekleyerek ve konağın anti-tümör immünitesini baskılayarak bu etkilerini gösterirler. Bu nedenle, lenfoma ile ilişkili makrofajlar ve dendritik hücrelerin kutanöz T hücresi lenfomajenezinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir (18).

FOXP3+ regülatör T hücreleri (Treg) deride yerleşik T hücrelerinin küçük bir alt kümesini oluşturur ve self toleransın korunmasında önemlidir. Erken deri lezyonlarında çok sayıda CD8+ reaktif T hücreleri bulunur ve anti-tümör yanıtına katkıda bulunabilir. İleri evre plak ve tümör lezyonlarında hem Treg hem de CD8+ sitotoksik T hücre sayısı önemli ölçüde azalmıştır (21). Çalışmalar aynı zamanda SS'teki T hücrelerinin bir alt tipinin demetile FOXP3 eksprese ettiğini ve bu sayede geleneksel T hücrelerini baskıladığını göstermiştir (18).

Erken MF'te TH₁ sitokinler, interferon-gama, interlökin (İL)-12 ve İL-2 baskınken, ileri MF ve SS'te TH₁'den TH₂ sitokinlere geçiş görülür. TH₂ sitokinler (İL-4, 5, 10 ve 13) ileri MF ve SS'te görülen eozinofili, eritrodermi,

yüksek seviyelerde İgE, immünsüpresyon ve bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık ile ilişkilidir (6,21).

2.5.KLİNİK ÖZELLİKLER

MF, ılımlı seyirli bir KTHL formu olarak görülür. Hastaların çoğunda lezyonlar yıllar boyunca deriye sınırlı kalır. Lenfadenopati, iç organ tutulumu ve büyük hücreli lenfomaya transformasyon tipik olarak hastalığın ileri evrelerinde görülen nadir bulgulardır (15).

Klasik MF yama, plak ve tümör olmak üzere 3 klinik evrede sınıflandırılmasına rağmen aynı hastada eş zamanlı birden fazla tip lezyon görülebilir. Erken yama evresinde farklı şekil ve boyutta, tek veya multipl eritemli skuamlı makül ve yamalar mevcuttur (21,22). Lezyonlar göğüs, kalça, alt gövde ve kasıklar gibi güneş görmeyen bölgelere dağılmıştır (6,21). Premikotik dönem olarak da adlandırılan bu dönem non-spesifik lezyonlar ve tanısız olmayan biyopsiler nedeniyle yıllar veya on yıllar boyunca sürebilir (15,29). Bu dönemde hastalık çoğu zaman kronik kontakt dermatit, atopik dermatit veya psöriasis gibi yanlış tanımlar alır (6). Bu nedenle olağan tedavilere dirençli dermatozu olan hastalarda doğru tanıyı koymak için birden fazla biyopsi örneği alınmalıdır (15).

Plak evresinde lezyonlar yama dönemini takip edebilir, de-novo ortaya çıkabilir. Plaklar iyi sınırlı, eritemli veya kırmızı-kahverengi, skuamlı, infiltrate karaktere sahiptir (15,22). Lezyonlar daha büyük plaklar oluşturmak üzere birleşebilir, kısmi iyileşme sonucu anüler veya serpiginöz konfigürasyonlar gösterebilir (6).

Tümör evresinde lezyonlar diğer evreleri takip edebilir, de-novo olarak da ortaya çıkabilir. Tümörler önemli vertikal büyüme karakterinde, kırmızı-kahverengi nodüllerdir. Lezyonlar birkaç santimetre çapa ulaşabilir, ülser ve enfekte olabilir (6,15).

Klasik MF dışında birçok klinik ve/veya histopatolojik MF varyantı tarif edilmiştir. Bunların arasında eritrodermik, hipopigmente, hiperpigmente, büllöz/veziküler, poikilodermik, folikülotropik, siringotropik, granümatöz, iktiyoziform, görünmez, palmar ve plantar, purpurik, püstüler, verrüköz MF ve pajetoid retikülöz bulunur (15,24). Bu geniş grup içerisinde uluslararası kutanöz lenfoma sınıflandırmasına sadece folikülotropik MF, pajetoid retikülöz ve granümatöz gevşek deri dahil edilmiştir (14).

2.5.1. Eritrodermik MF (EMF)

Eritrodermi vücut yüzey alanının (VYA) %90 veya daha fazlasını kapsayan eritem ve skuam olarak tanımlanmıştır. Sezary sendromu (SS), KTHL'nin eritrodermik ve lösemik varyantı olarak tanımlanmıştır. Hastalık tipik olarak kısa sürede ve de-novo ortaya çıkar (7). Eritrodermiye ek periferik lenfadenopati ile deri, lenf nodu ve kanda atipik (Sezary) hücreler ile karakterizedir. Mutlak Sezary hücre sayısı $\geq 1000/\mu\text{l}$, $\text{CD4/CD8} \geq 10$ 'dur (26). EMF genellikle MF'in karakteristik yama ve plak evrelerini takip eder ve SS'in kan bulguları gözlenmez, lenfadenopati daha az belirgindir (7,15).

2.5.2.Hipopigmente MF

Hipopigmente MF, asemptomatik hipopigmente yamalarla karakterizedir. Sıklıkla koyu tenli bireylerde gözlenir, çocuk ve adolesanlarda en sık görülen varyanttır. Klasik MF'ten daha iyi prognozlu ve fototerapiye (özellikle darband UVB) çok iyi cevap verir. Histopatolojisi erken evre MF'in tipik görüntüsünü sergilerken T hücreleri genellikle CD8+ profil gösterir (15,24).

2.5.3.Hiperpigmente MF

Hiperpigmente MF, hiperpigmente makül ve plaklarla karakterize oldukça nadir görülen bir varyanttır. Sıklıkla hastalığın tek klinik prezentasyonudur, poikiloderma veya önceki lezyonların regresyonu ile ilişkili değildir. Ayırt edici histopatolojik özelliği pigment inkontinansı ile birlikte keratinositler ve Langerhans hücrelerinde bol miktarda melanin granülünün mevcut olmasıdır. Neoplastik hücreler CD8+ profil sergilemektedir (7,15).

2.5.4.İktiyoziform MF (İMF)

MF'in nadir görülen bu varyantı iktiyoziform plaklar, komedo benzeri lezyonlar ve/veya folliküler papüller ile karakterizedir. Lezyonlar ekstremitelere eğilim göstermesine rağmen tüm vücutta görülebilir. Pruritus belirgin, ekskoriasyonlar yaygındır (7). Histopatolojisinde MF'in klasik bulgularına ek hipogranüloz ve hiperkeratoz gibi iktiyoz bulguları görülür (15).

2.5.5. Büllöz/veziküler MF

Büllöz MF gövde ve ekstremiteleri yaygın bir şekilde tutan gevşek ve/veya gergin büllerle karakterizedir. Lezyonlara sıklıkla MF'in tipik yama ve plakları

eşlik eder (15). Hastalık yaşlı popülasyonda görülür, kötü prognozla ilişkilidir (7). Histopatolojisi klasik MF bulgularına ek intraepidermal veya subepidermal büller ile karakterizedir. Direkt ve indirekt immünfloresan boyama negatiftir (7,15).

2.5.6. Palmar ve plantar MF

Klasik MF sürecinde palmar ve plantar tutulum hastaların yaklaşık %11.5'inde gözlenir. Palmar ve plantar MF'de ise lezyonlar palmar ve plantar bölgeye sınırlı veya başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkar. Anuler ve hiperpigmente yama ve plaklar, hiperkeratotik lezyonlar, vezikül veya dizhidrotik lezyonlar, püstüller, verrüköz değişiklikler, ülserasyon, tırnak distrofisi gibi klinik varyasyonlar içerir. Hastalığın seyri genellikle ılımlıdır, nadiren ekstremitelere ve gövdeye yayılım gözlenir (7).

2.5.7. Poikilodermik MF

Poikiloderma vaskülar atrofikans olarak da adlandırılan bu alt tip, MF'in en sık görülen varyantlarından biridir. Lezyonlar derinin kıyafetlerle kronik olarak sürtüldüğü bölgelerde görülür, atrofi, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon ve telenjiektazi eşlik eder. Kadınlarda göğüs ve kalçalar, erkeklerde kalçalar en sık etkilenen bölgelerdir. Diğer MF varyantları ile karşılaştırıldığında, prognozu daha iyidir, lezyonlar fototerapiye iyi yanıt vermektedir. Histopatolojisinde atipik lenfositlerden oluşan likenoid infiltrat, epidermal atrofi, dermal-epidermal bileşkede düzleşme, bazal tabakanın vakuoler dejenerasyonu, yüzeysel dermiste apoptotik keratinositler, pigment inkontinansı ve dilate kılcal damarlar gözlenir (7,15).

2.5.8.Siringotropik MF (SMF)

SMF, ekrin gland tutulumu ile karakterize MF'in nadir görülen bir varyantıdır. Kliniğinde kırmızı-kahverengi yamalar, hafif infiltrate skuamlı plaklar veya küçük kırmızı veya deri rengine papüller görülür. Adneksiyal tutulum sıklıkla anhidroz ve alopesi ile sonuçlanır. Palmopantar tutulum yaygın görülür. En karakteristik histopatolojik bulguları ekrin gland ve kanalların çevresinde yoğun atipik lenfosit infiltratı ve değişik yoğunlukta skuamöz transformasyondur (15).

2.5.9. Vejetatif/papillomatöz MF

Vejetatif/papillomatöz MF, kıvrım alanları, boyun ve memeleri tutar. Akantozis nigrikans veya seboreik keratoz benzeri lezyonlarla karakterizedir. Histopatolojisinde band benzeri veya diffüz atipik lenfosit infiltratı ile belirgin papillomatöz ve akantoz mevcuttur (7,15).

2.5.10.Püstüler MF

Oldukça nadir görülen bu varyant generalize veya palmopantar alanda püstüler erüpsiyon ile karakterizedir. Histopatolojisinde tipik MF bulgularına ek atipik lenfosit, eozinofil ve nötrofilleri içeren subkorneal püstüller görülür (15).

2.5.11.Folikülotropik MF (FMF)

FMF, MF'in en sık görülen varyantlarından biridir. Hastaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Sıklıkla erişkin erkekleri etkiler, ancak çocuk ve adolesanlarda da görülebilir. Kliniğinde baş ve boyun bölgesinde gruplaşmış foliküler papüller ve eritemli endure plaklar gözlenirken gövde ve ekstremitelerde

akneiform lezyonlar (komedon, kist) ve keratozis pilaris benzeri lezyonlar görülebilir. Lezyonlara sıklıkla alopesi ve pruritus eşlik eder. Kaş bölgesinde infiltrate plaklarla eşzamanlı alopesi yaygın ve karakteristik bir bulgudur. Histopatolojisi serebriform ve hiperkromatik nükleuslu küçük-orta boyutlu T lenfositlerin perifoliküler infiltratı ile karakterizedir. Vakaların çoğunda foliküler epitelde müsinöz dejenerasyon (foliküler müsinöz) gözlenir. FMF, klasik MF'ten daha agresif seyir gösterir ve daha kötü prognozludur (24).

2.5.12.Granülomatöz Gevşek Deri

MF'in oldukça nadir görülen bu varyantı koltuk altı ve kasık gibi kıvrım bölgelerinde gevşek deri görünümünü alan eritemli plaklar ile karakterizedir. Hastaların üçte birinde Hodgkin lenfoma gibi ikinci bir lenfoma ile ilişki vardır (24). Karakteristik histopatolojik bulgular arasında tüm dermisi kaplayan, histiyositler, atipik lenfositler ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşan yaygın bir granülomatöz infiltrat bulunur. Elastik doku kaybı, çok çekirdekli dev hücrelerin sitoplazmasında elastik lif parçaları (elastofagositoz) ve lenfosit yutmuş dev hücreler (emperipolesis) yaygın olarak gözlenir (15,24). Hastalık ılımlı bir seyir izler ve lokal eksizyondan sonra tekrarlama eğilimi gösterir (15).

2.5.13.Pajetoid Retiküloz (Woringer-Kolopp Hastalığı)

Pagetoid retiküloz yavaş büyüme, ılımlı klinik seyir ve iyi prognoz ile karakterize nadir görülen bir MF çeşididir. Klinik olarak genellikle ekstremitelerin akral bölgelerinde yer alan soliter bir lezyon olarak kendini gösterir. Lezyon tipik olarak hiperkeratotik, psöriaziform görünüme sahip eritemli bir plaktır (15). Histopatolojisi epidermal hiperplaziye ek atipik pajetoid lenfositlerin tek veya

kümeler halinde belirgin epidermotropizmi ile karakterizedir (7,15). Pajetoid retikülozdaki lenfositler yama ve plak evre MF'e göre daha yüksek proliferasyon oranı ve bazı durumlarda yüksek bir CD30+ ekspresyonu gösterir (7).

2.6.HİSTOPATOLOJİ

MF, matür CD4+CD45RO+ bellek T lenfositlerin proliferasyonundan oluşur, nadir vakalarda "sıklıkla hipopigmente MF" CD8+ ekspresyonu görülür (21). Erken dönem lezyonlarda, çoğunlukla, fibrotik papiller dermiste bant benzeri veya yamalı likenoid infiltrat görülür. Neoplastik infiltrat baskın olarak küçük-orta boyutlu, hiperkromatik serebriform nükleusa sahip atipik lenfositlerden oluşur. Halo lenfositlerin varlığı, epidermisin bazal tabakasında sıralanmış veya intraepidermal kümeler oluşturmuş lenfositlerin (Pautrier mikroabseleri) varlığı ve spongiyozun olmaması histopatolojik tanı için ipuçlarıdır (21,22). Pautrier mikroabseleri MF için patognomoniktir ancak vakaların yaklaşık %25'inde görülür (21). Hafif akantoz, hiperkeratoz, bazal tabaka hasar belirtileri (pigment inkontinansı), apoptotik keratinositler, papiller dermis ödemi, eritrosit ekstrasvazasyonu, postkapiller venüllerin proliferasyonu da eşlik edebilir (7,21,22). İnfiltrat eozinofil, plazma hücresi, makrofaj ve dermal dentritik hücrelerin bir karışımını içerebilir (7). Tümör evresinde, daha yoğun, belirgin nükleole sahip orta veya büyük boyutlu pleomorfik lenfositlerin oluşturduğu nodüler veya dermisin tam kalınlığını kaplayan diffüz lenfositik infiltrat görülür. İnfiltrattaki hücreler sıklıkla yüksek proliferatif indekse sahiptir, tipik ve atipik mitotik figürler boldur. Pautrier mikroabsesi ve epidermotropizm normalde MF'in tümör

evresinde yoktur (7,14,22). Vakaların %25'inde yüksek grade lenfomaya dönüşüm görülebilir (7).

2.7.İMMÜNFENOTİP

Neoplastik T hücrelerinin immünohistokimyasal analizi, klinik ve histopatolojik bulgularla birlikte tanıya yardımcı olabilir (15). Küçük serebriform hücreler tipik olarak CD2+, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD25- ve CD30-'tir (7,20,22). CD8+ T hücre fenotipi vakaların%20'sinde tespit edilebilir (15). Yüksek bir CD4/CD8 oranı (≥ 6) sıklıkla görülür, ancak normal veya düşük oran MF tanısını dışlamaz (21). Hastalık ilerledikçe, T hücresi antijenlerinin (CD2, CD3, CD5, CD7) kaybı yaygın bir bulgudur (7,21). Bu grupta en sık CD7, devamında CD5 kaybı görülür (15). Dermal infiltrat, S-100+, CD1a+ interdiyite dendritik hücreler ve Langerhans hücrelerinin karışımını içerir (7,20). Periferik kanın flow sitometrik incelemesi Sezary tipi dolaşımdaki atipik lenfositleri yansıtan CD4+CD7- popülasyonun klonal artışını gösterebilir (20). Monoklonal T hücresi reseptörü (TCR) geni yeniden düzenlenmesi aynı zamanda erken evre MF tanısına işaret edebilir. TCR beta veya gama zinciri genleri, yama evresi hastalığı dahil olmak üzere çoğu durumda monoklonal olarak yeniden düzenlenir (7).

2.8.TANI

MF tanısı klinikopatolojik korelasyon gerektiren ancak MF'i düşündüren temsili bir deri biyopsisi ile başlar. Biyopsi örneği için en endüze lezyon tercih edilmeli, birden fazla lezyon çeşidi varsa her lezyon tipinden örnek alınmalıdır (23).

MF'in premikotik dönemi olarak adlandırılan erken yama döneminde histolojik tablo spesifik değildir, üst dermiste atipik lenfosit içermeyen hafif bir perivasküler infiltrat ve epidermotropizm yokluğu ile karakterizedir (7). Monoklonal TCR geni yeniden düzenlenmesi erken evre MF tanısına işaret etmesine rağmen normal yaşlı bireylerde ve benign inflamatuvar dermatozlarda da tespit edilebilir (15,18). Klinik olarak erken evre farklı boyutlarda ve renkte, deskuame, persistan ve progresif karakterde yama ve plaklarla karakterizedir (25). Kliniğin ve histopatolojinin çeşitli inflamatuvar dermatozları taklit etmesi nedeniyle hastalar yıllar boyunca parapsöriasis ve ekzema gibi tanılarla takip edilmiştir (6,18). MF'teki malign lenfositler CD3+CD4+CD8- 'tir ve sıklıkla diğer pan-T-hücre antijen ekspresyonlarını kaybetmiştir. Bu nedenle, CD2, CD5 ve/veya CD7 ekspresyonu kaybının immünohistokimyasal gösterilmesinin MF için oldukça spesifik olduğu çoğu seride rapor edilmiştir (18). Tüm bu bulgular eşliğinde 2005 yılında ISCL, erken evre MF tanısını kolaylaştırmak için klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler kriterleri birleştiren bir tanı algoritması geliştirmiştir (9). Erken evre MF tanı algoritması Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.Erken Evre MF için Tanı Algoritması* (9)

KRİTER	SKORLAMA
Klinik	
<i>Temel</i>	
İnatçıve/veya progresif yama veya ince plaklar	2 puan: temel kriter + 2 ek kriter 1 puan: temel kriter + 1 ek kriter
<i>Ek</i>	
- Güneş görmeyen bölgeler - Farklı boyut/şekil - Poikiloderma	
Histopatoloji	
<i>Temel</i>	
Yüzeyel lenfositik infiltrat	2 puan: temel kriter + 2 ek kriter
<i>Ek</i>	
- Spongiyoz olmadan epidermotropizm - Atipik lenfositler	1 puan: temel kriter + 1 ek kriter
Moleküler biyoloji	
Klonal TCR gen düzenlenmesi	1 puan: klonalite
İmmünopatoloji	
<%50 CD2, CD3 ve/veya CD5+ T hücresi <%10 CD7+ T hücresi - CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluk	1 puan: bir veya daha fazla kriter

*Klinik, histopatolojik, moleküler biyolojik ve immünopatolojik kriterlerden herhangi bir puan kombinasyonuna dayanarak MF tanısı için toplam 4 puan gereklidir.

2.9.DEĞERLENDİRME VE EVRELEME

MF için standart evreleme sistemi, deri (T), lenf düğümleri (N), iç organlar (M) ve kan (B) değerlendirilmesine dayanan TNMB sistemidir (10). Evreleme için deri ve tüm periferik lenf nodlarını içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır. T evresini değerlendirmek için lezyonun tipi ve kapladığı VYA yüzdesi not edilmelidir. Genişlemiş veya anormal (sert veya fiks) ve $\geq 1,5$ cm boyuta sahip lenf nodları görüntüleme ve eksizyonel biyopsi açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Şüpheli MF/SS'de yapılacak temel kan testleri tam kan sayımı (CBC), tam metabolik panel ve laktat dehidrojenaz (LDH) içermelidir. B evresini değerlendirmek için Flow sitometri ile CBC'nin buffy coat içindeki Sezary hücrelerinin yüzdesi belirlenmelidir. Aynı zamanda kan TCR gen düzenlenmesi klonalite çalışması yapılması önemlidir. Deri muayenesinin T1 olarak karakterize edilmesi durumunda, fizik muayenede anormal lenf nodu yoktur ve kan evrelemesi B0'dır, viseral hastalığı taramak için sadece bir göğüs radyografisi yeterlidir. Diğer tüm durumlar için, evrelemeyi tamamlamak için göğüs, karın, pelvis ve/veya boyun bilgisayarlı tomografisi önerilir (23).

MF/SS için TNMB sistemi 2007 yılında ISCL/EORTC tarafından revize edilmiştir (10). MF/SS için TNMB sistemi Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. MF/SS TNMB Sınıflandırması için ISCL/EORTC Revizyonu (10)

Deri (T) T1: Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T1a (sadece yama) ve T1b (plak ± yama) olarak da ayrılabilir T2: Deri yüzeyinin %10'undan fazlasını kaplayan papül, yama ve plaklar. Ayrıca T2a (sadece yama) ve T2b (plak ± yama) olarak da ayrılabilir T3: Bir yada daha çok deri tümörü (≥1 cm çap) T4: Eritrodermi
Lenf nodu (N) N0: Klinik olarak lenfadenopati yok, biyopsi gerekli değil N1: Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Dutch grade 1 ya da NCI LN0-2 N1a: Klon negatif* N1b: Klon pozitif* N2: Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Dutch grade 2 ya da NCI LN3 N3: Klinik olarak anormal periferik LN, histoloji Dutch grade 3-4 ya da NCI LN4; klon pozitif ya da negatif Nx: Klinik olarak anormal periferik LN, histolojik kanıt yok
İç organ tutulumu (M) M0: İç organ tutulumu yok M1: İç organ tutulumu var (Patolojik olarak kanıtlanmalı ve tutulan organ tanımlanmalı)
Periferik kan tutulumu (B) B0: Periferik kanda atipik (Sezary) hücre sayısı %5'in altında B0a: Klon negatif* B0b: Klon pozitif* B1: Periferik kanda düşük tümör yükü: atipik (Sezary) hücre sayısı %5'in üstünde ancak B2 kriterleri yok B1a: Klon negatif* B1b: Klon pozitif* B2: Yüksek tümör yükü: ≥1000/μL Sezary hücresi, klon pozitif

*T hücreklonu T hücre reseptör genin PCR ya da Southern blot analizi ile tanımlanır.

ISCL/EORTC'ye göre sadece yama ve plakları olan hastaların evre I hastalığı vardır, tutulumun boyutuna bağlı evre IA (VYA <%10'u veya T1) ve evre IB (VYA >%10'u veya T2)'ye ayrılır. Yama/plak evre hastalığına (T1/T2) ek klinik olarak yapısı korunmuş anormal lenf düğümleri olan hastalar evre IIA olarak sınıflandırılır. Evre I-IIA hastalığı olan hastalar erken evre MF olarak değerlendirilir, tanı anındaki hastaların çoğunu kapsar ve genel sağ kalım oranı on yıllar olarak ölçülür (26). 2007 yılında ISCL/EORTC tarafından revize edilen MF/SS klinik evrelemesi Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. MF/SS'in Klinik Evrelemesi için ISCL/EORTC Revizyonu (10)

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

2.10.YANIT DEĞERLENDİRME

Total deri vücut skorlaması amacıyla en yaygın kullanılan yöntem modifiye şiddet ağırlıklı değerlendirme ölçeğidir (mSWAT). Deri tümör yükü evrelemede yoktur. Birkaç çalışmada multipl tümörü olan hastalarda tek tümöral lezyonu olan hastalardan hastalığın daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiş ve bu nedenle mSWAT geliştirilmiştir (27). mSWAT, yama/plak/tümörün kapladığı yüzey alanının her birinin ağırlık dereceleri ile çarpılıp bu skorların toplanması ile elde edilir. Tedavinin başlangıcından itibaren mSWAT'taki değişiklik genel yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Derideki tam yanıt (TY) tam klinik temizlenme, kısmi yanıt (KY) %50-%99 temizlenme, tüm yanıt (ORR) TY ve KY kombinasyonu olarak tanımlanır (28). mSWAT skorlaması Tablo 5'te ve derideki yanıt sınıflaması Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5. Modifiye Şiddet Ağırlıklı Değerlendirme Ölçeği (28)

Vücut alanı (% VYA)	Yama	Plak	Tümör
Baş (%7)			
Boyun (%2)			
Gövde ön yüzü (%13)			
Kollar (%8)			
Ön kollar (%6)			
Eller (%5)			
Gövde arka yüzü (%13)			
Kalçalar (%5)			
Uyluklar (%19)			
Bacaklar (%14)			
Ayak (%7)			
Kasık (%1)			
VYA'nın ara toplamı			
Ağırlık faktörü	X1	X2	X4
VYA ara toplamı x ağırlık faktörü			

Tablo 6. MF ve SS’de Derideki Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi (28)

Tam yanıt (TY)	Deri lezyonlarında %100 temizlenme, eğer rezidüel hastalık açısından postinflamatuvar hiperpigmentasyon veya kuru cilt gibi herhangi bir şüphe varsa temizlenme biyopsi ile onaylanmalı
Kısmi yanıt (KY)	Yeni tümör (T3) gelişimi olmadan T1, T2 veya T4 hastalığa sahip hastaların deri lezyonlarında bazale göre % 50-99 temizlenme
Stabil hastalık (SH)	Yeni tümör (T3) gelişimi olmadan T1, T2 veya T4 hastalığa sahip hastaların deri lezyonlarında bazale göre $\geq$ % 25 - $<$ %50 temizlenme
Progresif hastalık (PH)	T1, T2 veya T4 sahip hastaların deri lezyonlarında bazale göre $\geq$ %25 artış veya yeni tümör gelişimi
Nüks (R)	Tam cevabı olanlarda herhangi bir hastalık nüksü

2.11.TEDAVİ

MF tedavisi esas olarak hastalığın evresi ve yaygınlığına göre planlanır. KTHL hastalarının çoğunluğu yama/plak evre MF ile başvururlar ve mükemmel prognoza sahiptirler. Bu nedenle tedavinin ilk amacı semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirirken tedaviye bağlı toksisiteden kaçınmaktır. Çoğu hasta için tedavide ‘bekle ve gör’ veya deriye yönelik tedaviler önerilir (26). Deriye yönelik tedaviler topikal kortikosteroidler, fototerapi, topikal imidazokinolinler, topikal kemoterapi, retinoidler ve radyoterapiyi içerir (30).

2.11.1.Deriye Yönelik Tedaviler

Topikal Kortikosteroidler (TKS)

TKS erken evre MF'te sık kullanılmasına rağmen TKS kullanımına dair tek çalışma mevcuttur. Zackheim ve ark. yaptığı çalışmada yüksek potens TKS'nin günde 2 defa kullanılması ile %94 başarı elde edilmiştir (22).

Topikal Mekloratamin (Nitrojen Mustard)

Topikal mekloratamin (MCH) 1949'dan beri MF'in topikal tedavisinde kullanılan alkilleyici kemoterapötik bir ajandır. Yapılan çalışmalarda evre IA hastalarda %51-%84 ve evre IB hastalarda %31-%62.2 oranında tam yanıt alınmıştır. Evre IA-IIA MF için Avrupa'da %0.02'lik jel formu onaylı iken evre IA-IB MF için ABD'de %0.016'lık jel formu onaylıdır. En sık görülen yan etkileri kontakt dermatit, hiperpigmentasyon ve sekonder malignite riskidir (11).

Topikal Karmustin

Topikal karmustin, yama ve erken plak evre MF'te kullanılan alkilleyici kemoterapötik bir ajandır. Etkisi topikal MCH ile benzer, hipersensitivite reaksiyon riski daha azdır. En önemli yan etkisi ilacın sistemik emilimine bağlı myelosüpresyon riskidir. Bu nedenle sık aralıklarla CBC takibi gerekir (11).

Topikal İmidazokinolinlar

İmikumod, anti viral ve anti tümör özelliğe sahip bir Toll-like reseptör-7 (TLR-7) agonistidir. Topikal imikumod interferon (İFN)- α , tümör nekrozis faktör- α , interlökin-1 ve interlökin-6'nın lokal üretimine yol açar, direkt tümör hücre ölümünü ve apoptozu indükler.

Evre IA-IIA'ya sahip 20 MF'li hastayı içeren bir çalışmada imikumod %5 topikal tedavisi ile %45 TY ve %35 KY sağlanmıştır. İmikumodun yan etkileri çoğunlukla deriye sınırlıdır. En sık görülen yan etkileri ağrı, kızarıklık, lokal irritasyon, ülserasyon ve kaşıntı iken grip benzeri semptomlar ve yorgunluk nadiren görülür.

Resikumod, TLR-7 ve TLR-8'in güçlü bir agonisti olup evre IA-IIA MF'li 12 hastanın Faz I çalışmasında, %0.03 ve %0.06 topikal resikumod jel ile lezyonların %75'inde klinik iyileşme gözlenmiştir (30).

Topikal Beksaroten

Beksaroten, retinoid X reseptörüne selektif bağlanan sentetik retinoiddir. Topikal olarak %1'lik jel preparatı mevcuttur. Jel diğer tedavilere dirençli veya diğer tedavileri tolere edemeyen evre IA ve IB MF için FDA tarafından onaylıdır. İki prospektif çalışmada tüm yanıt oranı %44-%63 arasında bulunmuştur. En sık yan etkisi irritasyondur, gebelik kategorisi X olup gebelikte kontrendikedir (22).

Lokale Radyoterapi

MF oldukça radyosensitif bir tümördür ve radyoterapi MF'in tüm evrelerinde kullanılır (11). Lokale radyoterapi düşük doz (2-4 Gy) ile etkili palyasyon sağlarken, yüksek doz (20-24 Gy) ile tek lezyonlu hastalıkta uzun süreli remisyonu indükleyebilir (11,22).

Total Deri Elektron Beam Tedavisi (TSEBT)

TSEBT’de lineer bir hızlandırıcıda üretilen elektronlar, deride sınırlı bir derinliğe nüfuz etmek için zayıflatılır. Böylece kemik iliği dahil iç organlara zarardan kaçınılır (22). TSEBT erken evre MF’te diğer deriye yönelik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, ileri evre MF’te tek başına veya diğer sistemik tedavilerle kombine kullanılır. Yapılan retrospektif çalışmalarda TSEBT’nin %97’lere varan tam yanıt oranı ile yüksek etkinliğe sahip tedavi modalitelerinden biri olduğu gösterilmiştir. Standart TSEBT kürleri 8-10 hafta boyunca genellikle 30–36 Gy dozda verilir. Akut yan etkiler doz bağımlıdır ve lokal cilt reaksiyonları, ağrı, tırnak kaybı ve anhidroz olarak görülür. Uzun süreli yan etkiler olarak telenjektazi, alopesi ve sekonder kutanöz kanserler bildirilmiştir (11).

Fototerapi

Fototerapi, değişken yanıt oranı ve yanıt süresi ile yüksek tam remisyon oranları gösterir. MF hastalarını yönetmede sık kullanılan anahtar tedavilerden biridir ve monoterapi olarak veya sistemik tedavilerle kombine kullanılabilir. Psöralen Ultraviyole A (PUVA), darband ve geniş band UVB MF tedavisinde kullanılan geleneksel fototerapi yöntemleri iken excimer lazer ve UVA1 geliştirmekte olan fototerapi çeşitleridir (11).

Geniş band UVB (bbUVB), 270-390 nm uzunluğunda dalga boyuna sahip günümüzde nadir kullanılan bir fototerapi çeşididir (11,31). 3-5 seans/hafta uygulanan bbUVB tedavisinin klinik yanıt oranı evre IA MF için %83-89, evre IB

veya plak evresi için %0-50 olarak raporlanmıştır. Darband UVB (dbUVB), 311-312 nm uzunluğunda dalga boyuna sahiptir. 300'den fazla hastayı içeren ve çoğunluğunu evre IA ve IB hastaların oluşturduğu retrospektif bir derlemede TY oranı ortalama %84 (%54-%90) olarak bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda (12/16 çalışma) tedavi başlangıçta haftada 3 seans uygulanmış, tam temizlenmeye kadar devam etmiştir. Açık deri tipli ve yama evresine sahip MF hastalarında dbUVB daha etkili bulunmuştur. İdame fototerapi almayan hastaların %29 ila %100'ünde nüks gelişmiş, nüks olmadan geçen dönem 5.9 ila 14.5 ay arasında değişmiştir. UVB'nin en sık görülen akut yan etkileri eritem, kaşıntı, yanma, hassasiyet, karıncalanma, bronzlaşma, bül oluşumu ve kuruluştur. dbUVB ile ilişkili eritem, radyasyondan 2 ila 6 saat sonra başlar, 12 ila 24 saatte zirve yapar ve 48 saat içinde büyük ölçüde düzelir. Önceden mevcut dermatozun alevlenmesi, polimorf ışık erüpsiyonu, idiyopatik guttat hipomelanoz benzeri lezyonlar, lentijinler, deri kanseri riskinde artış ve katarakt diğer görülen subakut ve kronik yan etkileridir (31).

PUVA'da oral olarak alınan psöralen UVA'ya maruz kaldıktan sonra doğrudan DNA ile kovalent bağlar oluşturur ve DNA-psöralen çapraz bağlantılarını oluşturarak DNA replikasyonunun inhibisyonuna neden olur. Psöralen UVA'ya maruz kalmadan 1 ila 1.5 saat önce 0.5 mg/kg dozda uygulanır (32). UVA, UVB'den daha derin dermise penetre olur, daha kalın plakları olan veya UVB'ye dirençli MF hastalarında daha etkilidir. İngiliz Dermatologlar Birliği, PUVA'yı plak evre MF için tercih edilen ilk basamak tedavi olarak önermektedir. MF için kullanıldığında genellikle haftada 2-3 defa uygulanır (11).

Etkinliği evre IA için % 85, evre IB için % 65 ve evre IIA için % 85 TY olarak raporlanmıştır. Erken MF'te TY'ye ulaşma süresi birkaç aydır ve hastalığın evresi ile ilişkili olmamakla birlikte daha kalın plaklara sahip hastalarda daha uzun süreli olarak bulunmuştur. Çoğu uzman uzun süreli remisyonun idame PUVA tedavisi ile sağlandığını belirtmesine rağmen literatür net değildir. Querfeld ve ark.'larının 66 erken evre MF hastasını içeren retrospektif çalışmasında hastaların %94'ü idame tedavisi almasına rağmen %50'sinde nüks görölmüştür. PUVA tedavisinin yan etkileri psöralen ve UVA ilişkilidir. Psöralen ilişkili en sık yan etkileri mide bulantısı ve karın ağrısıdır. Hepatotoksisite riski nadirdir. UVA ilişkili akut yan etkileri eritem, yanma, kaşıntı, bül oluşumu ve kuruluktur. Baş ağrısı, halsizlik, polimorf ışık reaksiyonu, önceki dermatozun alevlenmesi, tırnak değişiklikleri (fotoonikoliz, melanonişi), pigment değişiklikleri, fotoyaşlanma ve deri kanseri riskinde artış görölen subakut ve kronik yan etkileridir (31).

UVA1, 340-400 nm dalga boyuna sahip etyolojisi T hücrelerine bağlı hastalıkların tedavisinde kullanılan bir fototerapi çeşididir (12). UVA1'in floresan lambalar ve metal halid ampuller olmak üzere iki çeşit fototerapi kaynağı vardır. Floresan lamba kabinler düşük ila orta doz UVA1 uygulanmasına izin verirken, metal halid ampul kaynakları yüksek doz fototerapiye izin verir (33). UVA1 dozaj aralıklarının sınıflandırılması konusunda tutarlılık yoktur ve düşük, orta, yüksek doz rejimleri olarak sınıflandırılır (Tablo 7).

Tablo 7. UVA1 Dozimetre Rejimleri (J/cm2)

İlk yazar ^(Ref.)	Yıl	Düşük doz	Orta doz	Yüksek doz
Dawe ^[36]	2003	10–30	40–70	130
Mang ^[37]	2005	20	30–50	130
Rombold ^[52]	2008	10–30	40–70	130
York ^[43]	2010	<40	40–80	80–130
Zandi ^[38]	2012	<40	40–80	80–130
Kerr ^[34]	2012	10–29	30–59	>60
Gambichler ^[45]	2013	10-20	>20-70	>70-130
Connolly ^[42]	2015	20–40	40–80	80–120

Seanslar genellikle haftada üç ila beş kez tekrarlanır. Artımlı radyasyon dozları kullanan UVB veya PUVA tedavisinin aksine, UVA1 dozu tedavi boyunca sabit tutulur (34). UVA1, UVB ve PUVA'ya kıyasla dermisin daha derin katmanlarına ulaşır ve daha geniş bir T hücre apoptozu imkanı sunar. PUVA'ya kıyasla psöralen kullanımı gerektirmez ve psöralen ilişkili yan etkilerden kaçınılır. Göreceli olarak daha düşük kanserojenik riske sahiptir (12,31). Literatürde UVA1 fototerapinin MF tedavisinde kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma vardır, bunların çoğu vaka raporları veya kısa vaka serileridir (12). Erken MF'li hastalarda UVA1'in etkinliği hakkındaki ilk yayın 1999'da Plettenberg ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir. Üç vakanın hepsinde TY elde edilmiştir (35). UVA1'in en sık yan etkileri hiperpigmentasyon, eritem, kuruluk ve kaşıntıdır. Fototaşlanma ve fotokarsinogenez nadir görülen kronik yan etkileridir (34).

2.11.2.Sistemik Tedaviler

Retinoid ve İFN- α gibi sistemik tedaviler evre IA, IB ve IIA MF'te ikinci basamak tedavi olarak önerilir (75).

Retinoidler

Retinoidler, vitamin A türevi olan immünmodülatör ajanlardır. All-trans retinoik asit, izotretinoin, asitretin, etretinat ve son zamanlarda beksaroten ile alitretinoin tek başına veya kombinasyon halinde KTHL tedavisinde kullanılmıştır (75). Beksaroten, retinoid-X reseptörlerini seçici olarak aktive ettiği için rexinoid olarak adlandırılan sentetik bir retinoiddir (76). Etkisini tümör hücre apoptozunu indükleyerek ve hücre farklılaşmasını düzenleyerek gösterir, aynı zamanda deriye malign T hücre trafiğini etkileyen CCR4 ve E-selektin ekspresyonunu azaltır (77). Oral beksaroten, FDA tarafından refrakter KTHL'nin tüm evrelerinde onaylıdır ve erken evre KTHL'de etkinliği %54 ORR olarak bildirilmiştir. Tavsiye edilen tedavi dozu 200 veya 300 mg/m²/gün'dür. En sık bildirilen yan etkileri hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hipotiroidizm, baş ağrısı, asteni, kaşıntı, lökopeni ve döküntüdür (76). Asitretin ve izotretinoin, FDA tarafından onaylanmasa da KTHL tedavisinde sık kullanılan retinoidlerdir. Retinoidler ile monoterapi MF/SS'de orta yanıt oranları sağlar, bu nedenle yaygın olarak kombinasyon halinde veya idamede kullanılırlar (75).

İnterferonlar

İFN'lar, anti-viral, immün modölatör ve sitostatik aktiviteye sahip doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak üretilen polipeptitlerdir. İFN- α , İFN- β ve İFN- γ olmak üzere üç tipi vardır (76).

İFN- α , KTHL tedavisinde onaylı ve en yaygın kullanılan İFN formudur. Subkutan olarak 3 milyon ünite (MU) ila 18 MU arasında haftada 3 kez veya günlük uygulanan farklı tedavi ve doz programları vardır. Yaygın olarak kullanılan rejim 3x3 MU/hafta başlanıp yetersiz yanıt durumunda doz artırma ve idame için doz azaltmadır (75). İFN- α monoterapisi %29-%80 ORR, %4-%41 TY ile KTHL'nin tüm aşamalarında etkili bulunmuştur (77). Erken evrelerde ve daha önce tedavi almamış olgularda daha etkilidir. Nötralize edici antikorlar, İFN etkinliğini azaltabilir, kombinasyon terapileri ile daha az sıklıkta ortaya çıkar. Yan etkiler doz bağımlıdır ve en sıklıkla baş ağrısı, grip benzeri semptomlar, yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı, depresyon, periferik nöropati görülür (76).

2.12.PROGNOZ

MF'in prognozu değişkendir, deri tutulumunun derecesi ve tipi, başvuru esnasındaki hasta yaşı, ekstrakutanöz hastalığın varlığı yani hastalığın evresi en önemli prognostik göstergedir. Evre IA MF'i olan hastalar yaş, cinsiyet ve ırk karşılaştırmalı kontrol popülasyonuna benzer uzun vadeli yaşam beklentisiyle mükemmel prognoza sahiptir. Evre IB veya IIA MF'i olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 11 yıldan fazladır. Bu hastaların yaklaşık dörtte birinde daha ileri evre hastalık gelişecek ve yaklaşık %20'si MF ile ilgili nedenlerden ölecektir.

Kutanöz tümörleri (evre IIB) veya eritrodermisi (evre III) olan hastalarda ortalama sağkalım süresi sırasıyla 3 ve 4.5 yıldır. Eritrodermisi olan hastalarda uzun dönem sonuçlar oldukça değişkendir ve başvuru esnasındaki hasta yaşına (<65 vs > 65), klinik evreye (III vs IV) ve periferik kan tutulumuna (B0 vs B1) bağlıdır. Ek olarak lenf nodu histolojik derecesi arttıkça sağkalım oranının azaldığı gösterilmiştir (20).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 23.09.2019 tarihli ve 24074710-604.01.01-07 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Ağustos 2014 ve Eylül 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ISCL erken evre MF tanı algoritması eşliğinde tanı konan, izlemi yapılan ve UVA1 tedavisi alan 26 erken evre MF olgusu dahil edildi. Bu olgulardan tanı anında ve tedavi sonrasında deriden alınan punch biyopsileri incelendi. Olguların evresi, ISCL/EORTC'nin sınıflandırmasına göre belirlendi.

Olgulara Waldmann TL10R düşük basınçlı lambalara sahip Waldmann 7001K kabini kullanılarak UVA1 tedavisi başlangıçta 5-10-15-20-25 J/cm² ve devamında fiks 30 J/cm² olmak üzere haftada 5 seans uygulandı. İdame tedavisi verilmedi.

Klinik yanıt, olguların tedaviden önceki lezyonları ile sonraki lezyonları mSWAT ölçeği eşliğinde kıyaslanarak %95'den fazla gerileme var ise tam yanıt, %50-%95 arası gerileme var ise kısmi yanıt ve gerileme %50'den az ise yanıt yok veya stabil hastalık olarak tanımlandı. Tam yanıt gözlenen olgularla kısmi yanıt gözlenen ve cevap gözlenmeyen olguların klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldı.

Aynı zamanda fototerapi sonrası olguların takip süresi ve tam yanıt gözlenen olgularda nüks sıklığı değerlendirildi.

Histopatolojik yanıt; tam, kısmi ve yanıtsız olarak sınıflandırıldı. Tam histopatolojik yanıt epidermotropizmin olmaması ve dermisteki inflamasyonun belirgin azalması, kısmi yanıt epidermotropizmin ve dermisteki inflamasyonun azalması, yanıtsızlık epidermotropizm ve inflamasyonda değişiklik olmaması olarak tanımlandı.

Aynı zamanda histopatolojik olarak tanı anında ve tedavi sonrasında alınan biyopsilerde epidermotropizm (tek/halolu, lineer dizelenmiş, Pautrier mikroabseleri), dermisteki infiltrat yoğunluğu (likenoid, süperfisyonel perivasküler, interstisyel), dermal infiltrattaki diğer hücreler (eozinofil, plazma hücresi), fibrozis derecesi (derece 0, 1, 2, 3) gibi özellikler değerlendirildi.

Histopatolojiye ek immünohistokimya yapılan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimya lamaları mikroskopun X40'lık objektif büyütmesinde hem epidermisde hem de dermisde pozitif boyanan hücre sayıları ayrı ayrı not edilerek değerlendirildi. Boyanmanın en fazla olduğu üç alan sayılıp ortalamaları alındı. CD4/CD8 oranı tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

3.1.İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılmayan veriler için medyan (en

küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası iki zamanda değerlendirilen parametreler normal dağılım göstermediği için bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalar ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerler sunularak Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası iki zaman diliminde kategorik değişkenlerin dağılımdaki değişim ise Mc nemar testi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırma analizlerinde kategorik değişkenler için ki-kare testleri, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Spearman korelasyon tetsti kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Olguların Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya UVA1 tedavisi alan 26 erken evre MF olgusu dahil edildi. Olguların 14'ü (%53.8) erkek, 12'si (%46.2) kadındı. Çalışmaya dahil edilen olguların yaşları 19 ile 77 arasında değişmekteydi. Olguların ortalama yaşı 56.5 ± 14.6 yıldır. Olguların 15'i (%57.7) evre IA, 11'i (%42.3) evre IB idi.

Olguların 9'u (%34.6) daha önce herhangi bir tedavi almamış olup, 16'sı (%61.5) topikal steroid, 5'i (%19.2) dbUVB, 6'sı (%23.1) PUVA, 1'i (%3.8) metotreksat, 1'i (%3.8) asitretin, 2'si (%7.7) sistemik steroid tedavisi almıştı. Olguların demografik özellikleri Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Olguların Demografik Özellikleri (n=26)

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	14 (%53.8)
Kadın	12 (%46.2)
Yaş (yıl), ortalama±SD(min-max)	
56.5±14.6(19-77)	
Evre, n (%)	
IA	15 (57.7)
IB	11 (42.3)
Önceki tedaviler, n (%)	
Yok	9 (%34.6)
Topikal steroid	16 (61.5)
dbUVB	5 (19.2)
PUVA	6 (23.1)
Metotreksat	1 (3.8)
Asitretin	1 (3.8)
Sistemik steroid	2 (7.7)

SD: standart deviasyon

4.2. UVA1 Tedavi Verileri Ve Tedavi Etkinliğinin Karşılaştırması

Olguların toplamda en az 25 seans UVA1 alması planlandı. 5 olgu tedaviden bağımsız nedenlerden dolayı tedaviyi tamamlayamadı. Olguların tedavi seans sayısı 15 ile 34 arasında değişmekte olup ortalama tedavi seans sayısı 24.5±3.82 idi.

Olguların kümülatif UVA1 dozu 300 ile 762 J/cm² arasında değişmekte olup ortalama kümülatif UVA1 dozu 608.35±100.8 J/cm² idi.

Olguların tedavi sonrası klinik cevapları incelendiğinde 8'inde (%30.8) tam yanıt, 10'unda (%38.4) kısmi yanıt izlenirken 8'inde (%30.8) yanıt izlenmedi.

Olguların 10'unda (%38.5) tedaviye bağı yan etki gözlenirken, 16'sında (%61.5) hiçbir yan etki gözlenmedi. Yan etki görülen olguların 6'sında (%23.1) hiperpigmentasyon, 2'sinde (%7.7) kaşıntı, 1'inde (%3.8) eritem, 1'inde (%3.8) kontakt dermatit, 1'inde (%3.8) baş dönmesi izlendi. Olguların hiçbirinde yan etki nedeniyle tedavi kesilmedi.

Tam yanıt görülen olgular ortalama 12.75 ± 3.95 ay takip edildi. Takiplerde sadece bir olguda 3 ay sonra relaps gözlemlendi. UVA1 tedavisinin verileri Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9. UVA1 Tedavi Verileri (n=26)

Seans sayısı, ort±SD (min-max)	24.5±3.82 (15-34)
Kümülatif doz (J/cm²), ort±SD (min-max)	608.35±100.8 (300-762)
Klinik yanıt, n (%)	
Tam yanıt	8 (30.8)
Kısmi yanıt	10 (38.4)
Yanıtsız	8 (30.8)
Yan etki, n (%)	
Yok	16 (61.5)
Hiperpigmentasyon	6 (23.1)
Kaşıntı	2 (7.7)
Eritem	1 (3.8)
Kontakt dermatit	1 (3.8)
Baş dönmesi	1 (3.8)
Takip süresi, ort±SD (min-max)	12.75±3.95 (9-20)
Relaps, n (%)	1 (3.8)

SD: standart deviasyon

Olguların tedavi öncesi mSWAT skoru 0.6 ile 62.2 arasında değişmekte olup tedavi öncesi ortalama mSWAT skoru 11.91±14.31 idi. Olguların tedavi sonrası mSWAT skoru 0 ile 62 arasında değişmekte olup tedavi sonrası ortalama mSWAT skoru 6.13±12.5 idi. Tedavi öncesi ve sonrası mSWAT skor değişimi anlamlı farklı bulundu. Median skor 7.1'den 2.0'a gerilemiş olup bu değişim istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0.001) (Tablo 10).

Tablo 10. mSWAT Skor Değişimi (n=26)

	Medyan (min-max)	p değeri*
mSWAT öncesi	7.1 (0.6-62.2)	p<0.001
mSWAT sonrası	2.0 (0-62)	

*Wilcoxon işaretli sıra testi

mSWAT skoru değişim miktarı ile yaş ($r = -0.094$; $p = 0.648$), seans sayısı ($r = -0.104$; $p = 0.614$) ve kümülatif doz ($r = -0.067$; $p = 0.746$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. mSWAT Skor Değişimi Korelasyon Analizi

	mSWAT skor değişimi	
	r değeri*	p değeri*
Yaş	-0.094	0.648
Seans sayısı	-0.104	0.614
Kümülatif doz	-0.067	0.746

*Spearman korelasyon analizi

TY gözlenen olgular ile KY ve YY gözlenen olguların verileri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, seans sayısı, evre, kümülatif doz, başlangıç mSWAT skoru ve önceden tedavi alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. TY Gözlenen Olgularla KY ve YY Gözlenen Olguların Karşılaştırılması

	TY (n=8)	KY ve YY (n=18)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	4 (50)	10 (55.6)	1.000*
Kadın	4 (50)	8 (44.4)	
Yaş (yıl), medyan (min-max)	54.5 (30-77)	56 (19-63)	0.718*
Önceki tedaviler, n (%)			
Yok	5 (62.5)	4 (22.2)	0.078*
Topikal steroid	1 (12.5)	2 (11.1)	
Fototerapi	2 (25)	9 (50)	
Sistemik tedavi	0 (0)	4 (22.2)	
Evre, n (%)			
IA	6 (75)	9 (50)	0.395*
IB	2 (25)	9 (50)	
Seans sayısı, medyan (min-max)	25 (20-34)	25 (15-32)	0.545*
Kümülatif doz, medyan (min-max)	627 (465-755)	622 (300-762)	0.933*
Başlangıç mSWAT skoru, medyan (min-max)	2.3 (0.6-23)	9.5 (0.6-62.2)	0.055*

*Fisher ki-kare testi, *Mann-whitney U test

4.3.Olguların Tedavi Öncesi Ve Sonrası Histopatolojik Özellikleri

Tedavi öncesi 26 olgunun, tedavi sonrası ise 21 olgunun biyopsi örneği mevcuttu.

Olguların tedavi sonrası histopatolojik yanıtları incelendiğinde 21 olgunun 2'sinde (%9.5) tam yanıt, 11'inde (%52.3) kısmi yanıt gözlenirken, 8'inde (%38.2) yanıt gözlenmedi.

Histopatolojik değişiklikler ayrı ayrı incelendiğinde tedavi öncesi ve sonrası biyopsileri mevcut 21 olgunun 20'sinde (%95.2) tedavi öncesi epidermotropizm izlenirken, 17'sinde (%81) tedavi sonrası epidermotropizm izlendi. Tedavi sonrası öncesine kıyasla epidermotropizm varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.250$).

Epidermotropizm ayrı ayrı incelendiğinde 21 olgunun 20'sinde (%95.2) tedavi öncesi tek halolu hücre izlenirken, 17'sinde (%81) tedavi sonrası tek halolu hücre izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası tek halolu hücre varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.250$).

21 olgunun 7'sinde (%33.3) tedavi öncesi lineer lenfosit dizilimi izlenirken, tedavi sonrası 4'ünde (%19) lineer lenfosit dizilimi izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası lineer lenfosit dizilimi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.375$).

21 olgunun 17'sinde (%81) tedavi öncesinde, 12'sinde (%57.1) tedavi sonrasında pajetoid yayılım izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası pajetoid yayılım varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.125$).

Tedavi öncesi 21 olgunun hiçbirinde Pautrier mikroabsesi saptanmazken, tedavi sonrası sadece 1'inde (%3.8) Pautrier mikroabsesi izlendi.

Tedavi öncesi ve sonrası dermisteki inflamasyon durumu incelendiğinde tedavi öncesi 21 olgunun 17'sinde (%81), tedavi sonrası ise 18'inde (%85.7) dermiste yüzeysel inflamasyon izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası dermiste yüzeysel

inflamasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$).

21 olgunun 11'inde (%52.4) tedavi öncesinde, 4'ünde (%19) tedavi sonrasında dermiste interstisyel inflamasyon vardı. Tedavi öncesi ve sonrası dermiste interstisyel inflamasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.039$).

21 olgunun 2'sinde (%9.5) tedavi öncesinde, 2'sinde (%9.5) tedavi sonrasında dermiste likenoid inflamasyon vardı. Tedavi öncesi ve sonrası dermiste likenoid inflamasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$).

Tedavi öncesi 21 olgunun 13'ünde (%61.9) dermal fibrozis görülmezken, 8'inde (%30.8) 1.derece dermal fibrozis izlendi. Tedavi sonrası ise 21 olgunun 11'inde (%42.3) dermal fibrozis yoktu. 7'sinde (%26.9) 1. derece dermal fibrozis, 2'sinde (%7.7) 2. derece fibrozis, 1'inde (%3.8) 3. derece dermal fibrozis izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası fibrozis derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.131$).

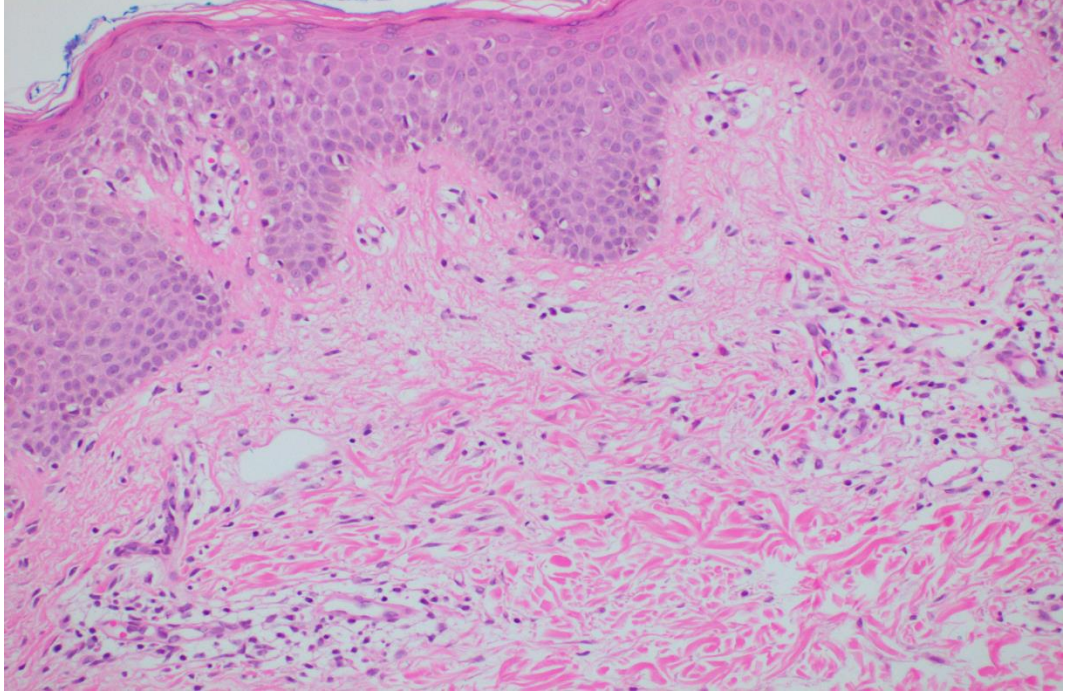
Tedavi öncesi 21 olgunun 2'sinde (%9.5) dermiste eozinofilik lökositler, 1'inde (%4.8) dermiste plazma hücreleri varken, tedavi sonrası 21 olgunun 1'inde (%3.8) dermiste eozinofilik lökosit, 1'inde (%3.8) dermiste plazma hücreleri vardı. Tedavi öncesi ve sonrası dermiste eozinofilik lökosit, plazma hücreleri varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1.000$). Tedavi

öncesi ve sonrası histopatolojik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 13’de özetlendi.

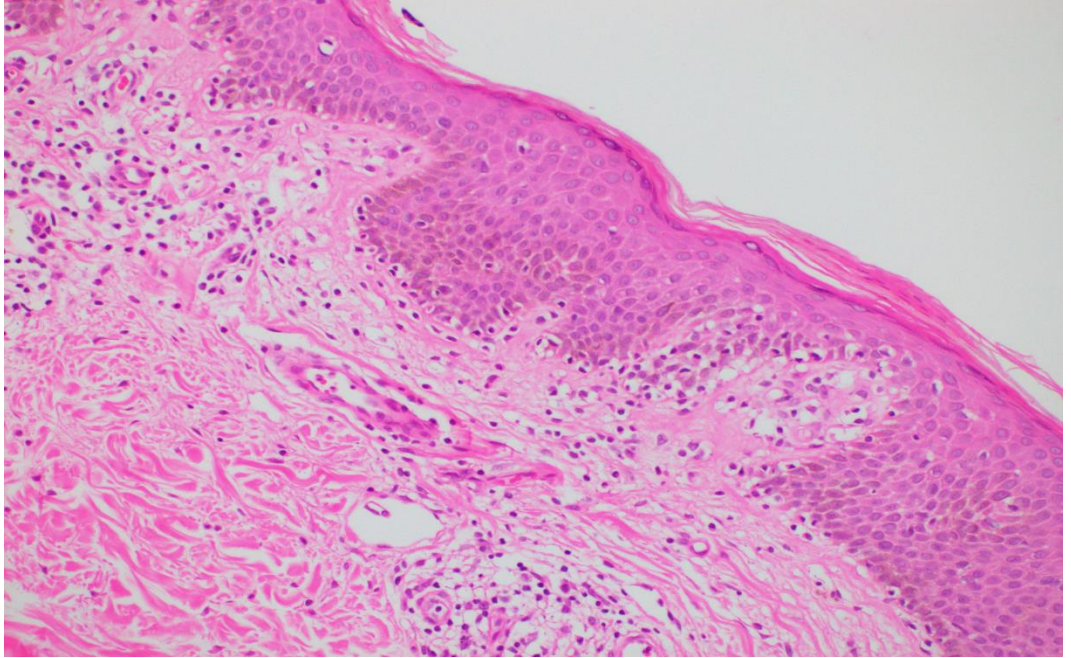
Tablo 13. Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Histopatolojik Bulgular (n=21)

Histopatolojik bulgular	Tedavi öncesi n (%)	Tedavi sonrası n (%)	p değeri
Epidermotropizm	20 (95.2)	17 (81)	0.250*
Tek halolu hücre	20 (95.2)	17 (81)	0.250*
Lineer dizilim	7 (33.3)	4 (19)	0.375*
Pajetoid yayılım	17 (81)	12 (57.1)	0.125*
Pautrier mikroabsesi	0 (0)	1 (4.8)	NA
Dermiste inflamatuvar infiltrat			
Süperfisyel perivasküler	17 (81)	18 (85.7)	1.000*
İnterstisyel	11 (52.4)	4 (19)	0.039*
Likenoid	2 (9.5)	2 (9.5)	1.000*
Fibrozis			
Yok	13 (61.9)	11 (52.4)	0.131 [¶]
1. derece	8 (38.1)	7 (33.3)	
2. derece	0 (0)	2 (9.5)	
3. derece	0 (0)	1 (4.8)	
Diğer dermal hücreler			
Plazma hücreleri	1 (4.8)	1 (4.8)	1.000*
Eozinofiller	2 (9.5)	1 (4.8)	

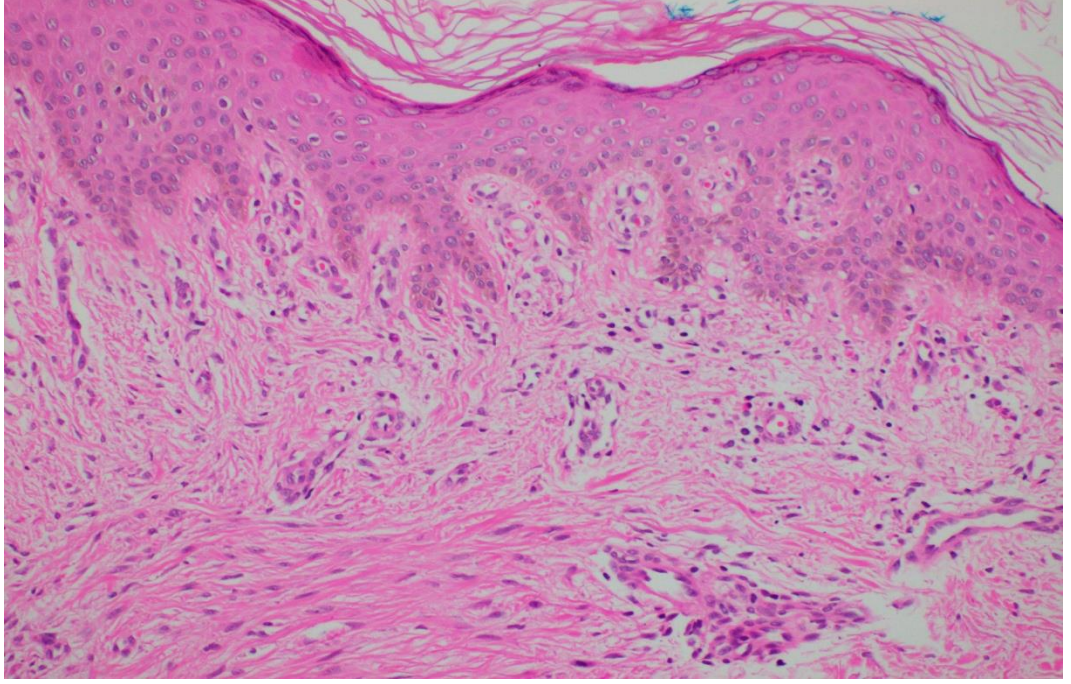
*Mc nemar testi, [¶]Wilcoxon işaretli sıra testi, NA: uygun değil



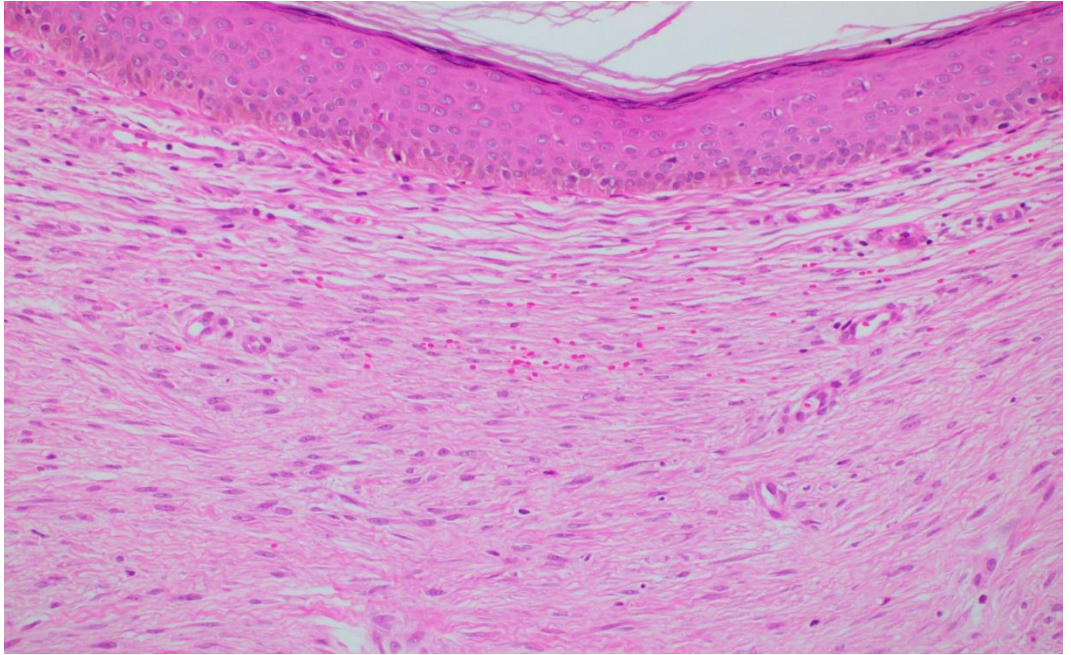
Şekil 1. Tedavi Öncesi Halolu Lenfositler, Grade 1 Fibrozis (Hematoksilen & Eozin, x20)



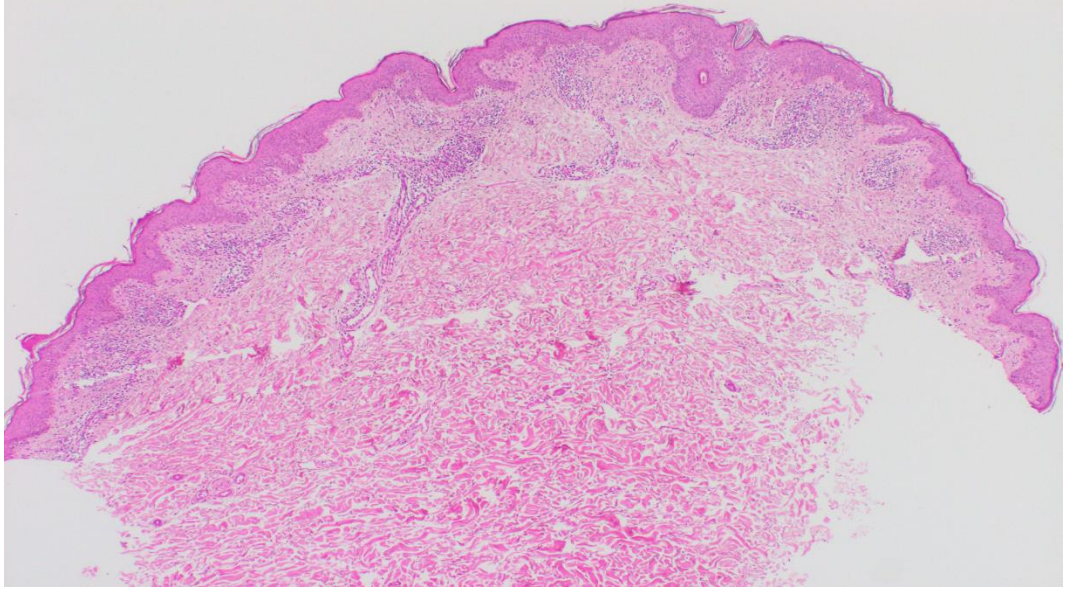
Şekil 2. Tedavi Sonrası Lineer Lenfosit Dizelenmesi (Hematoksilen & Eozin, x20)



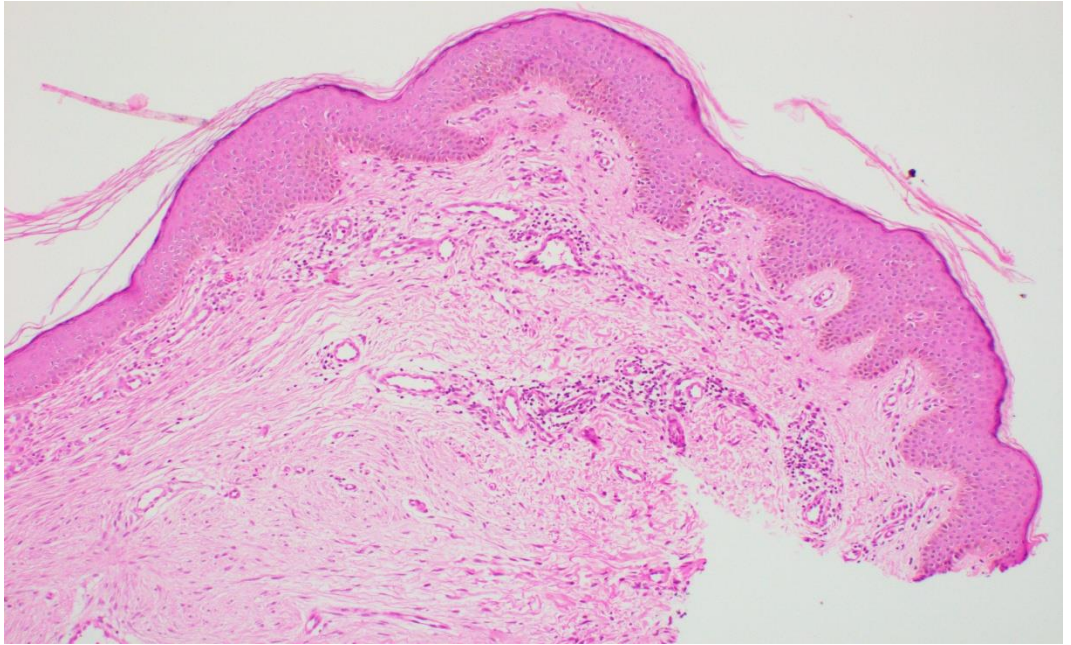
Şekil 3. Tedavi Sonrası Dermiste Vasküler Proliferasyon, Grade 2 Fibrozis (Hematoksilen & Eozin, x20)



Şekil 4. Atrofik Epidermis, Grade 3 Fibrozis (Hematoksilen & Eozin, x20)



Şekil 5. Tedavi Öncesi Dermiste Süperfisyel Perivasküler İnfiltrat (Hematoksilen & Eozin, x4)



Şekil 6. Aynı Olgunun Tedavi Sonrası Dermiste Süperfisyel Perivasküler İnfiltrat (Hematoksilen & Eozin, x10)

4.4. Tedavi Öncesi Ve Sonrası İmmünohistokimyanın Değerlendirilmesi

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası epidermis ve dermisteki CD4/CD8 oranları ve klinik yanıt gören (TY ve KY) olgularla klinik yanıt görmeyen (YY) olguların epidermis ve dermisteki CD4/CD8 oranları karşılaştırıldı.

İmmünohistokimyası mevcut 18 olgunun tedavi öncesi epidermiste CD4/CD8 düzeyi 0 ila 4 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 0 ila 3.5 arasında değişti. Tedavi öncesi ve sonrası epidermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.107$). Tedavi öncesi dermiste CD4/CD8 düzeyi 1.2 ila 4 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 1.2 ila 3 arasında değişti. Tedavi öncesi ve sonrası dermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.105$) (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi Öncesi ve Sonrası Epidermis ve Dermiste CD4/CD8 Oranlarının Karşılaştırılması (n=18)

	Tedavi öncesi Medyan (min- max)	Tedavi sonrası Medyan (min- max)	p değeri*
Epidermis CD4/CD8 düzeyi	2.5 (0-4.0)	2.25 (0-3.5)	0.107
Dermis CD4/CD8 düzeyi	2.5 (1.2-4.0)	2.25 (1.2-3.0)	0.105

*Wilcoxon işaretli sıra testi

18 olgunun 8'inde klinik yanıt gözlenmedi, 10'unda kısmi veya tam yanıt gözlemlendi. Klinik yanıt gözlenmeyen olguların tedavi öncesi epidermiste CD4/CD8 düzeyleri 1.5 ila 4.0 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 1.5 ila 3.5 arasında

değişti. Klinik yanıt gözlenmeyen olguların tedavi öncesi ve sonrası epidermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=1.000$). Klinik yanıt gözlenmeyen olguların tedavi öncesi dermiste CD4/CD8 düzeyleri 1.5 ila 4.0 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 1.5 ila 3.0 arasında değişti. Klinik yanıt gözlenmeyen olguların tedavi öncesi ve sonrası dermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından fark anlamlı değildi ($p=0.480$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi Öncesi ve Sonrası Klinik Yanıt Gözlenmeyen Olguların Epidermis ve Dermisteki CD4/CD8 Düzeylerinin Karşılaştırılması (n=8)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
	Medyan (min- max)	Medyan (min- max)	p değeri*
Epidermis CD4/CD8 düzeyi	2.75 (1.5-4.0)	2.75 (1.5-3.5)	1.000
Dermis CD4/CD4 düzeyi	2.75 (1.5-4.0)	2.50 (1.5-3.0)	0.480

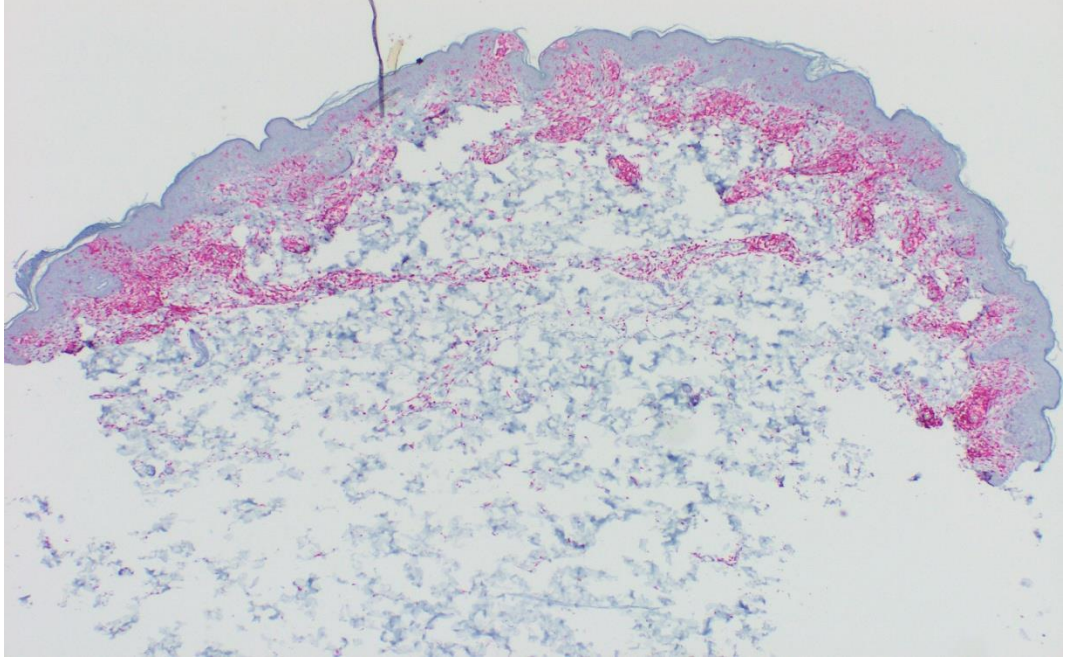
*Wilcoxon işaretli sıra testi

Klinik yanıt gözlenen 10 olgunun tedavi öncesi epidermiste CD4/CD8 düzeyleri 0 ila 3.0 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 0 ila 3.0 arasında değişti. Klinik yanıt gözlenen olguların tedavi öncesi ve sonrası epidermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.043$). Klinik yanıt gözlenen olguların tedavi öncesi dermiste CD4/CD8 düzeyleri ortalama 1.2 ila 3.0 arasında değişmekte iken, tedavi sonrası 1.2 ila 3.0 arasında değişti. Klinik yanıt gözlenen olgularda tedavi öncesi ve sonrası dermiste CD4/CD8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.115$) (Tablo 16).

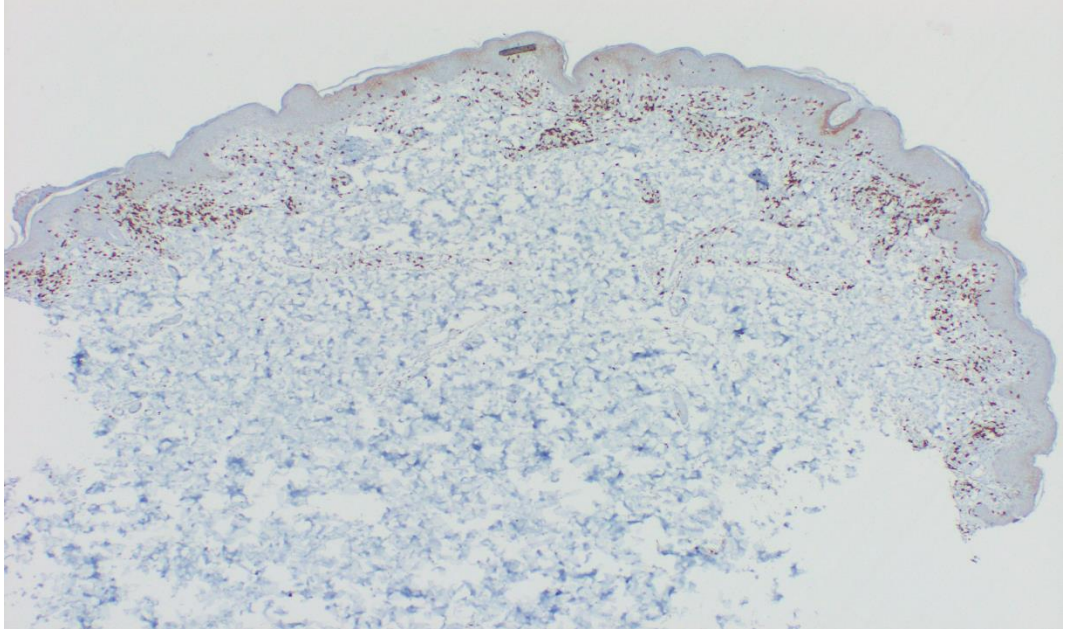
Tablo 16. Klinik Yanıt Gözlenen Olgularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Epidermis ve Dermisteki CD4/CD8 Düzeylerinin Karşılaştırılması (n=10)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
	Medyan (min- max)	Medyan (min- max)	p değeri*
Epidermis CD4/CD8 düzeyi	2.5 (0-3.0)	1.2 (0-3.0)	0.043
Dermis CD4/CD4 düzeyi	2.5 (1.2-3.0)	2.0 (1.2-3.0)	0.115

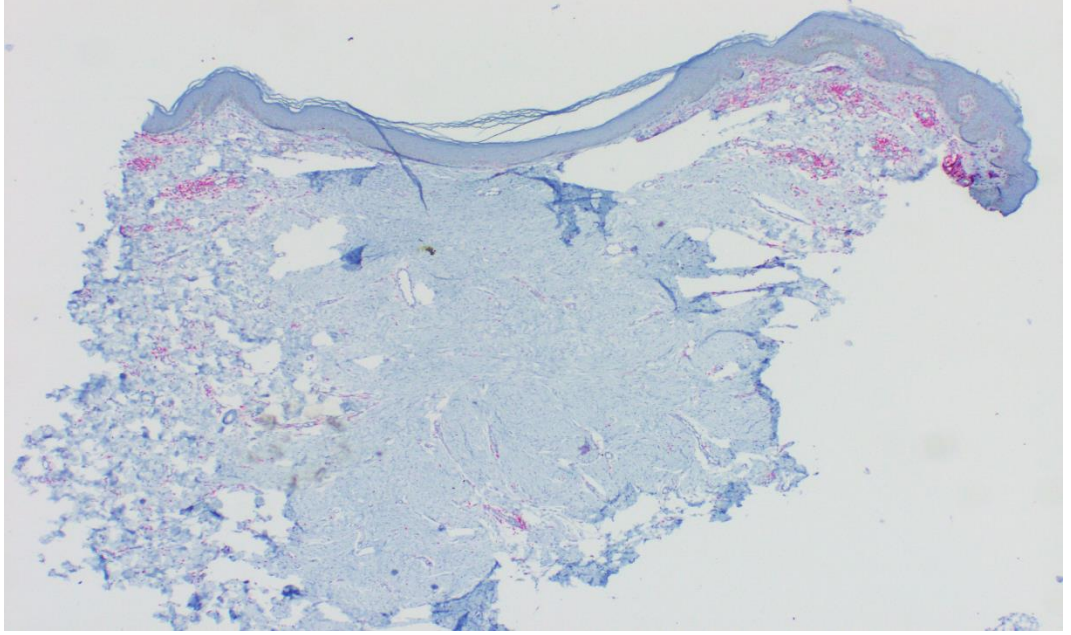
**Wilcoxon işaretli sıra testi*



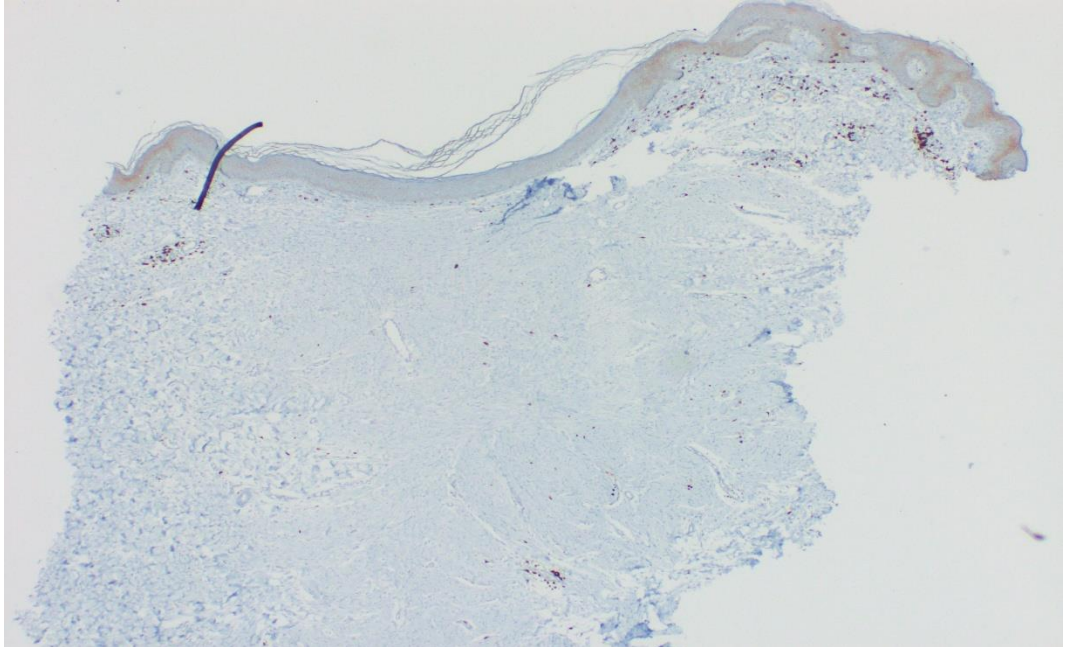
Şekil 7. Tedavi Öncesi İmmünohistokimyasal Epidermal ve Dermal CD4 Pozitif Boyanma (x4)



Şekil 8. Tedavi Öncesi İmmünohistokimyasal Epidermal ve Dermal CD8 Pozitif Boyanması (x4)



Şekil 9. Tedavi Sonrası Lezyon Çevresinde Epidermal Ve Dermal CD4 Pozitif Boyanma Miktarı (x4)



Şekil 10. Tedavi Sonrası Lezyon Çevresinde Epidermal Ve Dermal CD8 Pozitif Boyanma Miktarı (x4)

5.TARTIŞMA

MF, primer kutanöz T hücreli lenfomaların yaklaşık %60'ını içeren en sık görülen varyantıdır (1,2). Hastalığın insidansı milyonda 4-5 vakadır ve son yıllarda giderek artmaktadır (3-5). Hastalığın erken döneminde genellikle değişen boyut ve şekilde, lokalize veya yaygın yama ve plaklar görülür. Lenfadenopati, iç organ tutulumu ve büyük hücreli lenfomaya transformasyon tipik olarak hastalığın ileri evrelerinde görülen nadir bulgulardır (21).

MF ve SS tedavi edilebilir olsa dahi hastalıkta kalıcı kür sağlanamaz ve semptomların yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi vardır. Tedavilerin çoğu hastalık kontrolünü sağlamak için sürekli veya idame şeklinde verilir (39). Erken evre MF çok iyi prognoza sahiptir (40,41). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), erken evre MF için deriye yönelik tedaviler önermektedir (39). Bunlar topikal steroid, topikal imidazokinolinler, topikal kemoterapi, topikal radyoterapi, retinoidler ve fototerapiyi içerir (30).

PUVA veya dbUVB ile fototerapi günümüzde erken evre MF için en etkili ve en yaygın kullanılan tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. DbUVB tedavisi yama evre MF'te daha etkili bir seçenektir ve %90'a varan TY oranlarına sahiptir (31). PUVA tedavisi UVA'nın UVB'ye kıyasla daha derine penetrasyon özelliğine bağlı olarak plak evre MF'te daha etkili bir seçenektir. Bununla birlikte PUVA tedavisinin akut ve kronik yan etkileri bulunmaktadır (53).

UVA1 tedavisi 1980'lerin başında geliştirilmiş, 1990'ların başında atopik dermatit tedavisinde etkili olarak bulunmuştur. UVA1'in MF tedavisinde ilk

kullanımı 1999'da Plettenberg ve ark.'ları tarafından 3 erken evre MF olgusu ile raporlanmış, ortalama 16-20 seans sonrası klinik tam yanıt gözlenmiştir (35). UVA1 esasen etkisini tekli oksijen hasarına aracılık ederek T hücresi apoptozunu indükleyerek gösterir ve bu etki malign T hücrelerinde normal T hücrelerine göre daha fazladır. Ek olarak, kollajenaz (matriks metaloproteinaz-1) ekspresyonunu artırır, ayrıca İFN- γ seviyesini, dermisteki Langerhans hücrelerinin ve mast hücrelerinin sayısını azaltır (43).

Literatürde, MF tedavisinde UVA1 kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır, bunların çoğu vaka raporları veya küçük vaka serileridir. Amacımız erken evre MF tedavisinde UVA1 tedavisinin klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal etkilerini değerlendirmektir.

Çalışmamızda hastalarımızın 14'ü (%53.8) erkek, 12'si (%46.2) kadın olup ortalama yaş 56.5 ± 14.6 yıldır. Literatürde de hastalığın başlangıç yaşı 55-60 arası iken erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (4,19).

Günümüze kadar yayınlanan çalışmalarda ağırlıklı olarak erken evre MF'li hastalara UVA1 tedavisi uygulanmış olup, daha az sıklıkla ileri evre MF'te UVA1 etkinliği değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda olgularımızın tamamı erken evre MF olup 15 olgu (%57.7) evre IA, 11 olgu (%42.3) evre IB idi.

UVA1'in etkinliğini değerlendiren bu çalışmalarda tedavi rejimleri, haftada 3 ila 5 gün sabit rejimde veya klinik ve/veya histolojik iyileşmeye kadar sürdürülmüştür (46-51). Bizim olgularımızda 5 seans/hafta olarak sürdürülen

UVA1 tedavisinin toplam seans sayısı 15 ile 34 arasında değişmekte olup olgulara ortalama 24.5 ± 3.82 seans UVA1 uygulandı.

Birçok araştırma UVA1'in etkili bir tedavi yöntemi olduğunu kanıtlamasına rağmen, KTHL dahil tüm endikasyonlar için optimal doz ve rejim belirlenmemiştir (45). UVA1 rejimleri düşük, orta ve yüksek doz olarak sınıflandırılmıştır (43). Stander ve ark.'ları (44), Aydoğan ve ark.'ları (46), Adışen ve ark.'ları (47), Pitney ve ark.'ları (48) çalışmalarında düşük ve orta doz ($20-30 \text{ J/cm}^2$) rejimlerini uygulamışken, Plettenberg ve ark.'ları (35), Olek-Hrab ve ark.'ları (12), Zane ve ark.'ları (49) çalışmalarında orta ve yüksek doz ($60-130 \text{ J/cm}^2$) rejimleri uygulamıştır. Bizim çalışmamızda olgulara başlangıçta 5-10-15-20-25 devamında fiks 30 J/cm^2 uygulandı. Olgularımızın kümülatif UVA1 dozu 300 ile 762 J/cm^2 arasında değişmekte olup ortalama kümülatif UVA1 dozu $608.35 \pm 100.8 \text{ J/cm}^2$ idi.

MF'te tedavi sonrası klinik yanıt farklı kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir. Çoğu çalışmada UVA1 tedavisi sonrası lezyonların %95'ten fazla iyileşmesi tam klinik yanıt, %50-95 arasında iyileşmesi kısmi yanıt, %50'den daha az iyileşmesi yanıt yok olarak değerlendirilmiştir (46-51).

4 ila 19 hastayı içeren önceki çalışmalarda TY oranları % 58-100 arasında değişmiştir (12,35,44,46-52). Plettenberg ve ark.'ları (35) çalışmalarında UVA1 uygulanan 3 erken evre MF olgusunda tam klinik yanıt bildirmişlerdir. Aydoğan ve ark.'ları (46) çalışmalarında 14 olgunun 11'inde (%57.9) TY, 3'ünde (%15.8) KY bildirmişlerdir. Adışen ve ark.'ları (47) çalışmalarında 19 olgunun 12'sinde (%63) TY, 7'sinde (%37) KY gözlemişlerdir. Pitney ve ark.'ları (48)

alışmalarında 7 olgunun 5'inde (%71.4) TY, 2'sinde (%28.6) KY gözlemiştir. Jang ve ark.'ları (50) alışmalarında 14 olgunun 11'inde (%78.5) TY, 3'ünde (%21.5) KY gözlemiştir. Suh ve ark.'ları (51) alışmalarında 15 olgunun 13'ünde (%86.7) TY, 2'sinde (%13.3) KY bildirmiştir. Olek-hrab ve ark.'ları (12) alışmalarında 4 olguda (%100) TY gözlemiştir. Ständer ve ark.'larının (44) yayınladığı bir olgu raporunda erken evre MF olgusunda tam klinik yanıt gözlemiştir. Bizim alışmamızda diğerk çalışmalardan farklı olarak tam yanıt oranı daha düşük bulundu. 26 olgunun 8'inde (%30.8) tam yanıt, 10'unda (%38.4) kısmi yanıt gözlenirken 8'inde (%30.8) yanıt alınamadı. UVA1'in MF'teki etkinliğini değerkendiren çalışmaların karşılaştırılması Tablo 17'de özetlendi.

Tablo 17. MF’te UVA1 Tedavi Çalışmaları

İlk yazar ^[Ref.] (yıl)	Hasta sayısı/evre	UVA1 rejimi	Kümülatif doz (J/cm ²)	Yanıt (n)
Plettenberg ^[35] (1999)	3/Evre IA-IB	2 hasta, 130 J/cm ² (20 seans) 1 hasta, 60 J/cm ² (16 seans)	960 – 2.600	TY (3)
Ständer ^[44] (2000)	1/Evre IA	20-80 J/cm ²	NA	TY (1)
Zane ^[49] (2001)	13/Evre IB-III	100 J/cm ² (ort. 21.9 seans)	2148	TY (11) KY (2)
Rombold ^[52] (2008)	7/NA	Ort. 24.26 seans Ort. 48.6 J/cm ²	1077.86	Kİ* (6)
Suh ^[51] (2010)	13/Evre IA-IIA 1/Evre IVB	3 hasta 20 J/cm ² (ort. 16.6 seans) 8 hasta 65 J/cm ² (ort.26.25 seans) 4 hasta 100 J/cm ² (ort.24.5 seans)	333-2450	TY (13) KY (2)
Olek-Hrab ^[12] (2013)	4/Evre IA-IIA	2 hasta 60-80 J/cm ² (31-40 seans) 1 hasta 60 J/cm ² (29 seans) 1 hasta 120 J/cm ² (31 seans)	2265	TY (4)
Jang ^[50] (2013)	13/Evre IA-IB 1/Evre IVB	3 hasta 20 J/cm ² 7 hasta 65 J/cm ² 4 hasta 100 J/cm ² (9-39 seans)	180-5000	TY (11) KY (3)
Aydoğan ^[46] (2014)	19/Evre IA-IIA	20-30 J/cm ² (43-107 seans)	1665	TY (11) KY (3)
Adışen ^[47] (2017)	19/Evre IA-IIA	30 J/cm ² (25 seans)	NA	TY (12) KY (7)
Pitney ^[48] (2020)	7/NA	30 J/cm ² (21-185 seans)	2420	TY (5) KY (2)

NA: Belirtilmemiş, * klinik iyileşme

WHO/EORTC mSWAT ölçeğini tedaviden bağımsız olarak MF tedavisinde yanıt izlemek için altın standart olarak önermiştir. Bizde çalışmamızda UVA1'in tedavi yanıtını değerlendirmek için mSWAT ölçeğinden yararlandık. Olgularımızda klinik tam yanıt oranı nispeten düşük olmasına rağmen tedavi öncesi ve sonrası mSWAT skorunda anlamlı değişiklik izlendi. Tedavi öncesi median skor 7.1'den tedavi sonrası 2.0'a geriledi ($p<0.001$). TY ve KY izlenen olguların mSWAT skor değişimini karşılaştırdığımızda TY izlenen olgularda median skor 2.3'ten 0'a gerilemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.120$). KY izlenen olgularda ise median skor 9'dan 2.1'e geriledi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($p=0.008$). Bunun nedeninin örneklem büyüklüğümüzün küçük olması ve tam yanıt gören olguların nispeten daha düşük başlangıç mSWAT skoruna sahip olması ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz.

TY gözlenen olguların demografik ve klinik özelliklerini KY ve YY gözlenen olgularla karşılaştırdığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göremedik ($p>0.05$). Ancak TY gözlenen olgular diğer gruptan daha düşük başlangıç mSWAT skoruna sahipti. Bu hastaların çoğunluğunun daha önce tedavi almadığını veya sadece topikal steroid ile tedavi edildiğini de gözlemledik. Aynı zamanda KY ve YY gözlenen olguların çoğunluğunun daha önce bir veya daha fazla deri odaklı veya sistemik tedavi aldığını kaydettik. Bu bulgu bize erken evre MF'li olgularda UVA1'in daha önce fototerapi veya sistemik tedavi almayan olgularda daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu hipotezimizin

kanıtlanabilmesi için daha büyük örneklem boyutlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endikasyonların çoğunda orta ila yüksek doz UVA1'in düşük dozdan daha etkili olduğu gösterilmiştir. MF için de UVA1'i orta ila yüksek doz 10-35 seans öneren yayınlar vardır (38). Ancak yüksek doz UVA1 için metal halid lambalar gereklidir, bu ekipmanlar pahalıdır ve kurulması zordur. Hastanın sadece bir vücut bölgesi ışığa maruz kalır ve belirli bir süre sonra dönmesi gerekir. Bu nedenle çoğu hastanın tolere edemediği 45 ila 60 dakikalık seans süreleri vardır (33). Çalışmamızda daha elverişli ve kullanımı kolay düşük doz UVA1 ile çoğunlukla KY gözlemledik. Aynı zamanda mSWAT skorundaki istatistiksel anlamlı azalma ile düşük doz UVA1'in etkililiğini desteklediğimiz çalışmamız bize sağlanan akut etkinin maksimize edilmesi için sistemik bir ajanla kombinasyonun gerektiğini göstermektedir.

Erken evre MF'te PUVA fototerapi en yaygın kullanılan tedavi seçeneğidir, %0'dan %100'e kadar değişen sıklıkta TY oranları bildirilmiştir (31). Erken evre MF'te UVA1 ile PUVA'nın etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada PUVA uygulanan 12 olgunun 6'sında (%50) TY, 6'sında (%50) KY izlenmiş; UVA1 uygulanan 6 olgunun 2'sinde (%33) TY, 4'ünde (%67) KY elde edilmiştir. İki tedavinin etkinliği yüksek frekanslı ultrasonografi ölçümü ile subepidermal düşük ekojenik band kalınlığındaki azalma ile desteklenmiştir (45). Küçük bir karşılaştırılmalı çalışmada UVA1 ve PUVA arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (74). PUVA tedavisi psöralenlere advers reaksiyon riski ve uzun süreli deri kanseri riski taşır. Yakın zamanda yapılan gözlemsel bir çalışmada

fototerapi kesilmesine neden olan advers olayların en sık PUVA tedavisi ile ortaya çıktığı raporlanmıştır (63). UVA1 tedavisinde hafiften şiddetliye yan etkiler bildirilmiş olup çoğu çalışmada hastaların hiçbirinde yan etki bildirilmemiştir (43). Çalışmamızda olgularımızın %61.5'inde hiçbir yan etki olmazken, %38.5'inde hafif yan etkiler gözlenmiştir. Hiçbir olgumuzda yan etki nedeniyle tedavi kesilmemiştir. Bu da UVA1'in PUVA'ya göre daha güvenli olduğunu göstermektedir.

PUVA için erken evre MF'te TY elde etme süresi birkaç aydır ve 55 aya kadar uzadığını gösteren yayınlar vardır (31). UVA1 haftada 5 seans uygulandığı için ortalama 1.5 ay gibi kısa bir sürede olgularımızın çoğunluğunda (%69.2) yanıt elde ettik. Erken evre MF'te PUVA tedavisinin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği olgularda UVA1 tedavisinin terapötik alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

PUVA, dbUVB ve UVA1 tedavilerinden sonra nüks oranları ve hastalıksız sürenin değerlendirildiği yayın sayısı azdır. UVA1 çalışmalarının çoğu takip süresi olmayan kesitsel çalışmalardır. Adışen ve ark.'ları (47) çalışmalarında 3 ila 6 ay arasında takip edilen 12 olgunun 7'sinde (%58) 3 ay sonra nüks izlemişlerdir. Suh ve ark.'ları (51) çalışmalarında 1 ila 68 ay arasında takip edilen 13 olgudan 65 J/cm² UVA1 alan 1 olguda 30. ayda, 100 J/cm² UVA1 alan 1 olguda 6. ayda nüks izlemişlerdir. Zane ve ark.'ları (49) yüksek doz (70-100 J/cm²) UVA1 ile tam yanıt gözledikleri 11 hastayı ortalama 7.2 ay takip etmişler ve 4 hastada 3 ay sonra nüks izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda TY izlenen 8 olgu ortalama

12.75±3.95 ay takip edilmiştir. Sadece 1 olguda tedavi kesildikten 3 ay sonra nüks gözlenmiştir.

MF hastalarında tedavi yanıtını histopatolojik açıdan değerlendirme standart olmasa da (28) çalışmamızda ikincil sonuç olarak histopatolojik yanıt incelendi. UVA1 için yapılan çalışmalarda net bir sınıflandırma mevcut değilken dbUVB için Dereure ve ark.'ları (54) histopatolojik *tam yanıtı* hem epidermis hem de dermiste lenfositik infiltratın tamamen kaybolması olarak tanımlamışlardır. Gökdemir ve ark.'ları (55) ise histopatolojik *tam yanıtı* epidermotropizmin tamamen kaybolması ve epidermal ve dermal atipik lenfositik infiltratta belirgin azalma, *kısmi yanıtı* epidermotropizmde belirgin azalma ve epidermis ile dermiste seyrek atipik lenfositlerin bulunması, *yanıtsızlığı* ise histolojik bulgularda değişiklik olmaması olarak tanımlamışlardır. Jang ve ark.'ları (50), Plettenberg ve ark.'ları (35), Adışen ve ark.'ları (47), Olek-hrab ve ark.'ları (12), Ständer ve ark.'ları (44) çalışmalarında UVA1 tedavisi öncesi ve sonrası histopatolojik yanıtı değerlendirmişlerdir. Jang ve ark.'ları (50) tedavi sonrası 5 olgunun 4'ünde histopatolojik tam yanıt, 1'inde kısmi yanıt gözlemişlerdir. Plettenberg ve ark.'ları (35), Adışen ve ark.'ları (47), Olek-hrab ve ark.'ları (12) tam klinik yanıt görülen olgularda histopatolojik iyileşmeyi de desteklemişlerdir. Ancak Ständer ve ark.'ları (44) 67 seans UVA1 sonrası tam klinik yanıt aldıkları olgularında histopatolojik olarak MF bulgularının devam ettiğini gözlemişlerdir. Çalışmamızda tam histopatolojik yanıt epidermotropizmin olmaması ve dermisteki inflamasyonun belirgin azalması, kısmi yanıt epidermotropizmin ve dermisteki inflamasyonun azalması, yanıtsızlığı ise epidermotropizm ve

inflamasyonda değişikliğin olmaması olarak tanımladık. Tedavi sonrası 21 olgumuzun 2'sinde histopatolojik tam yanıt, 11'inde kısmi yanıt gözlemledik. 8 olgumuzda yanıt alamadık. Tam klinik yanıt gözlenen 8 olgumuzun 5'inde histopatolojik açıdan MF'in azalarak devam ettiğini gözlemledik. Sonuçlar TY'nin tüm vakalarda tam bir histolojik yanıt elde edileceği anlamına gelmediğini göstermektedir. Klinik TY gözlenen olgularımızda histopatolojik tam iyileşme sağlanmamasına rağmen remisyon hali uzun süre devam etmiştir. Bu nedenle tedavi yanıtını histopatolojik açıdan değerlendirmenin gerekliliğine yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

MF'in histopatolojisi evreye bağlı değişkenlik gösterir. Erken evre MF'in histolojik tanısı çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarına benzerliği nedeniyle zordur (56). Erken dönem lezyonlarda, çoğunlukla, fibrotik papiller dermiste bant benzeri veya yamalı likenoid infiltrat görülür. Dermal infiltratın yoğunluğu lezyon geliştikçe ve klinik olarak plak lezyonlarına benzedikçe artar. Halo lenfositler, bazal tabakada dizelenmiş lenfositler veya Pautrier mikroabselerinin varlığı ve spongiyozun olmaması histopatolojik tanı için ipuçlarıdır (21,22). Literatürde dbUVB ve PUVA sonrası histopatolojik değişiklikleri değerlendiren çalışmalar vardır. Ancak bizim çalışmamız UVA1 açısından bu durumu değerlendiren ilk çalışmadır.

Epidermotropizm, spongiyoz olmadan lenfositlerin epidermise göçü olarak tanımlanır (57). MF'in ayırt edici özelliği olarak kabul edilir ve vakaların %75 ila %100'ünde bildirilmiştir (73). Epidermotropizm tek veya halolu lenfositler, lineer dizilmiş tek lenfositler ve Pautrier mikroabseleri olarak sınıflandırılır (57).

Zemheri ve ark.'ları (58) dbUVB ile yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi 32 (%100) olgunun tamamında epidermotropizm izlemişler, tedavi sonrası ise 7 (%21.9) olguda epidermotropizm raporlamışlardır. Çakmak ve ark.'ları (59) dbUVB ve PUVA ile yaptıkları çalışmalarında tedavi öncesi tüm gruplarda epidermotropizm izlemişlerdir. Tedavi sonrası ise PUVA grubunda 10 (%43.5) olguda, dbUVB grubunda 5 (%27.8) olguda epidermotropizm raporlamışlardır. Tüm bu çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrası epidermotropizmdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda olgularımızın tedavi öncesi %95'inde izlediğimiz epidermotropizmin, tedavi sonrası olgularımızın %81'inde devam ettiğini gözlemledik. Epidermotropizmdeki gözlediğimiz minimal azalmanın epidermotropizmin yoğunluğundan ziyade varlığını değerlendirmemiz ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, tam iyileşen hasta sayısının az olması nedeniyle histopatolojik yanıtı tam yansıtamamış olabileceğini de akılda tutmak gerekir. Benzer şekilde çalışmamızda tek halolu hücre, lineer lenfosit dizilimi varlığı açısından tedavi sonrası öncesine göre istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Pautrier mikroabsesi ise hiçbir olguda gözlenmedi.

Erken evre MF'in histopatolojisinde dermisteki inflamasyon genellikle süperfisyonel perivasküler, interstisyel veya band-benzeri şekilde dağılmış olarak sınıflandırılır (62). Yama evresinde inflamasyon band benzeri veya süperfisyonel karakterde iken, plak evresine doğru inflamasyon yoğunluğunda artış, derin dermal inflamasyon beklenir. Zemheri ve ark.'ları (58) çalışmalarında tedavi öncesi 32 (%100) olgunun tamamında izledikleri likenoid/yamalı inflamasyonun

tedavi sonrası 7 (%21.9) olguda devam ettiğini bildirmişlerdir. Tedavi öncesi hiçbir olguda gözlemedikleri süperfisyel perivasküler infiltrat tedavi sonrası 16 (%50) olgularında gözlemişlerdir. 9 olguda ise tedavi sonrası inflamasyon gözlememişlerdir. İnfiltratta gözlenen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Düşmez Apa ve ark.'larının (61) çalışmalarında ise tedavi sonrası yüzeysel perivasküler infiltrat izlenen olgu sayısı 10'dan 6'ya, likenoid infiltrat izlenen olgu sayısı 12'den 7'ye gerilerken, infiltrat izlenmeyen olgu sayısı ise 1'den 10'a yükselmiştir. Bu çalışmada tedavi sonrası infiltrat izlenmeyen olgu sayısındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi 17(%81) olguda süperfisyel perivasküler, 11 (%52.4) olguda interstisyel, 2 (%9.5) olguda likenoid infiltrat gözlemlendi. Tedavi sonrası ise 18 (%85.7) olguda süperfisyel perivasküler, 4 (%19) olguda interstisyel infiltrat gözlenirken, likenoid inflamasyon gözlenen olgu sayısında değişiklik olmadı. İnterstisyel inflamasyondaki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$). Dermal hücre infiltrasyonundaki azalma UVA1'in T hücreleri üzerindeki apoptotik etkisinin sonucudur ve tedavi sonrası beklenen bir bulgudur.

UVA1 orta ve yüksek dozlarda sklerozan hastalıklarda terapötik etkinlik potansiyeline sahip bir tedavi modalitesidir. Etkisini matriks-metalloproteinaz seviyesini artırarak ve kollajen sentezini azaltarak gösterir (33). Papiller dermal fibrozis erken evre MF tanısında anahtar özelliklerden biridir (64). PUVA ve dbUVB sonrası histopatolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalarda fototerapi sonrası dermal fibroziste artış gözlenmiştir. Düşmez Apa ve ark.'ları (61)

çalışmalarında 23 MF olgularından 15'inde (%65.21) tedavi öncesi, 10'unda (%43.47) ise tedavi sonrası dermal fibrozis izlemediklerini rapor etmişlerdir. Olgularının hiçbirinde tedavi öncesi 2. derece dermal fibrozis izlememişlerken, tedavi sonrası 10 (%43.47) olguda 2. derece dermal fibrozis izlemişlerdir. İkinci ve ark.'ları (60) çalışmalarında 22 MF olgularından 13'ünde (%59.1) tedavi öncesi, 1'inde (%4.5) tedavi sonrası dermal fibrozis izlememişlerdir ($p<0.001$). Çalışmamızda 11 olgumuzda tedavi öncesi fibrozis izlenmezken, bu sayının tedavi sonrası da aynı kaldığını fark ettik. 8 (%38.1) olgumuzda tedavi öncesi 1.derece, 1 (%4.8) olgumuzda 2.derece fibrozis izledik. Tedavi sonrası ise 7 (%33.3) olgumuzda 1.derece, 2 (%7.7) olgumuzda 2.derece, 1 (%4.5) olgumuzda 3.derece dermal fibrozis kaydettik. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası dermal fibroziste artış gözlememize rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.131$).

MF'in ayırt edici özelliklerinden biri de inflamatuvar infiltratın %75'den fazlasının lenfoid hücrelerden oluşmasıdır. Lenfoid hücrelere ek olarak infiltrata eozinofil ve plazma hücreleri de eşlik edebilir (73). UVA1 orta dozda uygulandığında dermal infiltrattaki eozinofil sayısını azaltır (33). Dermal infiltrattaki diğer hücreleri değerlendirdiğimizde tedavi öncesi 2 (%7.7) olgumuzda eozinofil, 1 olgumuzda plazma hücresi gözledik. Tedavi sonrası ise 1 (%4.8) olgumuzda eozinofil, 1 (%4.8) olgumuzda plazma hücresi bulduk. Muhtemel olgu sayımızın az olması ile alakalı infiltrattaki diğer hücreler açısından tedavi öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlemedik ($p=1.000$).

Erken MF olgularının çoğunda neoplastik hücreler CD3+ CD4+ CD8– matür bellek T hücresi fenotipine sahiptir. Nadiren CD3+ CD4– CD8+ sitotoksik T hücresi fenotipi veya CD4–CD8– fenotip de tanımlanmıştır (68). Daha önce yayınlanan çalışmalar CD4/CD8 oranlarının şüpheli MF vakalarının teşhisinde yardımcı olabileceğini göstermiştir. Reaktif infiltratlarda CD4/CD8 oranları genellikle normal iken, MF'deki infiltratlar sıklıkla yüksek CD4/CD8 oranı gösterir (69). Nuckols ve ark.'ları epidermal CD4/CD8 oranının $\geq 2:1$ olmasının MF için %100 özgüllük ve %60 duyarlılığa sahip olduğunu ve uygun klinik ve histolojik durumlarda MF tanısını güçlü bir şekilde desteklediğini belirtmişlerdir (70). Bununla birlikte, infiltratın yama evresinde nispeten daha seyrek olması nedeniyle bu kriterin güvenilirliği azalır. Bu nedenle azalmış veya normal bir CD4/CD8 oranı MF tanısını dışlamaz (71). Nuckols ve ark.'ları 23 MF tanılı olgunun parafine gömülmüş dokusunu incelediğinde epidermal CD4/CD8 oranını ortalama 4:1, dermal CD4/CD8 oranını ortalama 2:1 olarak saptamışlardır (70). Uçar Tavlı ve ark.'ları 32 MF'li olguda epidermal CD4/CD8 oranını ortalama 4.61, dermal CD4/CD8 oranını ortalama 2.89 olarak saptamışlardır (67). Çalışmamızda 18 olgumuzun tedavi öncesi epidermal CD4/CD8 oranını ortalama 2.33, dermal CD4/CD8 oranı ortalama 2.48 olarak bulduk.

UVA1 orta dozda uygulandığında dermal infiltrattaki CD4+ T hücre, CD1a+ dendritik hücre ve eozinofil hücre sayısını azaltırken, dermal CD8+ T hücre sayısını artırır (65). Aynı zamanda yapılan bir çalışmada 50 J/cm² haftada 3 ila 5 seans UVA1 uygulanan KTHL ve atopik dermatit hastalarında deriyi infiltre eden dermal CD4+ T hücre sayılarının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir (66).

Literatürde fototerapinin epidermal ve dermal CD4/CD8 oranına etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. Nuckols ve ark.'larının çalışmalarında 23 MF'li olgudan 5'i PUVA, 10'u kemoterapi, 4'ü topikal steroid tedavisi almış, 4 olgu ise tedavi almamıştır. Tedavi alan ve almayan grup arasında epidermal CD4/CD8 oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlememişlerdir (70). Uçar Tavlı ve ark.'ları 3 ay boyunca 32 MF'li olguya dbUVB uygulamış, 20 olguları tedaviden fayda görmüşlerdir. Tedaviden fayda gören olgularında tedavi öncesine göre epidermal ve dermal CD4/CD8 oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir. Tedaviden fayda görmeyen olgularında da epidermal ve dermal CD4/CD8 oranında azalma gözlemişler ancak sadece dermal orandaki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamızda olgularımızın tümünde tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasla epidermal ve dermal CD4/CD8 oranında azalma gözledik ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tedaviden fayda gören (CR ve PR) olgularımız ile fayda görmeyen (NR) olgularımızı karşılaştırdık. Tedaviden fayda gören olgularımızda epidermal CD4/CD8 oranının median 2.5'dan 1.2'ye gerilemiş olarak bulundu bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.043$). Dermal CD4/CD8 oranı tedaviden fayda gören olgularımızda 2.37'den 2.04'e geriledi. Her ne kadar bu sonuç istatistiksel anlamlı olmasa da UVA1'in immünohistokimyasal açıdan etkili olduğunun göstergesi olması nedeniyle değerlidir.

Çalışmamız UVA1'in erken evre MF tedavisinde etkinliğini klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan değerlendiren ilk çalışmadır. Klinik deneyimize göre daha önce fototerapi veya sistemik tedavi almamış

erken evre MF olgularında düşük doz UVA1 tedavisi PUVA'nın kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda terapötik bir alternatiftir. Aynı zamanda çoğunlukla parsiyel yanıt gördüğümüz çalışmamız UVA1 ile sağlanan akut etkinin terapötik etkinliğin artırılması için İFN veya sistemik retinoid gibi sistemik bir ajanla kombine edilmesi gerekliliğini de göstermektedir. Bununla birlikte optimal tedavi rejiminin oluşturulması için daha büyük örneklem boyutlarına sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya, 14'ü (%53.8) erkek, 12'si (%46.2) kadın olmak üzere 26 erken evre MF olgusu kabul edildi. Olgularımızın tamamı erken evre MF olup 15'i (%57.7) evre IA, 11'i (%42.3) evre IB idi.
2. UVA1 tedavisi sonrası 8 (%30.8) olgumuzda tam yanıt, 10 (%38.4) olgumuzda parsiyel yanıt gözlenirken 8 (%30.8) olgumuzda yanıt gözlenmedi. Literatürden farklı olarak tam yanıt oranı daha düşük, parsiyel yanıt oranı daha yüksekti.
3. Tedavi sonrası mSWAT skorunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma elde edildi ($p<0.001$).
4. Tam yanıt gözlenen olgular ile parsiyel yanıt gözlenen ve yanıt gözlenmeyen olguların karşılaştırılmasında başlangıç demografikleri ve kliniği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bununla birlikte, tam yanıt gözlenen olgularımızın başlangıç mSWAT skoru daha düşüktü ve çoğu daha önce tedavi almamıştı.
5. Olgularımızın 10'unda (%38.5) tedaviye bağlı yan etki gözlenirken, 16'sında (%61.5) hiçbir yan etki gözlenmedi. En sık yan etki olarak hiperpigmentasyon (%23.1) gözlemlendi. Olgularımızın hiçbirinde yan etkiye bağlı tedavi kesilmedi. Düşük doz UVA1 tedavisi genel olarak iyi tolere edildi.
6. Tam yanıt gözlenen olgular ortalama 12.75 ± 3.95 ay takip edildi. Takiplerde sadece 1 olgumuzda 3 ay sonra relaps gözlemlendi. Diğer 7 olgumuzun remisyonunun aylar boyunca devam ettiği gözlemlendi.

7. Tedavi sonrası 21 olgumuzun 2'sinde (%9.5) histopatolojik tam yanıt, 11'inde (%52.4) kısmi yanıt gözlenirken, 8'inde (%38.1) ise yanıt gözlenmedi. Tam klinik yanıt gözlenen 8 olgumuzun 5'inde histopatolojik açıdan MF'in devam ettiği izlendi. Histopatolojik klerens sağlanamamasına rağmen olgularımızın çoğunun remisyonu uzun süre devam etti. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak histopatolojik yanıtı değerlendirmenin gerekli olmadığını desteklemektedir.
8. Tedavi öncesi olgularımızın %95.2'sinde gözlenen epidermotropizm tedavi sonrası olgularımızın %81'inde devam etti. Muhtemel tam iyileşen olgu sayımızın azlığı nedeniyle tedavi öncesine göre tedavi sonrasında epidermotropizm varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmedi. Benzer şekilde tek halolu hücreler, lineer lenfosit dizelenmesi, Pautrier mikroabsesi varlığı açısından tedavi sonrası öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).
9. 11 olgumuzda tedavi öncesi fibrozis gözlenmezken, bu sayının tedavi sonrası da aynı kaldığı gözlemlendi. Sekiz (%38.1) olgumuzda tedavi öncesi 1.derece, 1 (%4.8) olgumuzda 2.derece fibrozis gözlenirken, tedavi sonrası 7 (%33.3) olgumuzda 1.derece, 2 (%7.7) olgumuzda 2.derece, 1 (%4.5) olgumuzda 3.derece dermal fibrozis izlendi. Olgu sayımızın az olması nedeniyle tedavi öncesine göre tedavi sonrası dermal fibroziste artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.131$).
10. Tedavi öncesi 17 (%81) olgumuzda süperfisyonel perivasküler, 11 (%52.4) olgumuzda interstisyel, 2 (%9.5) olgumuzda likenoid infiltrat gözlemlendi.

Tedavi sonrası ise 18 (%85.7) olgumuzda süperfisyal perivasküler, 4 (%19) olgumuzda interstisyel infiltrat gözlenirken likenoid inflamasyon gözlenen olgu sayısında değişiklik olmadı. İnterstisyel inflamasyondaki azalma tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$). UVA1 T hücreleri üzerinde apoptotik etki gösterir, tedavi sonrası dermal hücre infiltrasyonundaki azalma beklenen bir bulgudur.

11. Tedavi öncesi 2 (%7.7) olgumuzda eozinofil, 1 olgumuzda plazma hücresi gözlenirken, tedavi sonrası 1 (%4.8) olgumuzda eozinofil, 1 (%4.8) olgumuzda plazma hücresi gözlendi. İnfiltrattaki diğer hücreler açısından tedavi öncesine göre sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi ($p=1,000$).
12. İmmünohistokimyası mevcut 18 olgumuzun tedavi sonrasında öncesine kıyasla epidermal ve dermal CD4/CD8 oranında azalma gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Epidermal CD4/CD8 oranı 2.33'ten 1.99'a, dermal CD4/CD8 oranı 2.48'den 2.24'e geriledi.
13. Tedaviden fayda gören (CR ve PR) olgularımız ile fayda görmeyen (NR) olgularımızın immünohistokimyası karşılaştırıldığında tedaviden fayda gören olgularda epidermal CD4/CD8 oranı median 2.5'dan 1.2'ye gerilemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$). Dermal CD4/CD8 oranında da azalma gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

7.KAYNAKLAR

- 1) Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703-1714
- 2) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- 3) Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143:854-859
- 4) Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724-3734
- 5) Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1295-1299
- 6) Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350:1978-1988.
- 7) Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:397-415
- 8) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390
- 9) Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:1053-1063.

- 10) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, 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;110:1713-1722
- 11) Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol*. 2019;8:7.
- 12) Olek-Hrab K, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:126–130.
- 13) Specht L, Skov L. Cutaneous lymphomas. *Clinical Oncology*. 2019;31:797-807.
- 14) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.
- 15) Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Clinicopathologic variants of mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:192-208.
- 16) Crowley JJ, Nikko A, Varghese A, et al. Mycosisfungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:696-701.
- 17) Pope E, Weitzman S, Ngan B, et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an International Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2010;14:1-6.

- 18) Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91:151-165.
- 19) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood.* 2009;113:5064-5073.
- 20) Zinzani PL, Ferreri AJ, Cerroni L. Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65:172-182.
- 21) Jawed IS, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome) part I. diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:205-216.
- 22) Cerroni L. Mycosis fungoides: clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37:2-10.
- 23) Olsen EA. Evaluation, diagnosis, and staging of cutaneous. *Dermatol Clin.* 2015;33:643-654.
- 24) Willemze R. Mycosis fungoides variants: clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2018;37:11-17.
- 25) Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, et al. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol.* 2018;93:546-552.

- 26) Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94:1027-1041.
- 27) Scarisbrick JJ, Morris S. How big is your hand and should you use it to score skin in cutaneous T-cell lymphoma? *Br J Dermatol*. 2013;169:260-265.
- 28) Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2598-2607
- 29) Morales MM, Olsen J, Johansen P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2003;39:511-516.
- 30) Tarabadkar ES, Shinohara MM. Skin directed therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Front Oncol*. 2019;9:260.
- 31) Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:27-58.
- 32) Marka A, Carter BJ. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2020;38:127–135.

- 33) Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2013;31:438–454.
- 34) Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:219-226
- 35) Plettenberg H, Stege H, Magahed M, et al. Ultraviolet A1(340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:47–50.
- 36) Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. 2003;148:626–637.
- 37) Mang R, Krutmann J: UVA-1 Phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:103–108.
- 38) Zandi S, Kalia S, Lui H: UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Lett*. 2012;17:1–4.
- 39) Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:522-536.
- 40) Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730–4739.

- 41) Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5051–5060.
- 42) Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31:289–295.
- 43) York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol.* 2010;49:623-630.
- 44) Ständer H, Schwarz T. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma? *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:881.
- 45) Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K, et al. High-frequency ultrasonography in objective evaluation of the efficacy of PUVA and UVA1 phototherapy in mycosis fungoides. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:645–651.
- 46) Aydoğan K, Yazıcı S, Balaban Adim S, et al. Efficacy of low-dose ultraviolet A1 phototherapy for parapsoriasis/early-stage mycosis fungoides. *Photochem Photobiol.* 2014;90:873-877.
- 47) Adışen E, Tektaş V, Erduran F, et al. Ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of early mycosis fungoides. *Dermatology.* 2017;233:192-198.
- 48) Pitney T, Pitney MJ. A retrospective review of UVA1 treatment: an Australian experience from a single centre. *Australas J Dermatol.* 2020.

- 49) Zane C, Leali C, Airò P, et al. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:629-633.
- 50) Jang MS, Kang DY, Jeon YS, et al. Ultraviolet A1 phototherapy of mycosis fungoides. *Ann Dermatol*. 2013;25:104–107.
- 51) Suh KS, Kang JS, Baek JW, et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol*. 2010;22:1-8.
- 52) Rombold S, Lobisch K, Katzer T, et al: Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24:19–23.
- 53) Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, et al. Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: the results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34:307-313.
- 54) Dereure O, Picot E, Comte C et al. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. *Dermatology*. 2009;218:1–6.
- 55) Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakız D, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:804-809.
- 56) Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012;87:817-828.

- 57) Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, et al. Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol*. 2003;42:45-52.
- 58) Zemheri E, Ozkanli S, Zindanci I, et al. Evaluation of histopathological changes in control biopsies which taken 48 sessions after NBUVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *Scientific World Journal*. 2012;426732.
- 59) Çakmak HS. Erken evre mikozis fungoides olgularında dar band UVB ve PUVA'nın klinik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2016.
- 60) Ekinçi T. Mikozis fungoides hastalarına uygulanan fototerapiden önce ve sonra histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sakarya: Sakarya Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2013.
- 61) Düşmez Apa D, Serinsoz Pfeiffer E, Baz K, et al. Histopathological changes seen in mycosis fungoides patients after phototherapy. *The American Journal of Dermatopathology*. 2010;32:276-280.
- 62) Tebeică T, Andrei R, Zurac S. Practical aspects regarding the histopathological diagnosis of early mycosis fungoides. *Rom J Intern Med*. 2016;54:3-10.
- 63) Belinchón I, Sánchez-Pujol MJ, Docampo A, et al. Adverse events leading to discontinuation of phototherapy: an observational study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100.

- 64) Fatima S, Siddiqui S, Tariq MU, et al. Mycosis fungoides: a clinicopathological study of 60 cases from a tertiary care center. *Indian J Dermatol.* 2020;65:123-129.
- 65) Breuckmann F, Von Kobylitzki G, Avermaete A. Mononuclear cells in atopic dermatitis in vivo: immunomodulation of the cutaneous infiltrate by medium-dose UVA1 phototherapy. *Eur J Med Res.* 2002;7:315-322.
- 66) Breuckmann F, Von Kobylitzki G, Avermaete A, et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy on the expression of bcl-2 in atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma in vivo: a comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:217-222.
- 67) Uçar Tavlı Y. Mikozis fungoidesli olgularda tedavi öncesi ve sonrası biyopsilerde immunhistokimyasal CD4, CD8, matrixmetalloproteinaz-9 (MMP-9) ekspresyonunun değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2011.
- 68) Massone C, Crisman G, Kerl H, et al. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *British Journal of Dermatology.* 2008;159:881–886.
- 69) Izban KF, Hsi ED, Alkan S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoides on paraffin-embedded tissue sections. *ModPathol* 1998;11:97882.
- 70) Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, et al. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue

- helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*. 1999;26:169–75.
- 71) Ormsby A, Bergfeld WF, Tubbs RR, et al. Evaluation of a new paraffin-reactive CD7 T-cell deletion marker and a polymerase chain reaction-based T-cell receptor gene rearrangement assay: implications for diagnosis of mycosis fungoides in community clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:405-413.
- 72) Amorim GM, Quintella DC, Niemeyer-Corbellini JP, et al. Validation of an algorithm based on clinical, histopathological and immunohistochemical data for the diagnosis of early-stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2020;95:326-331.
- 73) Massone C, Kodama K, Kerl H, et al. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:550-560.
- 74) Plettenberg H, Stege H, Megahed M, et al. UVA-1 phototherapy versus PUVA photochemotherapy in the treatment of patients with cutaneous T cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001;17: 87.
- 75) Trautinger F, Eder J, Assaf C, 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.
- 76) Alpdogan O, Kartan S, Johnson W, et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Chin Clin Oncol*. 2019;8:10.

77) Jawed IS, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome) part II. prognosis, management, and future directions. J Am Acad Dermatol. 2014;70:223-240

8. ÖZET

Mikozis fungoides (MF), primer olarak deriyi tutan kutanöz T hücreli lenfomaların en sık görülen varyantıdır. Erken evre MF, spesifik olmayan deri lezyonları ve tanısız olmayan biyopsilerle karakterizedir ve on yıllarca devam edebilir. PUVA ve dbUVB gibi deri odaklı tedaviler erken dönemde en sık önerilen tedaviler iken UVA1 son yıllarda etkinliği desteklenen bir fototerapi çeşididir. Amacımız kliniğimizde erken evre MF tanısı ile UVA1 tedavisi uyguladığımız olguları klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan inceleyip tedavi etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmamıza dahil etme kriterlerini sağlayan 26 erken evre MF olgusu dahil edildi. Olguların toplam seans sayısı 15 ila 34 arasında değişti (ortalama 24.5 ± 3.82). 26 olgunun 8'inde (%30.8) tam yanıt, 10'unda (%38.4) parsiyel yanıt gözlemlendi. 8 (%30.8) olguda yanıt gözlemlenmedi. Olguların başlangıç mSWAT skoru 0.6 ile 62.2 arasında değişti. Tedavi sonrası mSWAT skoru median 7.1'den 2.0'a geriledi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Histopatolojik yanıt 21 olguda değerlendirildi. 2 (%9.5) olguda histopatolojik tam yanıt, 11 (%52.4) olguda parsiyel yanıt gözlemlendi. 8 olguda (%38.1) histopatolojik yanıt gözlemlenmedi. Olguların histopatolojisinde epidermotropizm, dermal fibrozis, dermal infiltrat yoğunluğu, dermal infiltrattaki diğer hücreler tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Dermal interstisyel infiltratta istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p = 0.039$). Diğer parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). İmmünohistokimyasal yanıt 18 olguda değerlendirildi. Olguların epidermal CD4/CD8 düzeyleri median 2.5'dan 2.25'e geriledi. Dermal CD4/CD8 düzeyleri median 2.5'dan 2.25'e

geriledi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında epidermal ve dermal CD4/CD8 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.107-0.105$). Klinik yanıt gözlenen (tam veya parsiyel) 10 olgunun epidermal CD4/CD8 düzeyleri median 2.5'dan 1.2'ye geriledi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$). Dermal CD4/CD8 ise median 2.5'dan 2.0'a geriledi. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.115$). Çalışmamız UVA1'in erken evre MF tedavisinde etkinliğini klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan değerlendiren ilk çalışmadır. Klinik deneyimimize göre erken evre MF olgularında düşük doz UVA1'in sistemik bir ajanla kombinasyonu, PUVA'nın kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda terapötik bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides, UVA1

9. ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphomas that primarily involves the skin. Early stage MF is characterized by nonspecific skin lesions and non-diagnostic biopsies and can persist for decades. While skin-directed treatments such as PUVA and nbUVB are the most frequently recommended treatments in the early period, UVA1 is a type of phototherapy whose efficacy has been supported in recent years. Our purpose is to evaluate the clinical, histopathological and immunohistochemical features of the patients who were diagnosed with early stage MF and treated with UVA1 in our clinic and the efficacy of the treatment. 26 early-stage MF cases meeting the inclusion criteria are included in our study. The total number of treatment sessions of the cases ranged from 15 to 34 (mean 24.5 ± 3.82). Complete response was observed in 8 (30.8%) of 26 cases and partial response was observed in 10 (38.4%). No response was observed in 8 (30.8%) cases. The initial mSWAT score of the cases varied between 0.6 and 62.2. After the treatment, the mSWAT score decreased from the median 7.1 to 2.0. This change was found statistically significant ($p < 0.001$). Histopathological response was evaluated in 21 cases. Complete histopathological response was observed in 2 (9.5%) cases and partial response was observed in 11 (52.4%) cases. Histopathological response was not observed in 8 cases (38.1%). Epidermotropism, dermal fibrosis, dermal infiltrate density, other cells in dermal infiltrate were compared before and after treatment in the histopathology of the cases. A statistically significant decrease in dermal interstitial infiltrate was observed ($p = 0.039$). The changes in other parameters

were not statistically significant ($p>0.05$). Immunohistochemical response was evaluated in 18 cases. Epidermal CD4/CD8 levels of the cases decreased from a median of 2.5 to 2.25. Dermal CD4/CD8 levels decreased from a median of 2.5 to 2.25. There was no statistically significant difference in epidermal and dermal CD4/CD8 levels after treatment compared to pre-treatment ($p=0.107-0.105$). Epidermal CD4/CD8 levels of 10 cases with clinical response (complete or partial) decreased from a median of 2.5 to 1.2. This difference was found statistically significant ($p=0.043$). On the other hand, dermal CD4/CD8 decreased from 2.5 to 2.0. However, this decrease is not statistically significant ($p = 0.115$). Our study is the first study evaluating the efficacy of UVA1 in the treatment of early stage MF in terms of clinical, histopathological and immunohistochemical. According to our clinical experience, the combination of low dose UVA1 with a systemic agent in early stage MF cases is a therapeutic alternative in cases where PUVA is contraindicated or cannot be tolerated.

Keywords: Mycosis fungoides, UVA1