

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ
Şef: Doç. Dr. Selda SEÇKİN**

**MİKOZİS FUNGOİDES ERKEN DÖNEMİNDEKİ
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR İLE CD7 EKSPRESYON
KAYBININ TANISAL YARARLILIĞI VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Tuğrul ERUYAR

ANKARA

2006

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL METOD.....	35
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	73
SONUÇLAR.....	97
ÖZET.....	99
RESİMLER.....	102
KAYNAKLAR.....	105

TEŞEKKÜR

*Asistanlığım süresince değerli bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkısı çok büyük olan, şevkat ve hoşgörülerini benden esirgememiş, sevgili hocalarım **Doç. Dr. Selda SEÇKİN** ve **Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU’na**,*

*Patoloji uzmanlık eğitimi süresince her konuda destek gördüğüm değerli **başasistanlarıma** ve **uzmanlarıma**,*

*Tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından ötürü teknisyenimiz **Yasemin ESKİRECEPOĞLU’na**,*

*Asistanlığım boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve birçok şey paylaştığım sevgili **asistan arkadaşlarıma**, **bölümümüz laboratuvar çalışanları** ve **sekreterlerine**,*

*Destek ve anlayışlarından ötürü **sevgili eşime** ve **aileme***

Teşekkür ederim.

DR. Ahmet Tuğrul ERUYAR

GİRİŞ VE AMAÇ

Mikozis fungoides (MF), en sık görülen primer kutanöz T hücreli lenfoma formu olup tüm non Hodgkin lenfomaların %1 inden azını oluşturmaktadır (1). Yıllık insidansı 0,36-0,90/100000 olarak bildirilmekte, ABD de her yıl 1000 yeni olgu MF tanısı almaktadır (2,3,4).

MF klinik olarak yavaş ilerleyen, dermatit benzeri görünümü olan (erken ("patch") ve plak dönem) ve tedavi edilmediğinde nodül ve/veya tümör oluşumu ve sistemik yayılım ile sonlanan bir hastalıktır (5). Hastalığın erken ("patch")/ plak evresini, boyutu küçükten orta dereceye değişen ve karakteristik olarak serebriform nükleer konturlara sahip malign T hücrelerin intraepidermal ve süperfisyel dermal infiltrasyonu oluşturmaktadır (5). Hastalığın ileri evrelerinde sıklıkla sitolojik olarak daha atipik görünümlü ve epidermotropizmi olmayan malign T hücrelerin yaygın dermal tutulumu görülmektedir. Klinik ve histolojik olarak MF in erken dönemde tanı alması hastalığın tedavi ve prognozu açısından oldukça önemlidir (6). Buna rağmen erken dönem olgularda klinik ve histolojik tanı verebilmek dermatolog ve patologlar için oldukça zor ve can sıkıcıdır. Çünkü bu dönemde gözlenen klinik ve histolojik bulgular bir çok benign inflamatuvar deri hastalığının bulgularını taklit edebilir veya bulgular nonspesifiktir.

Bu nedenle bu lezyonlarda tanı verebilmek için diagnostik ve histopatolojik kriterler tanımlamak ve bu kriterler ile bir dereceleme sistemi oluşturmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (7,8,9,10,11,12,13,14). İlk olarak 1979 yılında Kerl ve Kresbach ile Sanchez ve Ackermann MF erken dönem tanısı için spongiotik mikrovezikülasyon olmadan, epidermiste küçük gruplar ve soliter üniteler oluşturan lenfositlerin (uygunsuz epidermotropizm) varlığının en önemli histopatolojik özellik olduğunu göstermişlerdir (14). Daha sonra araştırmacılar birçok farklı histopatolojik parametreyi inceleyerek ve/veya histopatolojik özelliklerin duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırarak tanı için diagnostik olabilecek histopatolojik kriterleri belirlemek ve sayılarını arttırmak amacıyla birçok çalışma yapmışlardır (7,8,9,10,12,13,14). Tüm bu çalışmaların sonucunda MF erken dönemi için bir takım spesifik histopatolojik kriterler belirlenmesine rağmen, belirlenen kriterlerin bir kısmının farklı olması veya incelenen parametrelerin tanımlarının farklılığı ve bazı

araştırmalarda bu kriterlerin tanı için diagnostik olamayacağının gösterilmesi tanı ve ayırıcı tanı açısından bu lezyonların değerlendirilmesinin dermatopatolojide en önemli sorunlardan biri olarak varlığını devam ettirmesine neden olmaktadır.

MF tanısında rutin histopatolojik değerlendirmenin yanı sıra tanısal doğruluğu arttırmak amacıyla birçok yardımcı metod denenmiştir (15,16,17,18,19,20,21). Bunlar içerisinde immüfenotiplendirme ve T hücre gen rearanjmanı ön plana çıkmaktadır. CD7 bir hücre yüzey glikoproteini olup T lenfositlere spesifik bir antijendir (22). CD7 lenfoid yolakta T hücrelerinin en erken kazandığı antijen olup diferansiasyon boyunca varlığını koruduğu gösterilmiştir (22). T “helper” apoptozunda rol oynadığı düşünölen bu markırın (23), neoplastik T “helper” lenfositlerdeki kaybının gösterilmesi ile tanısal doğruluğu arttırmada ve benign inflamatuvar dermatozlardan ayırımında kullanılabileceği düşünölmüştür. Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda CD7 delesyonunun MF tanısında en yüksek duyarlılık ve özgülöğe sahip olduğunu iddia etmelerine rağmen (15,19,24) literatürde CD7 kaybının MF tanısında tanısal açıdan kullanışlı olmadığına dair yayınlar mevcuttur (20,25,26,27,28).

Bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri MF erken dönem olgularında gözlenen histopatolojik bulguların sıklığını belirleyerek daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda tanısal açıdan güvenilir oldukları iddia edilen bulguların histopatolojik önemini değerlendirmektir. Bir diğer amacımız immünhistokimyasal olarak MF ile MF benzeri deri lezyonları arasında CD7 delesyonu açısından fark olup olmadığını saptamak ve CD7 delesyonunun MF erken dönem tanısı açısından kullanışlı olup olmadığını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

Primer kutanöz lenfoma terimi; belirtileri, klinik seyirleri, histolojisi ve prognozları oldukça farklı heterojen bir hastalık grubu için kullanılmaktadır (29,30,31,32). 1970 li yıllara kadar yegane bilinen kutanöz lenfoma, mikozis fungoides (MF) ve onun varyantı olarak kabul edilen pagetoid retiküloz, Sezary sendromu (SS) ve lenfomatoid papülozis iken, immünhistokimyanın kullanılmaya başlanması ile T ve B hücreli ayrımının yapılabilmesi kutanöz lenfomaların da daha ayrıntılı incelenmesine neden olmuştur (33). Sekonder olarak deriyi tutan ve histolojik olarak benzer özelliklere sahip sistemik lenfomaların aksine, farklı klinik davranış ve prognoz göstermeleri nedeniyle primer kutanöz lenfomaları ayrı bir sınıflama ile değerlendirme gereksinimi doğmuştur (29,33). Buna göre daha önceden KİEL ve REAL klasifikasyonuna göre değerlendirilen primer kutanöz lenfomalar, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) ortaklaşa yaptıkları çalışmalar sonucunda şu şekilde sınıflandırılmaktadır (34):

KUTANÖZ T HÜCRE VE “NATURAL KILLER”(NK) HÜCRELİ LENFOMALAR

Mikozis fungoides

Mikozis fungoides varyantları ve subtipleri

- Follikülotropik MF
- Pagetoid retikülozis
- Granüloamatöz gevşek deri

Sezary sendromu

Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma

Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklar

- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Lenfomatoid papülozis

Subkutanöz pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip

Primer kutanöz periferik T hücreli lenfoma, sınıflandırılmayan

- Primer kutanöz agresif epidermotropik CD8+ T hücreli lenfoma
- Kutanöz γ/δ T hücreli lenfoma
- Primer kutanöz CD4+ küçük/orta boyutlu pleomorfik T hücreli lenfoma

KUTANÖZ B HÜCRELİ LENFOMALAR

Primer kutanöz marjinal zon B hücreli lenfoma

Primer kutanöz follikül merkezli lenfoma

Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, (bacak tipi)

Primer kutanöz diffüz büyük B hücreli lenfoma, diğer

- İntravasküler büyük hücreli lenfoma

PREKÜRSÖR HEMATOLOJİK NEOPLAZM

CD4+/CD56+ hematodermik neoplazm (blastik NK hücreli lenfoma)

MİKOZİS FUNGOİDES

Mikozis fungoides tipik olarak yavaş ilerleyen, dermatit benzeri “patch” ve plak lezyonlar olarak başlayan ve tedavi edilmediğinde nodül oluşumu ve sistemik yayılım ile sonlanan, histolojik olarak boyutu küçükten orta dereceye kadar değişen serebriform nükleer konturlara sahip malign T hücrelerin intraepidermal ve dermal infiltrasyonu ile karakterize bir kutanöz T hücreli lenfomadır (5). MF deskriptif bir terim olup ilk olarak 1806 yılında Alibert tarafından hastalığın tümör evresinde deride gözlenen mantar benzeri oluşumları tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (2,5,35). Bu tanımlamadan sonra 1970 lerin sonlarına kadar tüm kutanöz T hücreli lenfomalar mikozis fungoides olarak adlandırılmıştır. Ancak immünohistokimyanın kullanılmaya başlanması ve diğer yardımcı tekniklerin gelişmesi ile MF in gerçekte CD4⁺, CD45RO⁺ yardımcı/bellek (“helper/memory”) T hücrelerin klonal proliferasyonu ile oluşan bir kutanöz T hücreli lenfoma formu olduğu gösterilmiştir (31,35).

Epidemiyoloji:

MF en sık görülen primer kutanöz T hücreli lenfoma olup tüm non Hodgkin lenfomaların %1 inden azını oluşturmaktadır (1). Yıllık insidansı 0,36-0,90/10⁵ olarak bildirilmekte, ABD inde her yıl 1000 yeni olgu MF tanısı almaktadır (2,3,4). Geçen son iki dekada tüm non Hodgkin lenfomalar insidanslarını ikiye katlamalarına rağmen, MF insidansının stabil kalmasının nedeni olarak, büyük olasılıkla farklı terimler altında raporlanması gösterilmektedir (35).

MF genellikle yaşlı erişkinlerin hastalığı olmasına rağmen nadiren çocuklarda ve adolesanda da görülmektedir (2,5,32,34). Ortalama görülme yaşı 55-60 civarındadır (34). Erkeklerde kadınlara oranla (erkek/kadın: 1,6-2/1), siyah ırkta, beyaz ırka oranla (2/1) daha sık görülmektedir (2,34,36).

Etyoloji:

MF in etyolojisi hala bilinmemekle birlikte enfeksiyöz ajanlar, onkogenler, sitokinler, mesleki ve çevresel ajanlara maruziyetin etyolojide rol oynadığına dair

birçok iddia ortaya atılmıştır (37). Ayrıca ailesel geçişin gösterildiği birkaç olgunun varlığı, genetik predispozisyonun MF te rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2). Literatürde HTLV I ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi/lenfoma (ATLL) ile MF in deri lezyonları arasındaki benzerliklerin gösterilmesi kutanöz T hücreli lenfomaların etyolojisinde retrovirüslerin rol oynayabileceği düşündürmüştür. Yapılan çalışmaların bir kısmında, MF li olguların hemen hemen hepsi HTLV I seronegatif olmasına rağmen, bu olguların bir kısmında periferik kandaki mononükleer hücrelerde ve kutanöz lezyonlarda PCR tekniği ile HTLV I e ait DNA dizileri saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalarda bu ilişki desteklenememiştir (1,3,31,32). EBV ile ilgili yapılan çalışmalarda ise MF olgularının %32 -50 sinde PCR ile EBV DNA sı gösterilmiştir (1,2). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada geç dönem MF veya Sezary sendromlu olguların %97 sinin CMV için seropozitif oldukları bildirilmiş, buna karşın kontrol grubu olarak alınan sağlıklı kemik iliği donörlerinde bu oran %57 olarak bulunmuştur (31). Ayrıca kutanöz T hücreli lenfomaların HSV I/ II, HHV6 ve HIV ile ilişkilerinin olabileceğini gösteren çok sayıda yayın olmasına rağmen, MF ile bu viral ajanlar arasında direkt ve kesin genomik bağlantı kurulamamıştır (2).

MF/SS li olgular üzerinde yapılan birkaç sitogenetik çalışma sonucunda çok çeşitli kromozomal anomali saptanmıştır (2,3,31). Özellikle SS de daha belirgin olmak üzere en sık görülen sayısal değişiklik kromozom 10 kaybıdır. Bunun dışında MF/SS olgularında kromozom 1,2,6,9,11,13 ve 14 te değişik oranlarda yapısal aberasyon gözlenmiştir (2).

Birçok araştırmacının çevresel stimuluslara karşı bir cevap olarak kutanöz T hücreli lenfomalı olgularda atipik T lenfositlerin proliferе olduklarını öne sürmüştür (2,4). Olgu serileri ve ekolojik karşılaştırmaları içeren çalışmalarda, metaller ve tuzları, halojen hidrokarbonlar, aromatik hidrokarbonlar, plastikler ile kontakt allerjenler (bitkiler, saç boyaları, kozmetik malzemeleri ve sinek ısırıkları) gibi çeşitli ajanların MF gelişiminde rol oynadıkları iddia edilmesine rağmen, geniş, kontrollü çalışmalarda mesleksi ve kimyasal ajanlara maruziyet ile kutanöz T hücreli lenfoma gelişimi arasında ilişki gösterilememiş hatta MF li olgularda atopinin arttığına veya kutanöz hipersensitiviteyi ertelediğine dair bulgu elde edilememiştir (2,32).

Bugüne kadar MF ile onkogen ilişkisine dair az sayıda veri elde edilmiştir. Bilindiği gibi p53, tümör süpressör bir gen olup mutant formunun yüksek gradeli kutanöz T hücreli lenfomaların bir kısmında overekspresyon gösterdiği, buna karşın düşük gradeli kutanöz T hücreli lenfomalarda nadiren eksprese olduğunun gözlenmesi, p53 genindeki defektin tümör progresyonunda rol alabileceğini düşündürmektedir (2,3). Transkripsiyonel aktivatörlerin bulunduğu NF-KB ailesinin bir üyesi olan ve translokasyon bağımlı lenfoid maligniteler ile ilişkisi nedeniyle ilk olarak bu lezyonlarda klonlanan LTY-10, kutanöz T hücreli lenfoma olgularının çok az bir kısmında rearanje edilmiştir. Bununla birlikte MF olgularında, LTY-10 geninin bulunduğu 10. kromozomun uzun kolundaki (10q24) yapısal defektlerin varlığı sitogenetik çalışmalarda gösterilmiştir (2). Hücre apoptozunda görev alan bcl-2 geni ise 26 MF olgusunun 22 sinde ekspresyon göstermiştir (38). Bununla birlikte inflamatuvar hastalıklarda da eksprese olabildikleri bilinmektedir (2). Bu sonuçlar MF olgularında daha ileri moleküler genetik araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Klinik:

MF karakteristik olarak zaman içerisinde birbirleri üzerinden gelişen üç farklı klinik dönemden oluşmaktadır (2,3,4,5,31,35,36,39). En erken faz “patch” (premiyotik) dönem olup klinik olarak hafif pullu, eritematöz, düz yama tarzında lezyonlar olarak gözlenir. Bu dönemdeki lezyonlar genellikle güneş görmeyen bölgelerde (gövde, kalça, meme, uyluk mediali ve ekstremiteler proksimali gibi) belirme eğilimi göstermekle birlikte, deride herhangi bir alanı tutabilmektedir (31). Güneş görmeyen alanların sıklıkla etkilenmesi, erken dönemdeki neoplastik hücrelerin, ultraviyole spektrumu içerisindeki radyasyon ile süprese olabilmesi ile açıklanmaktadır (5). “Patch” dönemindeki lezyonlar klinik olarak kronik egzema, alerjik kontakt dermatit veya psöriazis gibi birçok benign dermatozu taklit edebilirler ve tanıyı doğrulamak amacıyla yapılan rutin histolojik incelemelerde kesin tanı verilemeyebilir. Dolayısıyla semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süre oldukça uzun olabilir. Bu yönde yapılan araştırmalarda bu sürenin yaklaşık 6 yıl olduğu belirtilmektedir (2). Patch dönemdeki lezyonların çoğu atrofik olabilir. Bu dönemdeki olguların bazılarında belirgin eritematöz “patch” zeminde

poikilodermatöz odaklar izlenebilir. Daha önceden “parapsoriasis en plaques” olarak adlandırılan bu morfolojik görünüm, poikiloderma vaskülare atrofikansa karşılık gelmektedir (5). Bu non spesifik terim lupus eritematozus ve dermatomyozitisin atrofik ve diskromik lezyonlarında referans olarak da kullanılması nedeniyle potansiyel olarak yanlış yönlendirmelere neden olabilir. Bu lezyonlarda kronik neoplastik infiltrasyona sekonder atrofi, telenjiektazi ve eritemin de eşlik ettiği değişik derecelerde hipo ve hiperpigmentasyon gözlenebilir. Bu lezyonların büyük bir kısmı spontan regresyon göstermekle birlikte, genel olarak “patch” dönemindeki lezyonlara benzer progresyon gösterirler. Olguların çok az bir kısmı tümör evresine progrese olur. Bu dönemdeki lezyonlar uzun bir süre deride sınırlı kalabilir veya daha ileri bir faz olan plak dönemine geçiş gösterebilir. Olguların bir kısmında plak dönemi de novo gelişebilir. Plak dönemde, lezyonlar genellikle eritematöz, kabuklu ve “patch” dönem lezyonlarına göre daha kalın ve iyi sınırlı olup, yüzeyden hafif kabarıklık gösterir. Plakların ortası involüsyona uğrayabilir veya annüler ve serpiginöz morfoloji kazanabilir. Özellikle el ayası ve ayak tabanında yerleşim gösteren plaklar oldukça belirgin hiperkeratozise sahip olabilir ve fissür alanları izlenebilir. “Patch” ve plak dönem lezyonlar sıklıkla bir arada bulunurlar ve çapları genellikle 5 cm den büyüktür. Bu dönemdeki lezyonlar oldukça kaşıntılıdır.

Nodül ve tümör dönemi ise daha az sıklıkta görülmekte olup ilerlemiş ve kaygı verici kutanöz lezyonlar olarak izlenirler. Lezyonlar, ekzofitik kırmızı-kahverenkli ve sert kıvamlı nodüller olup ülserasyon gösterebilirler (2,5,35,36). Klinik bağlamda, aslında her zaman mevcut olan rezidü “patch” ve plak evrelerinin varlığı belirtilmediği sürece MF in tümör evresinin diğer kutanöz lenfomalardan ayırımı oldukça zor hatta imkansızdır (5).

MF olgularının yaklaşık %10 unda nadiren başlangıçta tümör evresi ile karakterize “patch” ve plak evrelerinin olmadığı “d’emblee MF” olarak adlandırılan bir MF formu tarif edilmişse de, bu prezentasyon şekli çok iyi tanımlanamamış ve bu olguların öncelikle CD30⁺ veya CD30⁻ kutanöz T hücreli lenfoma ile pleomorfik T hücreli lenfoma olmak üzere diğer kutanöz T hücreli lenfoma formlarından biri olduğu düşünülmüştür (5,34,35,36).

Bazı olgularda maküler eritematöz lezyonlar geçici veya kalıcı olmak üzere generalize olabilirler. Periferik kanda neoplastik T hücreleri bulunmadığı sürece

generalize kutanöz gelişimin olduğu bu süreç, eritrodermik MF olarak adlandırılmaktadır (5). Eritemin yaygın olarak izlendiği bu olgular, sınırlı deri tutulumunun olduğu olgulara göre lösemik infiltrasyona daha yatkındırlar (31).

MF olgularının bir kısmı ise büyük T hücreli lenfomaya transformasyon gösterebilir. Transformasyon insidansının %8 ile %55 arasında değişim gösterdiği bildirilmektedir (40). Oranların bu kadar farklı olmasının sebebi kullanılan transforme MF tanımının değişkenliğine bağlanmaktadır (40). Son yıllarda transforme MF; en az bir deri biyopsisinde, infiltrasyonun en az %25 ni oluşturan iri hücrelerin (küçük lenfosit boyutundan 4 kat daha büyük) tüm infiltrasyon boyunca dağılması veya mikroskopik nodüller oluşturmaları olarak tanımlanmaktadır. MF in büyük T hücreli lenfomaya transforme olma mekanizmaları hala bilinmemekle birlikte, transforme MF olgularında p53 ün aşırı ekspresyonunun gösterilmesi, p53 gen mutasyonunun transformasyonda rol oynadığını düşündürmektedir (40). Büyük hücre transformasyonu ileri evrelerde ortaya çıkmakla birlikte, erken evrelerde de görülebilmektedir (40). Transforme MF olgularının nontransforme MF olgularına göre daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmektedir (4,34,40,41).

Sezary sendromu (SS) ise geçmişte eritroderma, generalize lenfadenopati ve periferik dolaşımda atipik hücrelerin görüldüğü MF olguları için kullanılmıştır (29,31,34). Ancak son zamanlarda bu tip hastaların ayırımında periferik kan tutulumunun, doğru moleküler veya flow sitometrik analizler ile değerlendirilmesinin esas alınması gerektiği vurgulanmaktadır (31).

Uluslararası Kutanöz Lenfoma Grubu'nun SS tanısı için yakın zamanda önerdiği kriterler şu şekilde sıralanmaktadır (3,31,34):

- mm³ de en az 1000 Sezary hücresinin (katlantılı nükleuslu iri atipik hücreler) sayılması
- CD4/CD8 oranının 10 veya 10 dan fazla olması
- Pan T hücre markırları olan CD2, CD3, CD4, CD5 in herhangi biri yada hepsinin kaybı
- Kanda sayıca artmış atipik hücrelerin southern blot veya PCR ile tek bir T hücre klonuna ait olduklarının gösterilmesi

SS sendromlu olgular, klasik tip MF e göre daha agresif seyirlidirler. Klinik olarak eritroderma ile karakterize olup artmış ekfoliasyon, ödem, likenifikasyon

eşlik edebilir. Lezyonlar genellikle kaşıntılıdır. Histopatolojik olarak MF ile aynı özellikleri göstermekle birlikte sellüler infiltrasyonun görüldüğü SS sıklıkla monoton bir görünüme sahip olabilir ve olguların bazılarında epidermotropizm izlenmeyebilir (34). Olguların 1/3 ünde klasik SS na göre bulgular nonspesifik olabilir (34). Prognozu genellikle kötü olup kesin tanı konulduktan itibaren ortalama yaşam süresi 2-4 yıl arasında değişmektedir (34). Hastalığa bağlı 5 yıllık survi %24 olarak bildirilmiştir.

Ekstrakutanöz viseral tutulum, olguların daha ileri evreye geçtiğini ve/veya kutanöz lezyonların yaygın olduğunu gösteren en önemli kanıtlardan biridir. Ekstrakutanöz yayılımın en sık izlediği yol bölgesel lenf nodları ve iç organlardır. Periferik lenf nodları ekstrakutanöz tutulumun en sık görüldüğü alan olup geniş serili çalışmalarda tutulum oranı %40 ile %70 arasında değişmektedir. Nodal tutulum genellikle periferik lenfadenopatilerin varlığı ile tanınır. Dalak ve karaciğer tutulumu ise sırasıyla %34 ve %16 olarak bildirilmiştir (2). Pulmoner tutulum ise genellikle asemptomatik olmakla birlikte, mediastinal veya hiler lenfadenopati, parankimal nodül veya plevral efüzyon bulunabilir. Otopsi serilerinde ise en sık tutulumun izlendiği organlar dalak, akciğer ve karaciğer olarak bildirilmiştir (2).

Patogenezi:

Malın T hücrelerin deride konaklama kapasiteleri: MF deki malın T hücrelerin deriye migrasyonunu ve deride konaklamalarını kolaylaştıran moleküler etkileşimler, derideki immünsürelansın normal fizyolojisi için de zorunludur (31). Daha önceden de belirtildiği gibi MF tipik olarak matür CD4⁺ yardımcı/bellek T hücrelerin neoplazmidir. Normal deri homeostazında, deride meydana gelen çevresel veya infeksiyöz hasarın sonucunda keratinositlerden sitokin salınımı gerçekleşir. Ayrıca dendritik hücreler, mast hücreleri ve makrofajlar gibi deride konaklayan hücrelerin özünde yer alan tetikleyici maddelerin ortama salınımı gerçekleşir (3,31).

Bu yolların aktivasyonu sonucu başlayan akış; direkt olarak patojenlerin üzerine etki eden proinflatuar cevabı sağlayan NF-κB sinyalinin upregulasyonu üzerinden, ilave inflamatuvar hücrelerin toplanması ve aktive APC lerin derinin drene olduğu bölgesel lenf nodlarına migrasyonu ile sonlanır. Lenf nodlarına göç eden APC ler ilk önce lenf nodları içerisindeki tecrübesiz T lenfositler ile karşılaşırlar. Bu

etkileşim T hücreleri aktive ederek, bu hücrelerin antijen spesifik etkiye sahip bellek T hücrelerine dönüşmelerine ve orijinal inflamasyon alanı olan deride konaklama yeteneğini kazanmalarını sağlar. Spesifik immünsüvelansın devamlılığı bakımından uzun dönem antijen spesifik santral T hücreleri temin etmek amacıyla, bu hücreler sonradan üretilerek lenf nodlarından dolaşıma bırakılırlar (3).

Deride etkili/bellek T hücreleri, kutanöz lenfosit antijen (CLA) eksprese eder ve normalde dolaşımdaki bellek T hücrelerinin %30 u CLA eksprese edebilme yeteneğine sahiptir (35). CLA eksprese eden deride konaklama yeteneğine sahip bellek T hücreleri, postkapiller venüller üzerinde bulunan E-selektin reseptörüne bağlanırlar (3,31,42). CLA⁺ hücreler aynı zamanda CC-kemokin reseptör 4 (CCR4) eksprese etmektedirler (3,31,42). CCR4, deride üretilen CC-kemokin ligand 17(CCL17) (TARC) ve CC-kemokin ligand 22 (CCL22) (MDC) ye bağlanma yeteneğine sahiptir (3,31,42). Ayrıca CLA⁺/CCR4⁺ T lenfositlerin bir kısmının CCR10 eksprese edebildiği bilinmektedir. Tüm bu etkileşimler, T hücrelerinin dermis ve epidermise giriş yeteneğini kazanması için gerekli olan T hücre ve endotel etkileşimleri arasında can alıcı rol oynamaktadır.

Derinin normal ve uygun savunma mekanizmasındaki immün cevaplar ile uygunsuz ve düzensiz immün cevaplar arasındaki dengenin, MF ve akkız inflamatuvar deri lezyonlarının patogenezinin anlaşılmasında ve tedavilerinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (3).

Yüzey analizleri ile MF olgularındaki malign T hücrelerin CLA ve CCR4 eksprese ettikleri gösterilmiş, bununla birlikte MF lezyonlarında yüksek seviyelerde CCL-17 ve CCL-22 ekspresyonu gözlenmiştir (3). Ayrıca epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından eksprese edilen ligandlar, sitokinler ve kemokinlere karşılık gelen integrin $\alpha\beta_7$ gibi yüzey molekülleri ve CXC-kemokin reseptör 3 (CXCR3) ve CXC-kemokin reseptör 4 (CXCR4) gibi diğer kemokin reseptörlerinin MF lezyonlarında deriyi infiltre eden malign T hücrelerinde eksprese edildiklerini gösteren çalışmalar mevcuttur (3,43). Farklı evrelerdeki MF olgularında kemokin reseptör ekspresyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, ileri evrelerdeki MF olgularında CXCR4 veya CXCR3 ün ekspresyon seviyelerinde azalma gözlenmesi, histolojik olarak ileri evrelerde giderek kaybolan epidermotropizmi açıklamaktadır (3).

Tüm bu bulgular MF de gözlenen malign T hücre klonunun büyük olasılıkla normal derinin immünsüvelans deposundan geliştiğini düşündürmektedir (3). İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar Pautrier mikroabseleri olarak tanımlanan malign T hücre kümelerinin Langerhans hücreleri veya immatür dendritik hücreler etrafında kümelendiğini veya bu hücreler ile temas halinde olduğunu göstermektedir. Bütün bu gözlemler epidermal Langerhans hücrelerinin MF patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu hücrelerin persistan antijenik stimülasyonun kaynağı olabileceği ve bunun sonucunda T hücrelerde aktivasyon ve klonal ekspansiyona neden olabilecekleri düşünülmektedir (3).

T hücrelerin aktivasyonu: Aktive T hücreleri, deride konaklama kapasitelerine ek olarak enfeksiyonun elimine edilmesi gibi spesifik yararlı ve etkili fonksiyonları yerine getirmek veya tersine inflamatuvar hastalığa aracılık yapmak için gerekli olan birçok sitokin ve molekülün üretilmesini başlatma yeteneğine sahiptir (3). MF olgularına ait deri biyopsilerindeki klonal hücreler ve lösemik formdaki olgulardan alınan periferik kan örnekleri üzerinde yapılan incelemeler sonucunda CD45RO, PCNA ve interlökin2 α reseptörü (CD25) gibi birçok aktivasyon markırı eksprese edilmiştir (3). Bu tip moleküllerin MF deki malign T hücrelerinin aktivasyon döneminde persistan kalmasına katkıda bulunduklarına dair kanıtlar mevcuttur (3). Her ne kadar CD4⁺ matür bellek T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan tetikleyici mekanizmalar kesin olarak bilinmese de, bu mekanizmalar düzensiz Th₂ sitokinlerinin ekspresyonuna ve sonrasında inflamatuvar hastalık ve immün disregülasyona yol açar (3,31). Th₂ sitokinleri içerisinde yer alan IL-4 salınımı IgE yapımının artışına ve Th₁ etkilerinde azalmaya neden olur. IL-5 ise eozinofiliye sebep olup özellikle eritrodermik hastalarda atopi benzeri semptomların ortaya çıkmasını sağlar. IL-10 ve “transforming growth” faktör β ise hücrel immün yanıtı inhibe ederek MF olgularında sekonder enfeksiyon ve neoplazi görülme riskini artırır. Ayrıca neoplastik T hücrelerin ürettiği fazla miktardaki çözünür IL-2 reseptörleri normal T hücre aktivasyonu için gerekli olan IL-2 ye bağlanarak, normal T hücre aktivasyonunu engellerler. Tüm bu etkileşimlerin hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (2,3,31).

Malign T hücre klonalitesi: Bugüne kadar MF/SS olgularında herhangi bir tümör süpresör gende veya onkogende tek veya spesifik bir kromozomal mutasyon

saptanmamıştır. Bununla birlikte hastalığın progresyonu ile ilgili olduğu düşünölen birçok genetik anormallik saptanmıştır. Kromozomal rearanjman çalışmaları sonucunda 1p,17p,10q ve 19. kromozomlarda delesyon, 4q, 17q ve 18. kromozomlarda artış gözlenmiştir. Erken “patch” ve plak evrelerinde tümör hücre apoptozunda bozukluğa yol açan, Fas ligasyonunda defekt veya STAT aktivasyonu saptanmıştır (3,44). Ayrıca hastalığın ileri evrelerinde p53 geni ekspresyonunda defekt, hMLH1 ve p16/p15 değışikliğı gibi tamir genlerinde hipermetilasyondan kaynaklanan mikrosatellit instabilitesine ait yayınlar mevcuttur (3).

T hücre reseptörü (TCR) için kod oluşturan genetik sekansların analizinin, MF biyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda majör ilerleme sağladığı ve aynı zamanda yararlı diagnostik bir test olduğu ileri sürölmektedir. TCR genetik konfigürasyona dair yapılan çalışmalar, yoğun infiltrasyon gösteren “patch”, plak ve tümörlerin tek bir neoplastik T hücre klonundan geliştiğı gösterilmiştir. MF in erken “patch” lezyonları nispeten az sayıda neoplastik lenfosit içerdüğinden, konvansiyonel DNA ekstraksiyon metodu ile klonaliteyi değlendirmenin çok zor olduğu belirtilmektedir. Bu durumda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), erken maköler lezyonlarda klonal lenfosit popölasyonunu saptamayı mümkün kılmaktadır. PCR ile minör klonlar dahi amplifiye edilebileceğinden, klonal popölasyonun kantitesinin belirlenmesi, bu tekniğın ikincil bir test olarak güvenle kullanımı açısından önem taşımaktadır (5,45,46).

Histopatoloji:

MF genel olarak birbiri ile ilişkili ve birbirlerini takip eden üç farklı dönemin her birinde farklı histopatolojik görünüme sahiptir. Ancak bazı olgularda sadece biyopsi materyalindeki morfolojik görünüm ile olgunun hangi klinik döneme ait olduğunu söylemek oldukça zor hatta imkansızdır. Buna sebep olarak da, MF de tarif edilen klinik evrelerin birbirleri ile iç içe olduğu ve keskin sınırlar ile ayırlamaması gösterilmektedir.

MF tanısı verebilmek, özellikle olguların “patch” dönemi ve bu dönemin de erken safhasına ait biyopsi materyallerinde oldukça zordur. Histolojik değışiklikler çok hafif olup çoğı zaman benzer klinik özellikleri gösterebilen inflamatuvar durumlardaki histopatolojik bulgular ile muazzam şekilde örtüşebilir (47).

Literatürde hastalığın erken evresine ait histopatolojik kriterleri tanımlamak amacıyla yapılmış birçok çalışma yer almaktadır. Ancak bugüne kadar bu kriterler üzerinde konsensus sağlanamamıştır (47). Bu yüzden MF erken dönem şüphesine sahip olgularda farklı lezyonlardan multipl biyopsilerin alınmasının tanısal doğruluğu arttıracağı düşünülmektedir.

MF erken dönemi oldukça geniş bir histolojik spektruma sahiptir (2). Ackermann'ın inflamatuvar deri hastalıklarının paternlerini gösterdiği algoritmik metodunda MF terimi 6 reaksiyon paterni içerisinde 23 kez geçmektedir (48). Bu dönemde en sık görülen reaksiyon paternleri süperfisyel perivasküler, süperfisyel perivasküler ve interstisyel ve likenoid infiltrasyondur (2,8). Bu lenfositik infiltrasyon genellikle neoplastik ve reaktif lenfositlerin oluşturduğu mikst bir popülasyondan meydana gelmektedir. İnfiltrasyonun yoğunluğu, belli belirsiz perivasküler dağılımdan, band tarzında infiltrasyona kadar geniş bir aralığa sahiptir. Bu infiltrasyon içerisinde az sayıda eozinofil ve plazma hücresi bulunabilir.

Dermal lenfositik infiltrasyon birbirinden farklı epidermotropizm paternleri halinde epidermis içerisine uzanım göstermektedir. MF in belirleyici histopatolojik bulgusu, intraepidermal lenfosit varlığıdır. Epidermotropizm paternleri içerisinde; birkaç lenfositin epidermisin farklı tabakalarında bazıları keratinositler ile arasında boşluk oluşturarak (halolu lenfosit) tek tek veya ikili gruplar halinde lokalize olması, bazal membranın epidermal tarafında lenfositlerin lineer tarzda dizilim göstermesi, en sık görülenleridir (11,47). MF de gözlenen lenfoid epidermotropizm dermatit formlarında rastlanılanların aksine belirgin bir epidermal veya folliküler spongiosis ile birliktelik göstermez veya bazal tabakanın vakolizasyonu ya da apoptozis gibi sitotoksikite bulguları içermez. Pautrier mikroabseleri ise nadir görülen bir epidermotropizm formu olup intraepidermal boşluklar içerisinde en az 4 atipik lenfositin kümelenmesi olarak tanımlanmaktadır. Olguların yaklaşık %4-37 sinde bulunan Pautrier mikroabselerinin varlığı MF için oldukça spesifik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (8,9,10,49).

Epidermiste ve dermiste bu bulgulara ek olarak bir takım histolojik değişiklikler gözlenebilir. Epidermis normal histolojik görünümünde olabileceği gibi, hafif psöriaziform hiperplazi veya daha nadir olarak poikilodermatöz lezyonlarda olduğu gibi atrofi gösterebilir. Yüzeyinde hiperkeratozis ve fokal parakeratotik

odaklar izlenebilir. Dermiste ise lezyonun yaşına bağlı olarak fibrozis ve kollajen bandlarda artış ile papiller dermiste genişleme gözlenmektedir. Kronik dermatitlerde de gözlenen bu non spesifik bulgunun, lezyonun kronikleşmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. “Patch” evresinin erken döneminde fibrozis belli belirsiz iken, “patch” evresinin geç dönemi ve tam gelişmiş plak evresinde ise lezyonlar kabaca fibrotik bir görünüme sahiptir. Kalınlaşmış kollajen bandlar ise sıklıkla epidermise paralel uzanım göstermektedir (5).

Sitolojik olarak malign T hücreleri küçük ve orta büyüklükte olup karakteristik olarak serebriform konturlara sahip hiperkromatik nükleuslar içerirler. Özellikle “patch” döneminde atipik lenfositlerin fark edilebilmesi bir kural olmaktan ziyade bir istisna olarak kabul edilmelidir (5). Çünkü MF in “patch” döneminin özellikle daha erken safhalarında atipik hücrelerin varlığı ve diagnostik rolü hala tartışma konusudur (14). Bu dönemde gözlenen atipiyi değerlendirmek oldukça zor ve subjektiftir (50). Buna kanıt olarak da gözlemciler arası uyumun düşük olması gösterilmektedir (50,51,52,53). Bununla birlikte neoplastik hücrelerin epidermotropizm gösterme eğilimlerinin daha fazla olması nedeniyle intraepidermal yerleşimli T lenfositlerin genellikle neoplastik olduğu dolayısıyla dermistekilere oranla daha atipik oldukları öne sürülmektedir (14,36,47,54). Ayrıca, ultrastrüktürel morfolometrik çalışmalar sonucunda MF de normal nükleer konturlara sahip malign T lenfositlerin olabileceği ve hatta inflamatuvar benign dermatozlarda da irregüler nükleer konturlara sahip matür lenfositlerin bulunabileceği gösterilmiştir (55,56). Tüm bu bulgular ve önermeler birlikte değerlendirildiğinde, MF “patch” dönem tanısında arkitektürel özelliklerin tanısal açıdan daha önemli olduğu düşünülmektedir (5,14).

Tam gelişmiş plak dönem lezyonlarında ise “patch” dönem lezyonlarında gözlenen histopatolojik bulgular daha belirgin bir hal alır. Lenfositik infiltrasyon dermoepidermal bileşke boyunca daha yoğun ve belirgin olma eğilimindedir. İnfiltrasyon band tarzındadır ve sıklıkla dermoepidermal bileşkeyi örtmez (47). Bazı olgularda dermoepidermal bileşkeyi örten bir infiltrasyon gözlenebilir. Epidermiste genellikle daha belirgin atipik lenfositlerin oluşturduğu abondan epidermotropizm gözlenir. İntraepidermal lenfositler etrafında gözlenen perinükleer halolar daha belirgin olma eğilimindedir. Pautrier mikroabsesi ise olguların yaklaşık %17-37,5

inde mevcuttur (57). Epidermis yüzeyinde yüzey boyunca devamlılık gösteren, belirgin hiperkeratozis ve fokal parakeratozis izlenmekte olup epitel genellikle akantotik ve psöriaziform bir görünüme sahiptir (57). Ancak bazı plak dönem lezyonlarda epidermis normal veya atrofik görünüm sergileyebilir (47).

Dermisteki lenfositik infiltrasyon tümör evresinde olduğu gibi retiküler dermise doğru genişleyebilir. “Patch” dönem lezyonlarının tersine bu dönemdeki olguların büyük kısmında dermiste neoplastik T hücrelerin sayıca artmasına bağlı olarak serebriform hiperkromatik nükleuslu hücreler daha belirgin olarak izlenirler (47). Sitolojik olarak kural olmamakla birlikte plak dönem lezyonlarda “patch” dönem lezyonlara göre atipik lenfositlerin daha belirgin olarak izlenmesi, ileri evre lezyonlarda sitolojik bulguların tanısal açıdan değer kazandığını göstermektedir. İnfiltrasyon “patch” dönemde olduğu gibi mikst bir popülasyona sahip olup non neoplastik T hücreleri ve az sayıda eozinofil ile plazma hücrelerinden meydana gelmektedir (47). Plak dönem lezyonlarda, lezyonun yaşı ve kronisitesine bağlı olarak belirgin fibrozis gözlenebilir (47).

Tümör evresine ait lezyonlarda ise MF tanısında kullanılan histopatolojik bulguların birçoğu kaybolmaktadır. Bu lezyonlarda tüm dermisi dolduran ve subkutan yağ dokuya uzanım gösteren diffüz veya düzensiz sınırlara sahip tabakalar halinde yoğun neoplastik hücre infiltrasyonu izlenir. Neoplastik hücreler bu dönemde epidermise olan affinitelerini kaybettiklerinden epidermotropizm olguların çoğunda izlenmez. Neoplastik infiltrasyon monomorfik bir görünüme sahip olup hücreler erken dönemde gözlenenlerin aksine, veziküler nükleuslu, bir veya birden fazla sayıda belirgin nükleole sahip oldukça iri atipik hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz siktir ve atipik mitoz görülebilir. MF için tarif edilen hiperkromatik serebriform nükleuslu hücreler bu dönemde oldukça nadir gözlenir. Bu bulgular ile olgunun lenfoma olduğu aşıkarak olmakla birlikte, sadece histopatolojik değerlendirme ile MF tümör evresi tanısı verebilmek imkansızdır. Klinikopatolojik korelasyon sağlanmadığı sürece bu lezyonların histopatolojik olarak özellikle primer büyük hücreli CD30⁺ T hücreli lenfomalar başta olmak üzere diğer kutanöz lenfomalardan ayırımı mümkün değildir.

İmmünohistokimya:

Klasik tip MF CD45Ro⁺, CD4⁺, CD8⁻ yardımcı/bellek T hücre immünofenotipine sahip hücrelerin malign proliferasyonu ile karakterizedir (2,4,34,35,39). Nadiren immünofenotipik olarak CD45Ro⁺, CD4⁻, CD8⁺ neoplastik süpresör/sitotoksik T hücrelerinden oluşan MF olguları mevcuttur (4,34,36,39,58). Bu olguların geçmişte klasik tip MF e göre daha agresiv seyirli oldukları öne sürülmüştür (2,58) Ancak son yıllarda CD4⁺ MF olguları ile aynı klinik davranış ve prognoza sahip oldukları gösterilmekte, dolayısıyla bu olguların ayrı ayrı değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmektedir (4,34).

MF olguları özellikle erken evrelerde diğer tip lenfomaların aksine CD2, CD3, CD5 gibi pan T yüzey antijenlerini eksprese etme özelliklerini korurlar (39). Ancak hastalık tümör evresine doğru ilerledikçe veya lenf nodu tutulumu gerçekleşmişse sıklıkla pan T hücre antijenlerinin parsiyel veya komplet kaybı gözlenir (4,39). Ayrıca MF olgularının %10 unda sadece epidermisi infiltre eden lenfositlerde pan T hücre antijenlerinin kaybı söz konusudur. Buna karşılık benign inflamatuvar deri lezyonlarında intraepidermal T hücre antijen kaybının olmadığı gösterilmesi immünohistokimyasal pan T hücre antijen ekspresyonunun (bu bulguların ileride yapılacak seriler ile doğrulanması halinde) ayırıcı tanıda yararlı olabileceği düşünülmektedir (39).

Tümör hücrelerinde sınırlı intrasellüler antijen (TIA-1) ve granzim B (GrB) gibi immüno-survelans ve antitümöral cevapta rol oynayan sitotoksik markırların ise erken dönem MF olgularının sırasıyla %35 ve %10 unda eksprese edildikleri gösterilmiştir (59). Ayrıca bu çalışmada hastalık ilerledikçe TIA-1 ve GrB nin ekspresyonlarında artış gözlenmiştir (59). Bununla birlikte blastik transformasyon gösteren MF olgularında da bu sitotoksik markırların ekspresyonlarında artış dikkati çekmektedir (59). Bu bulgular eşliğinde sitotoksik markırları eksprese eden erken dönem MF olgularının, eksprese etmeyenlere göre prognozlarının ve klinik davranışlarının daha agresiv olabileceği iddia edilmesine rağmen, bu iki grup arasında prognoz ve klinik davranış açısından bir farklılık saptanmamıştır (59).

CD7 ise normal matür T lenfositlerde eksprese edilen bir yüzey glikoproteinidir. CD7 delesyonunun immünohistokimyasal olarak MF tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek T hücre delesyon markırı olduğu öne

sürülmektedir (16,19,24,35). Literatürde duyarlılık oranları %42-88 arasında, özgüllük oranları %25-98 arasında değişmektedir (19,24,35,60). Diğer taraftan bazı yazarlar birçok lenfomadan farklı olarak MF erken dönem tanısını desteklemek ve kuvvetlendirmek amacıyla kullanılan immünohistokimyasal markırların yararsız olduğunu öne sürmektedirler (35). Bazı çalışmalarda parsiyel CD7 kaybının benign inflamatuvar dermatozlarda gösterilmesi bu görüşü destekleyen en önemli kanıttır (28,35,55,61).

Evreleme ve Prognoz:

MF için günümüzde yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sistemi ilk olarak 1979 yılında “MF Cooperative Group” tarafından önerilen bir sistemdir (2,3,4,35,39). Bu sistem deri, lenf nodu, viseral organlar ve periferik kan olmak üzere 4 farklı kategori içermektedir (4,39).

Tablo 1 MİKOZİS FUNGOİDES TNMB EVRELEME SİSTEMİ (4)

DERİ

T₀= Klinik ve/veya histolojik olarak şüpheli lezyonlar

T₁= Tüm vücut yüzeyinin %10 undan fazlasını kaplayan sınırlı “patch” ve plaklar

T₂= Tüm vücut yüzeyinin %10 undan fazlasını kaplayan generalize “patch” ve plaklar

T₃= Bir veya birden fazla kutanöz tümör varlığı

T₄= Generalize eritroderma

LENF NODU

N₀= Histolojik olarak negatif, klinik açıdan anormal lenf nodu Ø

N₁= Klinik açıdan anormal lenf nodu var

- N₁₀= Histolojik olarak değerlendirilmeyen
- N_{1N}= Histolojik olarak negatif
- N_{1R}= Histolojik olarak reaktif
- N_{1D}= Dermatopatik lenfadenopati

N₂= Klinik olarak anormal lenf nodu Ø, histolojisi pozitif

N₃= Klinik olarak anormal lenf nodu pozitif, histolojisi pozitif

VİSERAL ORGANLAR

M₀= Viseral organ tutulumu Ø

M₁= Viseral organ tutulumu pozitif

PERİFERİK KAN

B₀= Periferik kanda < %5 atipik hücre varlığı

B₁= Periferik kanda > %5 atipik hücre varlığı

Evreleme

IA: T₁ N₀ M₀

IB: T₂ N₀ M₀

IIA: T₁₋₂ N₁ M₀

IIB: T₃ N₀₋₁ M₀

IIIA: T₄ N₀ M₀

IIIB: T₄ N₁ M₀

IVA: T₁₋₄ N₂₋₃ M₀

IVB: T₁₋₄ N₀₋₃ M₁

Periferik kanda atipik hücrelerin oranı bu sisteminde ayrı bir kategori olarak yer almasına rağmen evrelemede etkisi olmadığından pratikte kullanılmamaktadır (2). Bununla birlikte periferik kan tutulumunu değerlendirmede kullanılan yöntemlerin ilerlemesi nedeniyle 2002 yılında Uluslararası Kutanöz Lenfoma Grubu bu kategoriyi modifiye etmiştir (3). Buna göre periferik kan tutulumu 3 subgruba ayrılmaktadır:

- B₀= Klinik açıdan önemsiz kan tutulumu
- B₁= Klinik açıdan önemli kan tutulumu, (< 1,0K/µl Sezary hücresi varlığı)
- B₂= a) Klinik açıdan önemli lösemik infiltrasyon saptanması, (Sezary hücreleri ≥1,K/µl)
b) CD4/CD8 > 10 ile birlikte, CD4⁺ CD7⁻ T hücre popülasyonu >%40 veya CD4⁺ CD26⁻ T popülasyonu > %30 olması,
c) Mononükleer genetik kanıtlara göre tek bir T hücre klonunda gelişen lenfositosis varlığı veya
d) Kromozomal olarak anormal T hücre klonuna ait bulguların varlığı.

MF li olguların prognozu hastalığın evresi, deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığı ile ekstrakutanöz hastalığın varlığına bağlıdır (34,41). Sınırlı “patch”- plak evreli MF olguları yaş, cinsiyet ve ırk ile uyumlu kontrol popülasyonları ile karşılaştırıldıklarında, yaşam sürelerinin aynı oldukları gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 10 yıllık hastalığa spesifik sınırlı “patch”- plak evresinde (vücut yüzeyinin %10 undan azını kaplayan lezyonlar, [T₁]) olan olgular için %97-98, generalize “patch”- plak evresindeki (vücut yüzeyinin %10 undan fazlasını kaplayan lezyonlar, [T₂]) olgular için %83, tümör evresinde olan olgular için %42, histolojik olarak lenf nodu tutulumu gösterilen olgular için %20 olarak bildirilmektedir (34,41).

Deri tutulumlarına göre MF olgularının %20-50 sinin T₁, %25-35 inin T₂, %15-25 inin T₃ ve %10-20 sinin T₄ olarak dağılım gösterdiği bildirilmektedir (2). Ekstrakutanöz yayılım, ileri evre MF bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte otopsi serilerinde viseral tutulumu ait klinik bulguları olmayan olguların büyük kısmında ekstakutanöz yayılım saptanmıştır (2).

Sausville ve ark.ları deri, lenf nodu, periferik kan ve viseral bölgelerin histopatolojik değerlendirmesine dayanarak TNM sisteminde modifikasyon önermişler ve çalışmalar sonucunda 3 farklı prognostik grup tanımlamışlardır. Buna göre plak döneminde sınırlı deri lezyonu olan, viseral nodal tutulumu olmayan ve periferik kan yaymaları negatif olan olgular iyi risk grubu, pozitif viseral ve nodal tutulumu olan olgular kötü risk grubu, geriye kalanlar ise intermediate risk grubu olarak belirlenmiştir. İyi risk grubunun ortalama yaşam süresi 12 yıl, intermediate risk grubunun ortalama yaşam süresi 5 yıl, kötü risk grubunun ortalama yaşam süresi 2,5 yıl olarak hesaplanmaktadır (2). Bu çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda viseral organ tutulumu ve ileri evre deri lezyonlarının (T_3 ve T_4) en önemli bağımsız prognostik faktörler oldukları gösterilmiştir (2).

Lenf nodunun histolojik olarak sınıflandırılmasının da yaşam süresi üzerinde önemli belirleyici faktör olduğu iddia edilmektedir (2). Fuks ve ark.ları, lenf nodu biyopsileri dermatopatik lenfadenopati olarak raporlanan olgular da dahil olmak üzere, klinikte palpabl lenf nodu bulunan olguların prognozlarının, lenfadenopatisi bulunmayanlara göre daha kötü olduğunu göstermişlerdir (2). Lenf nodu tutulumunun histopatolojik paternlerinin prediktif değerleri üzerine birçok çalışma mevcuttur. Sausville ve arkadaşları parakortikal zonda atipik hücrelerin varlığına ve lenf nodu arkitektürünün değerlendirilmesine dayanan lenf nodu tutulumuna ait bir gradeleme sistemi önermişler ve bu sistemin deri tutulumunun yaygınlığı, periferik kan ve organ tutulumu dolayısıyla yaşam süresi ile korele olduklarını göstermişlerdir (2).

Evreleme dışında ayrıca prognozu etkileyen birçok faktör öne sürülmektedir. sIL2 reseptör seviyelerindeki artışın MF in klinik seyrindeki aktivasyon ile korele olması, sIL2 seviyelerindeki artışın kötü prognozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca tümör süpressör gen olan p53 ün mutant formunun ekspresyonunun yüksek gradeli kutanöz T hücreli lenfomalarda, düşük gradeli kutanöz T hücreli lenfomalara göre daha fazla olması nedeniyle, p53 ün prognostik faktör olabileceği öne sürülmektedir (2). Bununla birlikte, biyopsi materyallerinde yüksek miktarlarda $CD8^+$ matür T hücrelerin gösterildiği olguların daha uzun yaşam süresine sahip olduklarının saptanması, bu hücrelerin antitümör etkilerinin bulunduğunu düşündürmüştür. Ayrıca transforme MF olgularının ortalama yaşam

sürelerinin non transforme MF olgularına göre düşük olması, büyük T hücreli lenfomaya transformasyonun bir diğer kötü prognostik faktör olduğunu göstermektedir (40). Bununla birlikte ileri yaş ve erkek cinsiyet, folliküler müsinozis olması, artmış LDH seviyeleri, periferik kanda Sezary hücre sayısının $4000/\text{mm}^3$ den fazla olması veya büyük Sezary hücresi varlığı ile komplet remisyonunun olmamasının kötü prognostik faktörler olduğu öne sürülmektedir (35). Bazı yazarlar tarafından CD30' liğinin kötü prognostik faktör olduğu iddia edilmesine rağmen (35), bu antijenin ekspresyonunun herhangi bir prognostik öneminin olmadığı düşünülmektedir (4).

MF li olgularda ölüm genellikle hastalıktan bağımsız nedenlerle olmaktadır (4). Bunun nedeni olarak, MF in genellikle yaşlı hastalarda gözlenmesi ve yavaş seyre sahip olması gösterilmektedir (4). Hastalığa bağlı ölüm, olguların %15-20 sinde genellikle hastalığın sistemik yayılımına ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak gerçekleşir (4,32,34).

MF Varyantları ve Subtipleri

Literatürde klasik (Alibert-Bazin) tip MF dışında birçok klinik ve/veya histolojik MF varyantı tanımlanmıştır (4). Büllöz MF, hipo-hiperpigmente MF gibi birçok klinik varyant, klasik tip MF ile benzer klinik davranışa sahip oldukları için WHO/EORTC tarafından ayrı başlıklar altında sınıflandırılmamışlardır. Buna karşın follikülotropik MF, pagetoid retikülozis ve granülomatöz gevşek deri sendromu, farklı klinikopatolojik özellikler içerdiğinden 2005 WHO/EORTC sınıflandırmasında ayrı başlıklar altında değerlendirilmektedir.

Folikülotropik MF: MF in bu varyantı follikulotropik infiltrat ve bazen eşlik eden epidermis tutulumu ile karakterizedir. Lezyonlar özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşim göstermektedirler. Çoğu olguda kıl folliküllerinde müsinoz dejenerasyon gözlenmektedir ve bu olgular geleneksel olarak müsinoz dejenerasyonun eşlik ettiği MF olarak adlandırılmaktadır. Folliküler müsinozisin olmadığı benzer olgular ise follikülotropik veya pilotropik MF olarak adlandırılmışlardır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar sonucunda folliküler müsinozisin eşlik ettiği ve eşlik etmediği follikülotropik MF olguları arasında klinik prezentasyon ve klinik davranış açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (29,34).

Özellikle kıl folliküllerine yerleşim gösteren bu varyantın eşlik eden müsin olsun olmasın folliküler MF veya follikülotropik MF olarak adlandırılması gerektiği öne sürülmektedir (29,34).

Biyolojik açıdan bakıldığında ise folliküler MF olgularının en belirgin özelliği, neoplastik infiltrasyonun derin folliküler ve perifolliküler lokalizasyon göstermesi nedeniyle, deriyi hedef alan tedavilerin daha az faydalı olmasıdır (29,34).

Follikülotropik MF genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olup nadiren çocuklar ve adolosanda da bildirilmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (29,34). Klinik olarak tercih ettiği lokalizasyona göre en sık baş ve boyun bölgesinde belirgin olmak üzere gruplar oluşturan folliküler papüller, akneiform lezyonlar, indüre plaklar ve nadiren tümörler olarak ortaya çıkarlar. Deri lezyonları sıklıkla alopesi ile birliktedir. Özellikle kaşlarda yerleşim gösteren infiltrate plaklar ve alopesi en sık rastlanan ve en karakteristik bulgularıdır. Klasik MF in tersine, lezyonlar oldukça pruritiktir ve bu semptomun iyi prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. Olgularda sıklıkla sekonder enfeksiyon gözlenmektedir.

Karakteristik olarak değişik derecelerde folliküler epiteli infiltrate eden, küçük veya orta boyutlu bazıları iri, serebriform nükleuslu hiperkromatik hücrelerin özellikle perivasküler ve periadneksiyel alanlarda lokalize dermal infiltrasyonu ile kendini gösterir. Bu olgularda follikülotropizm, epidermotropizmin yerini aldığından çok seyrek epidermotropizm izlenir. Olguların büyük kısmında folliküler epitelde “alcian blue” ile boyanan müsinöz dejenerasyon gözlenir. İnfiltrasyonda sıklıkla belirgin eozinofil ve plazma hücresi mevcuttur. Olguların bir kısmında belirgin folliküler epitel infiltrasyonu yanında ekrin glandlarda da tutulum gözlenebilir. Alopesinin eşlik ettiği belirgin ekrin gland tutulumu siringotropik MF olarak adlandırılmaktadır (34).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda 5 yıllık hastalığa spesifik sürvinin yaklaşık %70-80 olduğu bildirilmektedir. Bu olgular klasik tümör evresindeki MF ile benzer prognoza sahip olup plak dönemindeki MF e göre daha kötü prognoza sahiptirler.

Pagetoid Retikülozis: MF in varyantlarından biri olan pagetoid retikülozis neoplastik T hücrelerin intraepidermal proliferasyonu ile oluşan lokalize “patch” ve plakların varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Pagetoid retikülozis teriminin sadece lokalize tip (Woringer-Kolopp tip) için kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (34).

Generalize tip (Ketrone Goodman tip) ise günümüzde büyük olasılıkla agresif epidermotropik CD8⁺ kutanöz T hücreli lenfoma, kutanöz gamma/delta pozitif T hücreli lenfoma veya MF tümör evresi gibi klasifiye edilebilir.

Lezyonlar genellikle ekstremitelerde lokalize, yavaş progresyon gösteren soliter, psöriaziform veya hiperkeratotik “patch” veya plaklar halinde ortaya çıkarlar. Klasik MF in tersine bugüne kadar pagetoid retikülozisin ekstrakutanöz yayılım gösterdiği veya hastalığa bağlı ölümlere neden olduğu bildirilmemiştir.

Bu lezyonlar histolojik olarak hiperplastik epidermis ile birlikte tek tek veya yuvalar halinde yerleşim gösteren artmış atipik pagetoid hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedirler. Bu atipik hücreler normal lenfositlerden daha irice, bazıları hiperkromatik ve serebriform nükleuslu, abondan vakuolize sitoplazmalı olurlar. Üst dermiste lenfosit ve histiyositlerden oluşan mikst bir infiltrasyon gözlenebilir. Fakat neoplastik hücreler bu infiltrasyon içerisinde yer almaz. Neoplastik T hücreleri hem CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ hem de CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺ olabilir. Aynı zamanda bu hücreler sıklıkla CD30 eksprese eder.

Granulomatöz gevşek deri sendromu (“granulomatous slack skin”):

Granulomatöz gevşek deri sendromu MF in oldukça nadir görülen bir subtipi olup monoklonal T hücrelerin granulomatöz proliferasyonu ile meydana gelir (34). Klinik olarak elastisite kaybına bağlı, katlantılı gevşek deri lezyonları ile kendini gösterir.

Özellikle aksilla ve inguinal bölgede yerleşimli düzgün sınırlı, sarkmış gevşek deri ile karakterizedir. Olguların büyük kısmı yavaş bir klinik seyre sahiptir. Bildirilen olguların yaklaşık 1/3 ü Hodgkin lenfoma ile birliktelik göstermektedir (34). Ayrıca bu lezyonlar klasik MF e eşlik edebilirler.

Tam gelişmiş lezyonlarda hafif çentikli, serebriform nükleuslu atipik T lenfositleri içeren yoğun granulomatöz dermal infiltrasyonlar gözlenir. Bu infiltrasyon içerisinde makrofajlar, multinükleer dev hücreler ve elastik liflerde destrüksiyon gözlenmektedir. Epidermis ve follikül epiteli sıklıkla infiltredir. Atipik T hücreleri CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ immünofenotipe sahiptirler.

Ayırıcı tanı:

MF in ayırıcı tanısında yer alan bir çok benign ve malign lezyon, hastalığın gösterdiği evrelere göre dağılım gösterir. MF in ayırıcı tanısında karşılaşılan en önemli sorun özellikle “patch” döneminde gözlenen klinik ve histopatolojik özelliklerin birçok benign dermatoz tarafından taklit edilebilmesidir (13,14,39,62,63,64,65). Bununla ilişkili bir diğer sorun ise bugüne kadar MF erken dönemine ait üzerinde konsensus sağlanmış ve standardize edilmiş histopatolojik kriterlerin yokluğudur (9,39). Aynı zamanda non neoplastik inflamatuvar hücrelerin varlığı ve MF in birden fazla reaksiyon paterni gösterebilmesi nedeniyle ortaya çıkan birçok farklı klinikopatolojik varyant ayırıcı tanıyı zorlaştıran bir diğer faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (64,66,67). Dolayısıyla MF şüphesi taşıyan olgularda tanısal doğruluğu arttırmak amacıyla farklı lezyonlardan aynı anda ve farklı zamanlarda multipl biyopsi alınması önerilmektedir (3,5,31,35,54,62)

MF “patch” dönemini taklit eden asıl lezyonlar mikroskopik olarak spongiotik ve/veya likenoid ile psöriaziform paternlere sahip inflamatuvar deri lezyonlarıdır (5,50). Spongiotik ve/veya psöriaziform spongiotik dermatitler papiller dermal lenfositik infiltrasyon ve belirgin spongiyozisin eşlik ettiği epidermal lenfositlerin varlığı ile MF in “patch” dönemini taklit eder (5). MF de gözlenen lenfoid epidermotropizm ise genellikle dermatit formlarında rastlanılanların aksine belirgin bir epidermal veya folliküler spongiyozis içermez ve bazal tabakanın vakuolizasyonu veya apoptozis gibi diğer sitotoksik bulgularını göstermez (36). Ayrıca spongiotik dermatitlerde intraepidermal lenfositlerin olmadığı alanlarda da spongiyozis gözlenebilir (5). Spongiotik dermatitlerde görülen intraepidermal mononükleer hücre grupları Pautrier mikroabselerini taklit edebilir (5). Bu tip vezikülasyonlar içerisinde genellikle lenfosit, makrofaj, dejenere keratinositler ve Langerhans hücrelerinden oluşan heterojen bir popülasyon izlenir. MF e spesifik Pautrier mikroabselerinde ise çoğunluğu katlantılı nükleuslu, atipik lenfositlerin oluşturduğu homojen bir popülasyon izlenir (5). Spongiotik dermatitler içerisinde alerjik kontakt dermatit, ilaç erüpsiyonları, kronik non spesifik egzema, atopik dermatitler, fotodermatitler (62,68), psöriaziform dermatitler içerisinde de psöriazis önemli yer tutar (35,62,63).

MF ayırıcı tanısında yer alan bir diğer inflamatuvar dermatoz grubu ise interfaz likenoid tip dermatitlerdir (5,69). Bunlar içerisinde öne çıkan lezyonlar liken planus ve likenoid ilaç erupsiyonudur (5,69). Geçmişte önceki biyopsileri likenoid dermatitis olarak raporlanmış bir çok MF olgusu bildirilmiştir (69). Likenoid paternin var olduğu lezyonlarda bazal tabakada lenfositlerin dizilimi, nükleer atipi ve sıklıkla dermiste eozinofil ve plazma hücrelerinin var olduğu mikst infiltrasyon, MF yönünde yardımcı olabilecek ipuçları olarak gösterilmektedir (69). Shapiro ve Pinto'nun yaptıkları 222 MF tanısı almış biyopsi materyaline ait çalışmada likenoid patern gösteren MF olgularında genellikle infiltrasyonun dermoepidermal bileşkeyi örtmediği ve vakuoler dejenerasyonun gözlenmediği belirtilmektedir (14). Ancak aynı çalışmada az sayıda da olsa vakuoler dejenerasyonun gözlendiği interfaz likenoid paterne sahip MF olgularının olduğu gösterilmiştir (14). Bununla birlikte fokal parakeratozis ve/veya lamellar ortokeratozisin, liken planusta gözlenen kompakt ortokeratozise göre MF olgularında daha belirgin olduğu bildirilmekte, ayrıca hipergranülozisin izlenmemesinin MF yönünde ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği belirtilmektedir (14). Ancak bazal tabakanın sitotoksik etkilere maruz kalarak hasarlanması sonucu oluşan tüm bu bulgular, likenoid değişiklikler gösteren MF olgularında ortaya çıkabilmektedir (69). Likenoid ilaç erupsiyonu ise ayırıcı tanıda yer alan diğer bir antite olup histopatolojik olarak MF olgularından ayırımı oldukça zor olabilir. Guitart ve arkadaşları likenoid ilaç erupsiyonu ile birliktelik gösteren veya birbiri üzerine oturan lezyonlara sahip MF olguları bildirmişlerdir (69). Dolayısıyla histopatolojik ayırıcı tanının yanı sıra klinikopatolojik korelasyonun ve özellikle ilaç kullanımının sorgulanması bu lezyonların ayırımında önem kazanmaktadır (69). Epidermotropik T hücre infiltrasyonunun başlama süresi ile immüendisregülasyona ve morfolojik, immüfenotipik hatta genotipik olarak MF den ayırımı çok zor olabilecek erupsiyonlara neden olan ilaç alımı arasında ilişki kurabilmek için dikkatli bir klinik hikaye alınması mutlaka gerekmektedir (36). Soliter liken planus veya liken planus benzeri keratozis olarak da adlandırılan benign likenoid keratozislerin de (BLK) MF i taklit eden histopatolojik özellikler gösterebileceği bildirilmektedir (68). Ancak klasik tip BLK lerde gözlenen histopatolojik özellikler içerisinde, nekrotik keratinositler, “wedge shape” hipergranülozis, sivri uçlu reteler ve lezyon kenarında gözlenen seboreik keratozis

veya solar lentigo alanlarının varlığı MF ayrımında yardımcı olabilir (68). Soliter lezyonlar halinde prezente olmuş MF olgularının bildirilmesi tanıda bu antitenin de göz önüne alınmasını gerektirmektedir (5,68). Bununla birlikte soliter MF lezyonlarının klinik ve laboratuvar olarak klasik MF e ait bulguları göstermediği ve biyolojik davranışlarının benzer olmadığı gösterilmesi bu lezyonların BLK nin varyantı olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (68).

MF in “patch” ve plak dönemi ile en çok karışan lezyonlar içerisinde persistan pigmente purpurik dermatitler (PPPD) ve pitriazis likenoides (PL) önemli yer tutar (66,67,68). Literatürde PPPD ile MF in birbirleri ile ilişkili olduğuna dair şüpheler uyandıran birçok çalışmanın varlığından söz edilmektedir (66). PPPD ekstrasvaze eritrositler, hemosiderin depozitleri ve lenfositlerin venüller etrafında birikimi ile karakterize, klinik olarak kırmızı, sarı kahverenkli “patch” lerin izlendiği bir grup inflamatuvar dermatozdan oluşur (66). PPPD lezyonlarının, histolojik olarak psöriaziform likenoid veya spongiotik psöriaziform likenoid patern ile karşımıza çıkabileceği ve hafif spongiozisin eşlik ettiği intraepidermal lenfositlerin varlığı, bazal tabakada lenfosit dizilimi, papiller dermiste fibrozis gibi MF “patch” ve plak dönemi tanısında kullanılan birçok histolojik özelliği gösterebileceği bildirilmektedir (66). Bu lezyonların ayrımında derin papiller dermiste siderofaj, papiller dermiste ödem ve çok sayıda dermal ve intraepidermal ekstrasvaze eritrosit varlığı, PPPD lehine dikkat edilmesi gereken histolojik özelliklerdir (5,66). Lenfositlerdeki sitolojik atipinin MF lehine ayırıcı tanıda yer aldığı öne sürülmesine rağmen (5,48) birçok MF “patch” dönem lezyonlarında bu bulgunun belirgin olmaması veya gözlenmemesi nedeniyle ayırıcı tanıda çok kullanışlı olmadığı belirtilmektedir (66). Ayrıca dermoepidermal bileşkeyi örten lenfositik infiltrasyon, eozinofil varlığı ve granümatöz odakların MF lehine ayırıcı tanıda yardımcı olabileceği belirtilmesine rağmen (48), bu bulguların, MF “patch” dönemi lezyonlarının birçoğunda izlenmediği bildirilmektedir (66). Pitriazis likenoides (PL) ise klinik olarak spontan regresyon gösteren papüllerin rekürrensleri ile karakterize, histolojik olarak sıklıkla nekrotik keratinositlerin izlendiği interfaz dermatit özellikleri gösteren idiopatik dermatozlardan biridir (67). Klinik olarak akut (PLEVA) ve kronik (PLC) olmak üzere 2 formu vardır (5,36,67). PL in tüm lezyonları dermoepidermal bileşkeyi örten süperfisyel perivasküler lenfositik infiltrasyon ile karakterize olup akut formunda

infiltrasyon daha yoğun olarak izlenmekte ve kama şeklinde olup derin dermise doğru incelmeye göstermektedir. MF in aksine, genellikle intersellüler ve ekstrasellüler ödemden fokal veya yaygın nekrozis sonucu oluşan vezikül, püstül ve ülserlere kadar değişen derecelerde epidermal destrüksiyon ile karakterizedir (67). Ekstravaze eritrositler sıktır. Kronik formunda ise yüzeyde parakeratotik pullanma, birkaç ekstravaze eritrosit ve nekrotik keratinosit ile, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve daha hafif lenfositik infiltrasyon izlenmektedir (67). Klinik olarak özellikle genç yaşta ortaya çıkan PL de gözlenen purpurik papüller ile prezente olabilen MF olgularının bildirilmesi ayırıcı tanıda histolojik değerlendirmenin MF şüphesi açısından daha dikkatli yapılmasını gerektirmektedir (67). Bununla birlikte literatürde, bazı yazarlar tarafından erken dönem MF in bir formu veya başlangıcı olarak kabul edilen büyük plak parapsöriazis (70) ile birliktelik gösteren PL benzeri lezyonların varlığı (2,67), PL tanısı almış ve uzun dönem takiplerinde MF e progrese olmuş olguların bildirilmesi ve PLEVA lı olgularda monoklonal T hücre reseptör gen rearanjmanının saptanması (64,67), bu lezyonların MF ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (67).

Ayrıca literatürde MF i taklit eden liken sklerozus (64), kronik kutanöz lupus eritomatozus (71), epidermotropik B hücreli lenfoma (72) gibi, hem benign hem de malign birçok hastalık tarif edilmektedir. Bunun yanı sıra MF de, farklı klinikopatolojik varyasyonlarının varlığı nedeniyle, granüloma annulare ve inflamatuvar morfea (73), akantozis nigrikans, eritema multiforme gibi birçok deri hastalığını taklit edebilmektedir (63). Bu duruma sebep olarak da, CD4⁺ T hücrelerin tanımlanmamış farklı subtiplerinin olma olasılığı, hastalığa karşı gelişen konak cevabının birbirlerinden farklı olması (63) ve birçok inflamatuvar deri hastalığının gelişiminde MF ile benzer veya ortak patolojik mekanizmaya sahip olması (71) öne sürülmektedir.

İnflamatuvar deri hastalıkları dışında, MF i taklit eden, MF e eşlik eden veya birlikte gözlenen atipik lenfoid proliferasyonlar ve anormal immün yanıtlara bağlı gelişen bir grup hastalık da MF ayırıcı tanısında yer almaktadır (2). Bu lezyonlar kendi aralarında; benign olanlar (aktinik retiküloid, Jessner'in lenfositik infiltrasyonu, kutanöz psödo T hücreli lenfoma), malignleşme potansiyeline sahip olanlar (büyük plak parapsöriazis) ve malign olanlar (CD30⁺ primer kutanöz

lenfoproliferatif hastalıklar) olmak üzere 3 subgruba ayrılırlar (2). Aktinik retikülöid, benign seyirli, kronik bir fotosensitif dermatit olup genellikle eritroderma tablosu ile prezente olur (2). Bazı klinik ve histolojik bulguları MF i taklit edebilir (2). Lenfoid infiltrat sıklıkla mikst bir popülasyondan oluşmaktadır ve genellikle CD8⁺ T hücre predominansı mevcuttur (2). Jessner'in lenfositik infiltrasyonunda ise genellikle papüler, nodüler veya plak benzeri lezyonlar olup soliterdir ve klinik olarak MF tümör evresini taklit edebilir. Kutanöz psödolenfomalar, klinik ve histolojik olarak genellikle B hücreli lenfomaları daha az olarak da T hücreli lenfomaları taklit eden benign lenfositik infiltrasyonlardır (2). Yirmi olguluk bir seride lezyonların genellikle soliter oldukları ve histolojik olarak epidermotropizm ve Pautrier mikroabselerinin izlenmediği, serebriform nükleuslu lenfositlerden oluşan subepidermal band tarzında infiltrasyon veya histiyositik komponentin belirgin olduğu nodüler veya diffüz mikst dermal infiltrasyon olmak üzere iki farklı paterne sahip oldukları gözlenmiştir (2). Lezyonlar genellikle spontan regresyon gösterir (2). İmmünohistokimyasal olarak CD2, CD3, CD4 ve CD5 genellikle pozitifdir. Bu olguların T hücre reseptör gen rearanjmanı ile monoklonalite gösterebilecekleri bildirilmektedir. Ayırıcı tanıda hem klinik hem de patolojik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (2).

Parapsörazis ise klinik olarak psöriazis ve seboreik egzemaya benzeyen yavaş seyirli, konvansiyonel tedavi yöntemlerine cevap vermeyen bir grup hastalıktan oluşmaktadır (74). Küçük plak parapsöriazis (SPP) genellikle gövdede yerleşimli, oval veya yuvarlak "patch" veya plaklar halinde prezente olur (67,74). Lezyonların çapı genellikle 5cm den küçüktür (67,74). Histolojik olarak, genellikle epidermotropizm ve Pautrier mikroabselerinin izlenmediği bu lezyonlarda hafif spongioz ve ekzositoz ile birlikte, dermal ödem ve süperfisyal interstisyel infiltrasyon izlenmektedir (67). SSP nin dominant T hücre klonu içerebildiğini gösteren yayınların varlığına rağmen, genel olarak kabul edilen görüş bu lezyonların hiçbir zaman MF e progresyon göstermediğidir (67,74). Büyük plak parapsöriazis ise büyük, atrofik, eritematöz "patch" ve plaklar halinde, genellikle gövdede lokalize olan lezyonlardır (2,67,74). Lezyon çapı sıklıkla 5cm den büyüktür (2,67,74). Histolojik olarak tek hücre epidermotropizminin izlenebildiği normal görünümlü lenfositlerin üst dermiste lokalizasyonu ile karakterize lezyonlardır (74). Klinik ve

histolojik özellikleri açısından bu lezyonların özellikle MF erken döneminden ayırımı çok zor ve hatta imkansızdır (67,74). Bu lezyonların yaklaşık olarak %10'unun 10 yıllık periyod içerisinde MF'e progrese olduğu gösterilmiştir (2). İmmünohistokimya ve PCR ile T hücre reseptör gen rearanjmanı gibi yardımcı tanısal yöntemlerin MF erken dönemi ile ayırımında kullanışlı olmadığı bildirilmiştir (2,74). Birçok araştırmacı büyük plak parapsöriazisin aslında MF erken dönemi olduğuna inanmaktadır (2,67). Bu bilgiler eşliğinde ayırıcı tanı yapabilmek için klinik tabloyu bilmek oldukça önemlidir (74).

Lenfomatoid papülozis (LyP), kronik, tekrarlayan, 3-4 hafta içerisinde kendi kendine geride skar dokusu bırakarak iyileşme gösteren papülonekrotik veya papülonodüler deri lezyonları ile kendini gösterir. Histolojik olarak CD30⁺ malign lenfoma görünümüne sahiptir (2,34,74). LyP WHO-EORTC kalsifikasyonunda primer CD30⁺ lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde yer almaktadır (34). Bu lezyonlar büyük olasılıkla hastalığın evresinden kaynaklanan farklı ve birbiri üzerine oturabilen histolojik özelliklere sahip olmakla birlikte 3 farklı histolojik subtip tanımlanmaktadır (2,34,74). LyP tip A da histolojik olarak seyrek yada küçük yuvalanmalar oluşturan, bazıları multinükleer, büyük Reed-Sternberg benzeri CD30⁺ hücreler, mikst bir inflamatuvar infiltrasyon içerisinde dağılım gösterirler (34). LyP tip B ise nadir görülen histolojik subtipi olup (%10'dan az), eridermotropizm gösteren serebriform nükleuslara sahip atipik lenfositler ile karakterizedir (2,34). Bu histolojik tipi, MF ile benzerlik göstermektedir (2,34,74). LyP tip B immünohistokimya olarak CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ dir. Diğer subtiplerin aksine, CD30 ile immünreaksiyon göstermeyebilir (34). LyP tip C ise dermiste geniş adalar halinde, büyük CD30⁺ T hücrelerinin oluşturduğu monoton bir populasyon ve az sayıda inflamatuvar hücrelerin izlendiği bir form olup primer anaplastik büyük T hücreli lenfoma ile karıştırılır (34,74). Bu lezyonlara sahip olguların yaklaşık %20'sinde MF, kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma geliştiği bildirilmektedir (34,74,75). Bu lezyonlar eşlik ettikleri kutanöz lenfomadan önce ya da sonra veya aynı anda prezente olurlar (74). Beş yıllık yaşam şansı %100 olup nadiren sistemik lenfomaya dönüşebilirler (34,74). T hücre reseptör genlerinde klonal rearanjmanı ile bu lezyonların yaklaşık %60-70'inde monoklonalite gözlenmiştir (34,74). Literatürde hem LyP, hem de MF tanısı almış 12 olgunun 6'sında T hücre reseptör gen aranjmanı

ile bu lezyonların ortak bir klonal geliştikleri gösterilmiş ve bu hastalıkların aynı klonun farklı klinik prezentasyonları oldukları iddia edilmiştir (75). Dolayısıyla patoloğların ayırıcı tanı yapabilmek için, ayrıntılı bir klinik bilgiye sahip olmaları gerekmektedir (2,74). Primer kutanöz CD30⁺ lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan diğer bir antite ise primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomadır (C-ALCL) (34). Pleomorfik, immünoblastik veya anaplastik görünümüne sahip büyük hücrelerin oluşturduğu non epidermotropik, diffüz veya koheziv tabakalar halinde lokalize olan infiltrasyon ile karakterizedir (32,34). Tümör hücrelerinin %75 inden fazlası CD30⁺ dir (34). LyP gibi oldukça iyi prognoza sahip olan bu tümörlerin, özellikle MF in, tümör evresi ve transforme MF gibi agresiv seyirli formlarından ayrılması gerekmektedir (40). Ayırıcı tanıda özellikle klinik olarak eşlik eden “patch” veya plak lezyonların varlığı MF lehine bulgulardır (5). Ayrıca bu tümörlerin eş zamanlı olarak MF ile birliktelik gösterdikleri bildirilmiştir (40,75) Bir çalışmada CD30⁺ transforme MF olgularının, MF ile birliktelik gösteren C-ALCL den ayırımında, hücresel pleomorfizm gözlenen serebriform nükleuslu T hücrelerin, CD30⁺ büyük T hücrelerinin %75 inden biraz fazla olmasının, transforme MF olguları lehine kullanılabilecek bir kriter olduğu öne sürülmektedir (40).

Sonuç olarak MF tanısında klinik, histolojik, immünohistokimyasal ve moleküler çalışmaların kombinasyonu önem kazanmakla birlikte (65), yapılan birçok çalışmada sadece klinik ve histomorfolojik özelliklere dayanan kümülatif tanısal güvenilirliğin %50-%75 arasında değiştiği gösterilmiştir (74). Bu özellikler ile, tümör hücrelerinin immünofenotipik ve genotipik özelliklerini gösteren yardımcı tanısal yöntemlerin kombinasyonunun tanısal güvenilirlik oranını %80 e çıkardığı belirtilmektedir (74). Dolayısıyla, %5-10 luk kesin tanı verilemeyen olguların varlığı (74), dermatologlar ve patoloğlar açısından süregelen bir problem olarak varlığını korumaktadır.

CD3

T lenfositler, hücre membranlarında, antijen tanımak amacıyla T hücre reseptör kompleksi (TCR) olarak adlandırılan multimerik bir reseptör kompleksi bulundurlar (76). Bu reseptör kompleksi, α ve β zincirlerinden oluşan heterodimer yapıda, antijeni tanıyan bölge ve CD3 molekülünden meydana gelir. CD3, yapısal olarak δ , γ , ϵ ve ζ olmak üzere 4 farklı peptide sahip bir molekül olup TCR a non kovalent bağ ile bağlanır (76,77). Bu molekülün, TCR ne bağlanan antijenin meydana getirdiği uyarının hücre içerisine iletiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir (78).

CD3 molekülü, T hücre diferansiasyonun en erken evresinde, sadece sitoplazmada eksprese edilir ve timik diferansiasyonun geç evresine doğru hücre membranına göç eder ve periferik matür T lenfositlerde hücre membranında eksprese edilmeye başlar (78). Bu özelliği nedeniyle patolojide CD3 molekülü, immünohistokimyasal teknikler ile, T hücreleri idantifiye edilebilmek amacıyla özellikle lenfoproliferatif hastalıkların immünofenotipini belirlemede çok kullanışlı bir markırdır.

CD7

İnsan CD7 molekülü, immünglobulin geni süper ailesinin bir üyesi olup, periferik kanda bulunan T lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve tüm timositler tarafından eksprese edilen, 40 kDa luk bir yüzey glikoproteinidir (17,22,28). CD7 antijen molekülü, fetal kemik iliği B hücreleri ve myeloid prekürsör hücrelerinin çok küçük bir kısmında da eksprese edilmekte, ancak diferansiasyonun erken safhalarında kaybolmaktadır (17,22,28). Fetal karaciğer pluripotent kök hücrelerinin timusa göçü ve kolonizasyonu sonrasında, timositlerin hemen hemen tamamı, CD4, CD8 α , cCD3 ϵ ile birlikte CD7 eksprese etmeye başlarlar ve olgunlaşmamış T hücrelerinin timusta diferansiasyona uğramaları sonucunda ortaya çıkan matür T bellek, T sitotoksik/süpressör ve T yardımcı hücrelerin hepsi CD7 eksprese etme özelliklerini korurlar (22). Dolayısıyla CD7 lenfoid yolakta T hücrelerin en erken kazandığı ve diferansiasyon boyunca persiste kaldığı bir antijendir (17,20,22,26,28,61). Bu özelliği nedeniyle immatür ve prekürsör T hücrelerinin malignitelerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (17,26).

İnsan CD7 molekülü 17. kromozom üzerinde haritalanmış olup cDNA sı 1987 de, genomik sıralanışı ise 1991 yılında tanımlanmıştır (22). CD7 geni 3,5kb yer kaplayan 4 ekzondan oluşmaktadır (22). Protein yapısı olarak CD7 N terminus bölgesi, insan ve fare Ig κ zinciri ve TCR γ zincirlerinin değişken bölgeleri ile oldukça benzerlik gösterdiğinden CD7 Ig gen süper ailesinin bir üyesi olarak kabul edilmektedir (22). CD7 molekülünün N-terminal alanı Xaa-Pro-Pro-Xaa-Ala-Ser-Ala-Leu-Pro dan oluşan ve tekrarlayan protein dizinlerinin birbiri peşine sıralanmasından meydana gelir (22). Bu dizin CD7 molekülünün plazma membranına tutunmasını sağlayan, sap veya Ig menteşe bölgesine benzer özelliktedir (22). Yapılan çalışmalar sonucunda CD7 molekülünün ekstrasellüler yüzeyinde CD7-1A, CD7-4 CD7-7 olmak üzere 3 bölge saptanmıştır (22). Bu bölgelerin CD7 ligandının bağlandığı alanlar olduğu düşünülmekte, ancak bugüne kadar hem farelerde hem de insanlarda CD7 ligandı tanımlanamadığından bu bölgelerin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir (22). CD7 nin hidrofobik transmembran dizini ise plazma membranı boyunca ilerler ve kısa sitoplazmik bir kuyruğa bağlanır (22).

CD7 yüzey antijeninin in vivo koşullarda biyolojik fonksiyonları kesin olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda, CD3/Thücre reseptör

kompleksi üzerinden sinyal transdüksiyonu, T hücre aktivasyonu sırasında adezyon molekülü görevini üstlenmesi ve hücresel proliferasyonun düzenlenmesinde rol aldıkları öne sürülmektedir (17,20,22,26,28). Çapraz bağlanan monoklonal antikorlar ile CD7nin hem intrasellüler Ca^{+2} , hem de T hücre stimülasyonunu indüklediği bildirilmektedir (22,25). CD7 molekülünün aynı zamanda tirozin kinaz bağımlı ve tirozin kinazdan bağımsız yollar ile T lenfositleri ve NK hücrelerini aktive ettikleri düşünülmektedir (22,25). Bir diğer fonksiyonu ise intrasellüler Ca^{+2} u indükleyerek, aktive $TCR\alpha/\beta$ T lenfositlerin integrin bağımlı adezyonunu (fibronektin, ICAM-1, VCAM-1) sağlamalarıdır (22). Ayrıca literatürde CD7 nin galektin-1 bağımlı hücre ölümü için gerekli olduğunu öne süren bir takım çalışmalar mevcuttur (23,25). Galektin-1, immünsistem ile ilişkili dokular ve lenfoid organlarda eksprese edilen, endojen bir lektin olup timositler ve T lenfositlerin ölüm emrini veren moleküllerdir (25). CD7 molekülünün yüzeyinde, galektin-1 in apoptozisi başlatmak için tanıdığı oligosakkaridleri taşıdığı gösterilmiş (23), dolayısıyla CD7 nin lenfositlerde galektin-1 bağımlı ölüm sinyalini hücre içerisine gönderen, proapoptotik reseptör kompleksinin esas komponenti olduğu ileri sürülmüştür (23,25).

CD7 molekülü, altta yatan bir takım belirli fizyolojik ve patolojik durumlarda insan T lenfositlerinin bir kısmında eksprese edilmez (17,25,26,27,28). $CD7^-$ T hücrelerin hemen hemen tamamı $CD4^+$, $CD45RO^+$, $CD45RA^-$ immünofenotipinde olup $TCR\alpha\beta$ eksprese eder ve $Th0/Th2$ sitokin profiline sahiptir (17,26,27,28). $CD7^-$ T hücreleri normalde periferik kanda az miktarda da olsa bulunur ve yaşlandıkça bu hücrelerin sayısı ve oranında artış gözlenir (17,27,79). Ciddi kombine immünyetmezlik, bazı inflamatuvar deri hastalıkları, romatoid artrit, böbrek transplantasyonu ve özellikle primer kütanöz tip olmak üzere matür T hücreli neoplazmlar gibi patolojik durumlarda da bu hücrelerin sayılarında artış olduğu gösterilmiştir (17,27,79). $CD7^-$ T hücrelerin karakteristik özelliği, bu hücrelerin aşık bir biçimde lokalizasyon olarak deriyi tercih etmeleridir (17,26,27,28). Deride konaklamayı sağlayan kütanöz lenfosit antijen (CLA), “sialylated” Lewis antijeni gibi birçok molekülün özellikle normal ve neoplastik $CD4^+CD7^-$ T hücrelerinde eksprese edildikleri bildirilmektedir (17).

Hücre yüzey antijenlerinin kaybı, malign lenfomalarda sık rastlanılan fenotipik bir aberasyondur. Bu özellikleri nedeniyle malign lenfomalarda

immünfenotiplendirme tanısal doğruluk ve ayırıcı tanı açısından sıklıkla kullanılmaktadır. MF in tanısında ve özellikle MF i taklit eden benign inflamatuvar dermatitlerden ayırımında kullanılmak üzere pek çok immünfenotiplendirme çalışması yapılmıştır (15,16,20,21,24,28,80,81,82). Bu çalışmaların bir kısmında özellikle CD7 antijeninin kaybının MF de en sık rastlanılan ve en erken kaybolan yüzey antijeni olduğu öne sürülmektedir (15,16,19,24,35,82). Bu iddiayı destekleyen önemli kanıtlardan birisi CD7⁻ liğinin, karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda tanısal açıdan duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olması gösterilmektedir (19). Diğer taraftan bazı yazarlar ise CD4⁺CD7⁻ T lenfositlerin normalde periferik kanda az miktarda bulunduğunu, CD7⁻ T lenfositlerin benign inflamatuvar dermatozlarda da bulunabileceğini göstermişlerdir (20,25,26). Bu sonuçlara dayanarak CD4⁺CD7⁻ T lenfositlerin immün yanıtın geç fazında, farklı hücre diferansiasyonu sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir (17,25,26,27,79).

MATERYAL METOD

OLGU SEÇİMİ

Bu çalışmaya, 2000 ile 2005 yılları arasında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Mikozis Fungoides erken ("patch") dönem ile uyumlu tanısı almış 51 olguya ait toplam 122 biyopsi materyali dahil edildi. Ellibir olgunun 33 ünün aynı zamanda, farklı lezyonlarından alınmış birden fazla biyopsisi, 13 ünün ise ilk tanıyı takiben 3 ile 36 ay içerisinde alınmış ve MF erken dönem tanısı verilmiş takip biyopsileri mevcuttu. Bu 13 olgunun 9 u, takip biyopsilerinin yanı sıra, aynı zamanda alınmış birden fazla biyopsi materyaline sahipti. Ondört olgunun ise tek biyopsisi çalışmada yer aldı.

Kontrol grubu için MF erken dönemini taklit edebilen, ve/veya MF erken döneminde sık görülen paternlerin prototip lezyonlarından oluşan 169 biyopsi materyali tekrar incelendi. MF erken dönemi ile benzer histopatolojik görünüme sahip ve/veya klinik olarak MF şüphesi olan toplam 90 biyopsi materyali kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Doksan biyopsi materyalinin 34 ü süperfisyel perivasküler dermatitis (SPD), psöriaziform tip, 26 sı SPD, likenoid tip, 30 u SPD, spongiotik tip olmak üzere 3 ayrı paterne dağılım göstermekte idi. Bu grubun 34 ü psöriazis 21 i liken planus, 17 si alerjik kontakt dermatitis, 9 u subakut nonspesifik dermatitis, 3 ü nümüler dermatitis, 2 si hipertrofik liken planus, 2 si liken planopilaris, 1 tanesi liken planus pigmentozus ve 1 tanesi pitriazis rozeadan oluşmaktaydı.

Her bir punch biyopsi materyaline ait formalin fiske, parafine gömülü bloklardan hematoksilin&eoizin boyalı preparatlar tekrar incelendi. Bu preparatlar içerisinde her bir punch biyopsi materyali için lezyonun en iyi temsil edildiği 3 kesit değerlendirilmek üzere işaretlendi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmada MF erken dönem ile uyumlu tanısı almış 122 biyopsi materyali, Ackermann'ın benign inflamatuvar dermatozlar için uyguladığı patern analizi (48) kullanılarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ile birlikte toplam 212 biyopsi materyalinde 13 farklı histopatolojik parametre incelendi. Bu

histopatolojik parametreler epidermal değişiklikler, dermal değişiklikler ve lenfositik atipi olmak üzere 3 ana başlık altında şu şekilde sınıflandırıldı:

A) Epidermal Değişiklikler:

1-Keratozis

- Parakeratozis varlığı
- Ortokeratozis varlığı

2-Epidermal kalınlık

- Epidermis kalınlığında değişiklik Ø
- Düzenli hiperplazi gösteren epidermis
- İrregüler hiperplazi gösteren epidermis
- Atrofik (“flat”) epidermis

3-Spongiozis

- Spongiozis Ø
- Hafif spongiozis varlığı
- Şiddetli spongiozis varlığı

4-Nekrotik keratinosit varlığı

5-Epidermotropizm paternleri

- Bazal tabakada lenfosit dizilimi
- Tek veya ikili, üçlü gruplar oluşturan intraepidermal lenfositler
- Pautrier mikroabsesi
- Pagetoid epidermotropizm
- Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit
- Uygunsuz epidermotropizm

B) Dermal Değişiklikler

1-Papiller dermiste fibrozis varlığı

2-Papiller dermiste ödem

3-Papiller dermiste kaba kollajen varlığı

4-Melanofaj varlığı

5-Eozinofil varlığı

6-Plazma hücresi varlığı

7-Dermal lenfositik infiltrasyon (DLİ)

- Hafif DLİ
- Orta derecede DLİ
- Şiddetli DLİ

C) Lenfositik Atipi

- Lenfositik atipi belirsiz veya yok
- Lenfositik atipi belirgin
- Kıvrımlı nükleus varlığı
- Epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması.

Bu histopatolojik parametrelerin büyük bir kısmı, daha önce yapılmış çalışmalardan derlendi ve bu çalışmalardaki tanımlamalar baz alınarak incelendi (6,9,10,13,14,48,49,50,65). Bu tanımlar aşağıda belirtilmektedir. Buna göre epidermal değişiklikler için;

1-Keratozis varlığı;

- Epidermis yüzeyinde fokal ve/veya epidermis boyunca devamlılık gösteren parakeratotik odakların bulunması = parakeratozis (+)
- Epidermis yüzeyinde fokal ve/veya epidermis boyunca devamlılık gösteren kompakt veya lamellar tarzda keratozis olması ortokeratozis (+) olarak değerlendirildi.

2-Epidermis kalınlığı ise 4 alt başlık altında değerlendirildi.

- Normal kalınlıkta epidermis= epidermiste kalınlığında değişiklik Ø (14),
- Biyopsi materyalinde izlenen epidermisin tamamının hiperplastik olması = düzenli hiperplazi gösteren epidermis (14),
- Biyopsi materyalinde izlenen epidermisin bir kısmının hiperplastik, bir kısmının ise normal ve/veya atrofik olması = İrregüler hiperplazi gösteren epidermis (14),
- Biyopsi materyalinde izlenen epidermisin tamamının incelmış olması ve atrofi göstermesi = atrofik (“flat”) epidermis olarak kabul edildi (14).

3-Spongiozis varlığı;

- Epidermisi oluşturan keratinositler arasında intersellüler alanlarda boşluk olmaması = spongiozis Ø,
- Epidermiste mikrovezikülasyonlar oluşturmadan intersellüler alanlarda boşluklar olması = hafif spongiozis varlığı (10),
- Epidermiste mikrovezikülasyonlar oluşturacak şekilde intersellüler alanlarda boşluklar olması = şiddetli spongiozis varlığı olarak değerlendirildi (10).

4-Nekrotik keratinosit varlığı;

- Epidermiste en az iki tane nekrotik keratinosit izlenmesi nekrotik keratinosit (+) olarak kabul edildi.

5- Epidermotropizm paternleri;

- En az 4 lenfositin bazal tabaka boyunca, dermoepidermal bileşkenin epidermal kısmında dizilim göstermesi = bazal tabakada lenfosit dizilimi (9,14),
- Bir veya daha fazla lenfositin gruplar oluşturarak epidermis içerisinde yer alması = intraepidermal lenfosit varlığı (14),
- Dört veya daha fazla lenfositin epidermis içerisinde birbirlerine temas ederek veya yakın durarak ve etraflarında berrak bir halo oluşturarak kümelenmesi = Pautrier mikroabsesi olarak değerlendirildi (9,13). (Ayrıca bu küme içerisinde dejenere keratinosit gibi başka hücrelerin veya materyalin bulunması durumunda Pautrier mikroabsesi varlığı negatif olarak kabul edildi (10).)
- Pagetoid dağılım gösteren lenfositlerin epiderminin tüm tabakaları boyunca gözlenmesi = pagetoid epidermotropizm (10,14),
- Epidermis içerisinde izlenen lenfositlerin herbirinin nükleusları etrafında berrak boşluklara sahip olması = çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı (14),
- Zemininde spongiozisin izlenmediği veya çok hafif spongiozisin gözleendiği alanlarda çok sayıda lenfositin epidermis içerisinde yer alması = uygunsuz epidermotropizm olarak kabul edildi (6,10,14,49).

Dermal değişiklikler başlığı altında değerlendirilen parametreler ise şu tanımlara uyularak incelendi:

1- Papiller dermiste fibrozis varlığı; fibroblast sayısının göreceli artışına bağlı olarak değerlendirildi (48).

2-Papiller dermiste ödem; papiller dermiste ekstrasellüler sıvı artışına bağlı olarak bağ dokunun sıkılığını kaybetmesi ve gevşek bir yapıya sahip olması olarak değerlendirildi.

3-Papiller dermiste kaba kollajen varlığı, normalden daha kalın kollajen bandlarının birbirlerine ve elonge retelere paralel olarak uzanım göstermesi ve kollajen bandların tek tek lenfositlerin etraflarını sarması olarak değerlendirildi (9).

4-Melanofaj varlığı; papiller dermiste makrofajlar içerisinde melanin pigmentinin varlığı olarak yorumlandı.

5-Eozinofil varlığı; papiller dermiste izlenen inflamatuvar hücre infiltrasyonu içerisinde eozinofil gözlenmesi olarak değerlendirildi.

6-Plazma hücresi varlığı; papiller dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyon içerisinde plazma hücresi gözlenmesi olarak değerlendirildi.

7-Dermal lenfositik infiltrasyon ise 3 grupta değerlendirildi.

- Hafif DLİ: Sadece süperfisyonel perivasküler alanda lokalize hafif yoğunlukta lenfositik hücre infiltrasyonu
- Orta derecede DLİ: Süperfisyonel perivasküler ve interstisyel alanda lokalize orta derecede yoğunlukta lenfositik hücre infiltrasyonu
- Şiddetli DLİ: Tüm papiller dermisi kaplayan ve/veya retiküler dermise uzanım gösteren yoğun lenfositik hücre infiltrasyonu.

Lenfositik atipi başlığı altında incelenen 4 parametre ise şu şekilde tanımlandı;

- İntraepidermal ve/veya dermal lenfosit çapının bazal keratinosit nükleusundan küçük olması = lenfositik atipi belirsiz veya yok (10,49),
- İntraepidermal ve/veya dermal lenfosit çapının bazal keratinosit nükleusuna eşit ve/veya büyük olması = belirgin lenfositik atipi (10,49),

- Lenfosit nükleusunun irregüler konturlara ve/veya katlantılı nükleusa ve/veya serebriform özelliklere sahip olması = kıvrımlı nükleus (50),
- Epidermiste yerleşim gösteren lenfositlerin çaplarının dermal yerleşimli lenfositlerin çaplarına göre daha büyük olması = epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması (65).

İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızın bu aşaması için, daha önceden oluşturduğumuz MF grubu içerisinde, lezyonu en iyi temsil eden 30 biyopsi materyali seçildi. Kontrol grubu içerisinde ise, 6 sı SPD psöriaziform tip, 7 si SPD likenoid tip ve 7 si SPD spongiotik tip tanısı almış 20 adet biyopsi materyali seçildi. Seçilen biyopsi materyallerine ait formalin fiske parafine gömülü blokların her birinden 2 şer adet 5 µm lik kesitler alındı. Hazırlanan kesitlere CD3 (klon SP7, Neomarkers) ve CD7 (Ab-3 klon 272, Neomarkers) uygulandı. CD3 ve CD7 için pozitif kontrol olarak tonsilden hazırlanan kesitler kullanıldı. Her bir markır için sitoplazmik membran boyanması dikkate alındı.

İmmünreaksiyon, semikantitatif olarak her bir markır için infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin boyanma yüzdelere bakılarak göre şu şekilde değerlendirildi.

Boyanma yaygınlığı:

0= boyanma Ø veya infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %5 azında boyanma olması

1= infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %25 den azında boyanma olması

2= infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %26-%50 si arasında boyanma olması

3= infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %51- %75 arasında boyanma olması

4= infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %76 sından fazlasında boyanma olması

Elde edilen CD7 boyanma skorunun, aynı biyopsi materyalinin CD3 ile aldığı boyanma skorundan en az 2 kategori az olması durumunda CD7 delesyonu (+) olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değerlendirilen parametreler sonucunda elde edilen verilerin analizi SPSS 11,5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler gözlem sayısı (%)

biçiminde gösterildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher'in doğruluk testleri kullanıldı. MF erken dönem tanısını belirleyebileceği düşünülen değişkenler için tek değişkenli analizlerle Odds oranları ve %95 güven aralıkları hesaplatıldı. Tek değişkenli risk kestirimleri doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Ayrıca MF e özgü oldukları öne sürülen histopatolojik parametrelerin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü incelendi. Bunun için histomorfolojik tanı altın standart olarak kabul edildi. $P < 0,05$ için sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal olarak CD7 delesyonu için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığına Ki-kare ve Fisher'in doğruluk testleri ile bakıldı. $P < 0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi. Ayrıca CD7 delesyonunun tanısal duyarlılığı, özgüllüğü incelendi. Bunun için de histomorfolojik tanı altın standart olarak kabul edildi.

MF erken dönemine özgü olduğu öne sürülen histopatolojik parametreler ve CD7 delesyonu için duyarlılık, MF erken dönem lezyonlarını saptayabilme, özgüllük ise MF benzeri benign deri lezyonlarını saptayabilme yeteneğinin analizi olarak tanımlandı. Bu değerlere ilişkin formüller aşağıda sunulmaktadır.

Duyarlılık: Gerçek pozitif / gerçek pozitif + yalancı negatif

Özgüllük: Gerçek negatif / gerçek negatif + yalancı pozitif

Pozitif beklenen değer: Gerçek pozitif / gerçek pozitif + yalancı pozitif

Negatif beklenen değer: Gerçek negatif / gerçek negatif + yalancı negatif

Tanısal doğruluk oranı: Gerçek pozitif + gerçek negatif / hasta + kontrol grubu

BULGULAR

1) HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

a) MF Erken dönem tanılı biyopsi materyallerinin patern dağılımı

Çalışmada değerlendirilen MF erken dönem tanısı almış 122 biyopsi materyaline ait patern analizi sonuçları Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2: MF erken dönem tanılı 122 biyopsinin patern dağılımı

Patern	Sayı	Yüzde
Süperfisyal Perivasküler Dermatit (SPD)		
Epidermal Değişiklik Ø	71	58,2
Perivasküler	35	28,7
Perivasküler ve interstisyel	36	29,5
İnterfaz	11	9,0
Vakuoler	1	0,8
Likenoid	10	8,2
Spongiotik	13	10,6
Spongiotik	7	5,7
Spongiotik psöriaziform	5	4,1
Spongiotik psöriaziform likenoid	1	0,8
Psöriaziform	23	18,8
Psöriaziform	21	17,2
Psöriaziform likenoid	2	1,6
Süperfisyal ve Derin Perivasküler Dermatit (SDPD)		
Epidermal Değişiklik Ø	1	0,8
Perivasküler	1	0,8
Perivasküler ve interstisyel	0	
İnterfaz		
Vakuoler	0	
Likenoid	0	
Spongiotik		
Spongiotik	0	
Spongiotik psöriaziform	0	
Spongiotik psöriaziform likenoid	0	
Psöriaziform	1	0,8
Psöriaziform	1	0,8
Psöriaziform likenoid	0	
Nodüler ve Diffüz dermatit (NDD)		
Nodüler	2	1,6
Diffüz	0	

Değerlendirilen 122 biyopsi materyalinin 71'inde (%58,2) SPD gözlenmiştir. SPDli 71 olgunun, 36'sında (%29,5), mononükleer hücre infiltrasyonu süperfisyal perivasküler ve interstisyel dağılım göstermekte, 35 inde (%28,7) ise

süperfisyonel perivasküler yerleşim göstermektedir. En sık görülen ikinci patern ise SPD psöriaziform tiptir. Bu patern ise 122 biyopsi materyalinin 23 ünde (%18,8) gözlenmiştir. Geriye kalan 13 biyopsi materyalinde (%10,6) SPD spongiotik tip, 11 inde (%9) ise SPD interfaz tip, infiltrasyon paterni izlenmiştir. İnterfaz dermatitis paternine sahip olanların, 10 u (%8,2) likenoid, 1 i (0,8) ise vakuolar tiptedir. SDPD paternine sahip biyopsi sayısı 2 (%1,6), NDD paternine sahip biyopsi sayısı ise 2 (%1,6) dir.

b) MF ve kontrol biyopsilerinde epidermal değişikliklerin dağılımı ve sonuçların karşılaştırılması

Epidermal değişiklikler başlığı altında incelenen 5 histopatolojik parametrenin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları Tablo 3 de gösterilmektedir.

Tablo 3: Epidermal değişikliklerin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları

	MF n=122 (%)	Kontrol grubu n=90 (%)
Keratozis		
Parakeratozis	54 (44,3)	58 (64,4)
Ortokeratozis	17 (13,9)	40 (44,4)
Epidermal Kalınlık		
Epidermiste değişiklik Ø	44 (36,1)	10 (11,2)
Düzenli hiperplazi	43 (35,2)	75 (83,3)
İrregüler hiperplazi	11 (9,0)	2 (2,2)
Atrofik epidermis	24 (19,7)	3 (3,3)
Spongiozis		
Spongiozis Ø	49 (40,2)	15 (16,7)
Hafif spongiozis	68 (55,7)	15 (16,7)
Şiddetli spongiozis	5 (4,1)	60 (66,6)
Nekrotik Keratinosit		
	31 (25,4)	43 (48,3)
Epidermotropizm paternleri		
BTLD	75 (61,5)	13 (14,4)
İEL	111 (91,0)	78 (86,7)
PM	23 (18,9)	0 (0)
PE	6 (4,9)	5 (5,6)
HL	49 (40,2)	23 (25,6)
UE	41 (33,6)	5 (5,6)

Değerlendirilen 212 biyopsi materyalinin 112 sinde (%52,8) parakeratozis saptanmıştır. Bu 112 biyopsi materyalinin %48,2 si MF, %51,8 i kontrol grubundan oluşmaktadır. Parakeratozis varlığı, MF tanılı biyopsilerin 54 ünde (%44,3), kontrol grubunun ise 58 inde (%64,4) pozitif olarak izlenmiştir. Kontrol grubu içerisinde parakeratozis varlığının dağılımı, SPD psöriaziform tipte %91,2, SPD spongiotik

tipte %86,7, SPD interfaz likenoid tipte %3,8 oranındadır. Parakeratozis varlığı için MF ve kontrol grubu arasında tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada kontrol grubu yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.004$) (Tablo 4).

Tablo 4: MF ve kontrol grubunda parakeratozis

			GRUP		TOPLAM
PARAKERATOZİS			MF	KONTROL	
	Yok	n	68	32	10
		%parakeratozis	68,0	32,0	100,0
		%grup	55,7	35,6	47,2
		%toplamlar	32,1	15,1	47,2
Var	Var	n	54	58	112
		%parakeratozis	48,2	51,8	100,0
		%grup	44,3	64,4	52,8
Toplam	Toplam	%toplamlar	25,5	27,4	52,8
		n	122	90	212
		%parakeratozis	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlar	57,5	42,5	100,0

$p<0.004$

Ortokeratozis varlığı ise 212 biyopsi materyalinin 57 sinde (%26,9) gözlemlendi. Bu biyopsilerin %29,8 i MF grubuna, %70,2 si kontrol grubuna aitti. MF tanılı 122 biyopsi materyalinin 17 sinde (%13,9) ortokeratozis izlendi. Kontrol grubunu oluşturan 90 biyopsi materyalinin 40 ında (%44,4) ortokeratozis varlığı saptandı. Kontrol grubu içerisinde ortokeratozis varlığının dağılımı, SPD psöriaziform tipte %47,1, SPD spongiotik tipte %20,0, SPD interfaz likenoid tipte %69,2 oranındadır. Ortokeratozis varlığı için MF ve kontrol grubu arasındaki tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada kontrol grubu yönünde anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,0125$) (Tablo 5).

Tablo 5: MF ve kontrol grubunda ortokeratozis

			GRUP		TOPLAM
ORTOKERATOZİS			MF	KONTROL	
	Yok	n %ortokeratozis	105 67.7	50 32.3	155 100.0

		%grup %toplam	86,1 49,5	55,6 23,6	73,1 73,1
	Var	n %ortokeratozis %grup %toplam	17 29,8 13,9 8,0	40 70,2 44,4 18,9	57 100,0 26,9 26,9
	Toplam	n %ortokeratozis %grup %toplam	122 57,5 100,0 57,5	90 42,5 100,0 42,5	212 100,0 100,0 100,0

p<0,0125

Epidermal kalınlık açısından her iki grupta 4 alt parametre incelendi. Buna göre MF grubunda epidermal değişikliğin izlenmediği biyopsi sayısı 44 (%36,1), kontrol grubunda ise 10 (%11,1) idi. Düzenli hiperplazi gösteren epidermis, MF tanılı biyopsilerin 43 ünde (%35,2), kontrol grubunu oluşturan biyopsilerin 75 inde (%83,3) gözlemlendi. İrregüler hiperplazi gösteren epidermis ise MF tanılı biyopsilerin 11 inde (%9,0), kontrol grubunu oluşturan biyopsilerin sadece 2 sinde (%2,2) gözlemlendi. Bu iki biyopsi materyali de liken planus tanısı almış olgulara aitti. Kontrol grubunu oluşturan diğer biyopsi materyallerinin hiçbirinde irregüler hiperplazi gözlemlenmedi. Atrofik (“flat”) epidermis, MF tanılı biyopsilerin 24 (%19,7) ünde, kontrol grubunda 3 (%3,3) biyopside saptandı. Bu 3 biyopsi materyalinin tanısı liken planus idi. Kontrol grubuna ait diğer biyopsi materyallerinin hiçbirinde atrofik (“flat”) epidermis gözlemlenmedi.

Tek değişkenli analiz yöntemi ile 4 alt parametre için MF ve kontrol grubu arasındaki fark analiz edildi (Tablo 6). Buna göre epidermal değişikliklerin izlenmediği durumda MF ile kontrol grubu arasında, MF yönünde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0125$). Düzenli hiperplazi gösteren epidermis açısından bakıldığında ise MF ile kontrol grubu arasında, kontrol grubu lehine istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0,0125$). İrregüler hiperplazi gösteren epidermis ve atrofik epidermis ise her iki grup içerisinde de çok az oranlarda gözlenmekle birlikte, her iki parametre için, yapılan karşılaştırmalarda MF yönünde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık dikkati çekti ($p<0,0125$). Bu sonuçlara bakıldığında MF in, kontrol grubuna göre düzenli hiperplazi gösteren epidermis hariç diğer epidermal değişiklikleri daha sıklıkla gösterdiği saptandı. Ayrıca MF tanılı biyopsi materyallerinde, epidermal reaksiyon paternlerinin görülme yüzdeleri arasında çok büyük farklılıklar belirlenmediği için MF e özel bir epidermal reaksiyon paterni saptanmadı.

Tablo 6: MF ve kontrol grubunda epidermal kalınlık

			GRUPLAR		TOPLAM
			MF	KONTROL	
EPİDERMAL KALINLIK	Epidermis kalınlığında değişiklik Ø	n %epidermal k. %grup %toplam	44 81,5 36,1 20,8	10 18,5 11,1 4,7	54 100,0 25,5 25,5
	Düzenli hiperplazi	n %epidermal k. %grup %toplam	43 36,4 35,2 20,3	75 63,6 83,3 35,4	118 100,0 55,7 55,7
	İrregüler hiperplazi	n % epidermal k. %grup %toplam	11 84,6 9,0 5,2	2 15,4 2,2 0,9	13 100,0 6,1 6,1
	Atrofik epidermis	n % epidermal k. %grup %toplam	24 88,9 19,7 11,3	3 11,1 3,3 1,4	27 100,0 12,7 12,7
	TOPLAM	n % epidermal k. %grup %toplam	122 57,5 100,0 57,5	90 42,5 100,0 42,5	212 100,0 100,0 100,0

p<0,0125

Epidermotropizm ise her iki grupta 6 farklı patern açısından incelendi ve her bir histolojik patern için ayrı istatistiksel analiz yapıldı. Ayrıca her bir paternin MF erken dönem tanısı verebilmek açısından, değerini belirlemek amacıyla duyarlılık ve özgüllüğü hesaplandı.

Buna göre bazal tabakada lenfosit dizilimi (BTLD), incelemeye alınan toplam 212 biyopsi materyalinin 88 inde (%41,5) saptandı. Seksensekiz biyopsi materyalinin %85,2 i MF, %14,8 i kontrol grubundan oluşmaktaydı. MF tanılı 122 biyopsinin 75 inde (%61,5), kontrol grubunda yer alan 90 biyopsinin 13 ünde (%14,4) BTLD gözlemlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile BTLD varlığı bakımından iki grup arasında yapılan karşılaştırmada MF lehine istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). İstatistiksel olarak bu farkın ortaya çıkması, BTLD inin MF tanılı biyopsi materyallerinin %61,5 inde gözlenmesi, buna karşın kontrol grubunun ise sadece %14,4 ünde gözlenmesi ile açıklanabilir. BTLD ile ilgili iki grup arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 7 de gösterilmektedir.

Tablo 7: MF ve kontrol grubunda BTLD

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
BTLD	Yok	n	47	77	124
		%BTLD	37,9	62,1	100,0
		%grup	38,5	85,6	58,5
		%toplaml	22,2	36,3	58,5
	Var	n	75	13	88
		%BTLD	85,2	14,8	100,0
		%grup	61,5	14,4	41,5
		%toplaml	35,4	6,1	41,5
	Toplam	n	122	90	212
		%BTLD	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplaml	57,5	42,5	100,0

p<0,001

Çalışmamızda BTLD nin, MF i saptayabilme duyarlılığı %61,5 olarak bulundu. Bu parametrenin duyarlılığının düşük olması, MF tanılı 122 biyopsinin 47 sinde (%38,5) BTLD nin saptanmamasından kaynaklanmaktaydı. Bu sonuca göre, BTLD varlığının, değerlendirilen lezyonun MF olduğunu saptamada çok duyarlı olmadığı yorumlandı. Bununla birlikte, BTLD nin MF için özgüllüğü %85,6 olarak hesaplandı. MF için, bu parametrenin özgüllüğünün yüksek olmasının sebebi ise kontrol grubunda değerlendirilen 90 biyopsinin sadece 13 ünde (%14,4) BTLD nin pozitif olması idi. Bu oran, BTLD nin MF dışı lezyonları ayırabilme yeteneğinin yüksek olması olarak yorumlandı. BTLD gösteren bir lezyonun gerçekten MF olma olasılığı (pozitif beklenen değer) %85,2 olarak bulundu. Negatif beklenen değer %62,1 olup bu oran da, BTLD inin saptadığı benign lezyonların gerçekte ne kadarının benign olduğunu göstermekteydi. BTLD inin tanısal doğruluğu %71,6 olarak hesaplandı. BTLD ne ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar Tablo 8 de gösterilmektedir.

Tablo 8: BTLD ne ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Bazal tabakada lenfosit dizilimi (BTLD)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%61,5
ÖZGÜLLÜK	%85,6
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%85,2
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%62,1

TANISAL DOĞRULUK	%71,6
------------------	-------

İntraepidermal lenfosit (İEL) ise değerlendirilen toplam 212 biyopsi materyalinin 189 unda (%89,2) saptandı. Bunların %58,7 si MF grubundan, %41,3 ü kontrol grubundan idi. İEL varlığı, MF tanılı biyopsilerin 111 inde (%91,0), kontrol grubuna ait biyopsi materyallerinin ise 78 inde (%86,7) saptandı. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada, MF ve kontrol grubu arasında İEL varlığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0,318$) (Tablo 9).

Tablo 9 :MF ve kontrol grubunda İEL

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
İEL	Yok	n	11	12	23
		%İEL	47,8	52,2	100,0
		%grup	9,0	13,3	10,8
	Var	%toplam	5,2	5,7	10,8
		n	111	78	189
		%İEL	58,7	41,3	100,0
		%grup	91,0	86,7	89,2
		%toplam	52,4	36,8	89,2
	Toplam	n	122	90	212
		%İEL	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

p=0,318

İEL varlığının, duyarlılığı %90,9, özgüllüğü ise %13,3 olarak hesaplandı. Bu değerler İEL varlığının MF lezyonlarını saptamada oldukça duyarlı olmasına rağmen, kontrol grubunun büyük bir kısmında da gözlenmesi nedeniyle, MF dışı lezyonları ayırmada çok kullanışlı bir parametre olmadığı şeklinde yorumlandı. Özgüllüğün düşük olmasına bağlı olarak, İEL in izlendiği bir lezyonun MF olabilme olasılığı da çok düşük bulundu (pozitif beklenen değer: %58,7). Negatif beklenen değer ise %52,1 olarak hesaplandı. İEL varlığının tanısal doğruluğu ise %58,1 olarak bulundu.

Tablo 10: İEL varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

İntraepidermal lenfosit varlığı (İEL)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU

DUYARLILIK	%90,9
ÖZGÜLLÜK	%13,3
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%58,7
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%52,1
TANISAL DOĞRULUK	%58,1

MF e ait spesifik bir bulgu olarak tanımlanan Pautrier mikroabsesi (PM) ise değerlendirilen toplam 212 biyopsi materyalinin sadece 23 ünde (%10,8) izlendi. PM nin izlendiği biyopsi materyallerinin hepsi MF grubuna aitti. PM nin, MF grubundaki görülme oranı ise %18,9 olarak bulundu. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada, MF ve kontrol grubu arasında, PM yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Tablo 11: MF ve kontrol grubunda PM

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
PM	Yok	n	99	90	189
		%PM	52,4	47,6	100,0
		%grup	81,1	100,0	89,2
		%toplam	46,7	42,5	89,2
	Var	n	23	0	23
		%PM	100,0	0	100,0
		%grup	18,9	0	10,8
		%toplam	10,8	0	10,8
	Toplam	n	122	90	212
		%PM	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

$p<0,001$

PM inin duyarlılığı %18,9, özgüllüğü %100,0 olarak hesaplandı. Duyarlılığın bu kadar düşük olmasını, MF tanısı almış biyopsi materyallerinde %81,1 oranında PM nin izlenmemesine bağladık. Özgüllüğün %100 olması ise, kontrol grubunu oluşturan biyopsi materyallerinin hiçbirinde PM gözlenmemesi ile açıklanabilir. Bu oranlar, PM nin MF erken dönemini saptamada duyarlı bir histolojik kriter olamayacağı ancak PM nin saptandığı bir lezyonun kesinlikle MF olması gerektiği şeklinde yorumlandı. Bu da PM için pozitif beklenen değerin % 100 olması ile doğrulanmaktadır. Bununla birlikte negatif beklenen değer %47,6 bulundu. PM inin tanısallık doğruluk oranı ise %53,3 olarak hesaplandı. (Tablo 12)

Tablo 12: PM ne ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Pautrier mikroabsesi (PM)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%18,9
ÖZGÜLLÜK	%100,0
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%100,0
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%47,6
TANISAL DOĞRULUK	%53,3

Pagetoid epidermotropizm (PE), değerlendirilen tüm biyopsi materyallerinin sadece 11 inde (%5,2) gözlendi. PE saptanan biyopsi materyallerinin 6 sı (%54,5) MF, 5 i (%45,5) kontrol grubu içerisinde yer almakta idi. PE in, MF grubu içerisindeki görülme oranı %4,9, kontrol grubu içerisindeki görülme oranı %5,6 olarak hesaplandı. Tek değişkenli analiz yöntemi ile MF ve kontrol grubu arasında PE yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,99$). PE ile ilgili sonuçlar Tablo 13 de gösterilmektedir.

Tablo 13 : MF ve kontrol grubunda PE

			GRUP		TOPLAM
PE			MF	KONTROL	
	Yok	n	116	85	201
		%PE	57,7	42,3	100,0
		%grup	95,1	94,4	94,8
		%toplamlam	54,7	40,1	94,8
	Var	n	6	5	11
		%PE	54,5	45,5	100,0
		%grup	4,9	5,6	5,2
		%toplamlam	2,8	2,4	5,2
	Toplam	n	122	90	212
		%PE	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlam	57,5	42,5	100,0

p=0,99

Çalışmamızda PE in duyarlılığı %4,9, özgüllüğü %94,4 olarak hesaplandı. Özgüllüğünün yüksek olmasına bağlı olarak, pozitif beklenen değer %89,1 gibi yüksek bir değere ulaşırken negatif beklenen değer %42,3 olarak hesaplandı. Tanısal doğruluk oranı ise %42,9 idi. Duyarlılığın düşük olmasının sebebi, PE in MF tanıli biyopsilerin sadece 5 inde gözlenmesi, özgüllüğün yüksek olmasının sebebi ise PE in kontrol grubunda sadece 6 biyopsi materyalinde saptanması idi. Duyarlılığın oldukça düşük olması, bu histopatolojik parametrenin MF erken dönemini saptamada yetersiz olduğu şeklinde yorumlandı. Özgüllüğünün yüksek olması ise, PE varlığının MF in benign dermatozlardan ayırımında anlamlı bir bulgu olduğunu düşündürdü.

Tablo 14: PE ne ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Pagetoid epidermotropizm (PE)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%4,9
ÖZGÜLLÜK	%94,4
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%89,1
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%42,3
TANISAL DOĞRULUK	%42,9

Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı (HL) ise, değerlendirilen toplam 212 biyopsi materyalinin 72 sinde (%34) gözlemlendi. HL bulunan biyopsilerin 49 u (%68,1) MF, 23 ü (%31,9) kontrol grubuna aitti. HL nin MF grubundaki görülme yüzdesi %40,2, kontrol grubundaki görülme yüzdesi %25,6

olarak hesaplandı. Tek değişkenli analiz yöntemi ile MF ve kontrol grubu arasında HL yönünden anlamlı farklılık saptandı (p=0,026).

Tablo 15 : MF ve kontrol grubunda HL

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
HL	Yok	n	73	67	140
		%HL	52,1	47,9	100,0
		%grup	59,8	74,4	66,0
		%toplam	34,4	31,6	66,0
	Var	n	49	23	72
		%HL	68,1	31,9	100,0
		%grup	40,2	25,6	34,0
		%toplam	23,1	10,8	34,0
	Toplam	n	122	90	212
		%HL	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

p=0,026

HL in MF erken dönemi saptama duyarlılığı %40,1 olarak bulundu. Buna karşın özgüllüğü %74,4 olarak hesaplandı. Duyarlılığın düşük olması, HL lerin MF tanısı almış biyopsi materyallerinin yarıdan fazlasında gözlenmemesinden kaynaklanmaktaydı. Buna karşın özgüllüğün nispeten yüksek olması ise bu parametrenin MF dışı lezyonların ⅔ ünden fazlasında izlenmemesi ile ilişkilendirildi. HL için pozitif beklenen değer %68, negatif beklenen değer %47,8 olarak hesaplandı. Tanısal doğruluk oranı ise % 54,7 idi. Bu sonuçlar HL in MF erken dönem lezyonlarını saptamada duyarlı olmadığını ancak MF i taklit edebilen benign lezyonlardan ayırımında nispeten kullanışlı bir histopatolojik bulgu olabileceğini göstermektedir.

Tablo 16: HL e ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit (HL)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%40,1
ÖZGÜLLÜK	%74,4
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%68
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%47,8
TANISAL DOĞRULUK	%54,7

MF erken dönemi tanısına spesifik olduğu öne sürülen uygunsuz epidermotropizm (UE) ise değerlendirilen toplam 212 biyopsi materyalinin 46 sında (%21,7) izlendi. UE saptanan biyopsi materyallerinin 41 i (%89,1) MF, 5 i (%10,9) kontrol grubundan idi. UE, MF grubuna ait biyopsilerin %33,6 sında, kontrol grubuna ait biyopsilerin ise %5,6 sında gözlemlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada MF ve kontrol grubu arasında UE yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Bu farkın oluşması UE izlenen biyopsi materyallerin %89,1 inin MF grubuna ait biyopsilerden meydana gelmesi ile açıklanabilir. UE ye ait sonuçlar ve iki grup arasındaki karşılaştırmalar Tablo 17 de gösterilmektedir.

Tablo 17 : MF ve kontrol grubunda UE

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
UE	Yok	n	81	85	166
		%UE	48,8	51,2	100,0
		%grup	66,4	94,4	78,3
		%toplam	38,2	40,1	78,3
	Var	n	41	5	46
		%UE	89,1	10,9	100,0
		%grup	33,6	5,6	21,7
		%toplam	19,3	2,4	21,7
	Toplam	n	122	90	212
		%UE	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

$p < 0,001$

Çalışmamızda UE nin duyarlılığı %33,6, özgüllüğü %94,4 olarak bulundu. Duyarlılığın düşük olması UE in MF erken dönemini saptamada yetersiz olduğunu göstermektedir. Buna rağmen özgüllüğünün yüksek olması ise, UE varlığının MF in, benzer histolojik görünüme sahip benign dermatozlardan ayırımında oldukça

kullanışlı bir bulgu olduğuna işaret etmektedir. Özgüllüğünün yüksek olmasına bağlı olarak, UE in izlendiği bir punch biyopsi materyalinin MF olma ihtimali oldukça yüksek bulundu (pozitif beklenen değer %89,1). Negatif beklenen değer ise %42,4 olarak hesaplandı. Bu değer de, UE in izlenmediği bir punch biyopsi materyalinin, gerçekten MF dışı bir lezyon olabilme ihtimalinin oldukça düşük olduğunu göstermekte idi. UE nin tanısal doğruluk oranı ise % 59,4 idi. Tanısal doğruluk oranının düşük olması, bu parametrenin tanı amacıyla tek başına güvenli olmadığı şeklinde yorumlandı.

Tablo 18: UE e ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Uygunsuz epidermotropizm (UE)	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%33,6
ÖZGÜLLÜK	%94,4
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%89,1
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%42,4
TANISAL DOĞRULUK	%59,4

Epidermal değişiklikler başlığı altında değerlendirilen bir diğer parametre ise spongiozis idi. Spongiozis değerlendirilirken öncelikle tüm biyopsi materyallerinde spongiozisin olup olmadığına bakıldı. Daha sonra spongiozisin şiddeti değerlendirildi. Toplam 212 biyopsi materyalinin 148 inde (%69,8) spongiozis izlendi. Bu biyopsilerin 73 ü (%49,3) MF, 75 i (%50,7) kontrol grubuna aitti. Çalışmamızda spongiozisin MF grubunda görülme oranı %59,8, kontrol grubunda görülme oranı ise %83,3 olarak hesaplandı. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada MF ile kontrol grubu arasında spongiozis varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Bu fark, kontrol grubunu oluşturan biyopsi materyallerinin % 83,3 ünde spongiozis izlenmesi, buna karşılık MF grubunda %59,8 oranında spongiozis gözlenmesi ile açıklanabilir.

Tablo 19 : MF ve kontrol grubunda spongiozis

			GRUP		TOPLAM
Spongiozis			MF	KONTROL	
	Yok	n %Spongiozis	49 76,6	15 23,4	64 100,0

		%grup %toplam	40,2 23,1	16,7 7,1	30,2 30,2
	Var	n %Spongiozis %grup %toplam	73 49,3 59,8 34,4	75 50,7 83,3 35,4	148 100,0 69,8 69,8
	Toplam	n %Spongiozis %grup %toplam	122 57,5 100,0 57,5	90 42,5 100,0 42,5	212 100,0 100,0 100,0

p<0,001

Spongiozisin duyarlılığı %59,8, özgülülüğü %16,7 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar aslında beklenildiği gibi, MF de epidermal yanıtın spongiozis olmadan geliştiğini göstermektedir. Özellikle özgülülüğün çok düşük olması spongiozisin, MF ile karışabilen benign dermatozların lehine kullanılabilecek bir bulgu olduğunu işaret etmektedir.

Spongiozisin saptandığı toplam 148 biyopsi materyalinde hafif ve şiddetli olmak üzere spongiozisin şiddeti değerlendirildi. Buna göre hafif spongiozis 83 (%56,1) biyopsi materyalinde izlendi. Şiddetli spongiozis ise 65 (%43,9) biyopsi materyalinde saptandı. MF tanılı 73 biyopsi materyalinin 68 inde (%93,2) hafif, 5 inde (%6,8) şiddetli spongiozis tespit edildi. Kontrol grubunda spongiozis gözlenen 75 biyopsinin, 15 inde (%20) hafif, 60 ında (%80) şiddetli spongiozis izlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada, spongiozisin şiddeti yönünden iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. (p<0,001). Bu farklılık, hafif spongiozisin bulunduğu 83 biyopsinin %81,9 unun MF grubunda, şiddetli spongiozisin var olduğu 65 biyopsinin %92,3 ünün kontrol grubunda yer almasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 20 : MF ve kontrol grubunda spongiozis şiddeti

			GRUP		TOPLAM
Spongiozis			MF	KONTROL	
	Hafif	n	68	15	83
		%Spongiozis	81,9	18,1	100,0
		%grup	93,2	20,0	50,7
	Şiddetli	%toplamlam	45,9	10,1	50,7
		n	5	60	65
		%Spongiozis	7,7	92,3	100,0
		%grup	6,8	80,0	43,9
		%toplamlam	3,4	40,5	43,9
	Toplam	n	73	75	148
		%Spongiozis	100,0	100,0	100,0
		%grup	49,3	50,7	100,0
		%toplamlam	49,3	50,7	100,0

p<0,001

Nekrotik keratinosit 212 biyopsi materyalinin 74 ünde (%35,1) vardı. Yetmişdört biyopsi materyalinin % 41,9 unu MF grubu, %58,1 ini kontrol grubu oluşturmakta idi. Değerlendirilen 122 MF tanılı biyopsi materyalinin 31 inde (%25,4), kontrol grubunda ise 43 biyopside (%48,3) nekrotik keratinosit izlendi. Histolojik olarak nekrotik keratinositlerin her iki grupta da görülme yüzdeleri düşük olmakla birlikte, tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p=0,001).

Tablo 21: MF ve kontrol grubunda nekrotik keratinosit

			GRUP		TOPLAM
Nekrotik keratinosit			MF	KONTROL	
	Yok	n	91	15	64
		%Spongiozis	76,6	23,4	100,0
		%grup	40,2	16,7	30,2
	Var	%toplamlam	23,1	7,1	30,2
		n	73	75	148
		%Spongiozis	49,3	50,7	100,0
		%grup	59,8	83,3	69,8
		%toplamlam	34,4	35,4	69,8
	Toplam	n	122	90	212
		%Spongiozis	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlam	57,5	42,5	100,0

p=0,001

c) MF ve kontrol biyopsilerinde dermal değişikliklerin dağılımı ve sonuçların karşılaştırılması

Dermal değişiklikler başlığı altında incelenen 7 histopatolojik parametrenin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları Tablo 22 de gösterilmektedir.

Tablo 22: Dermal değişikliklerin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları

	MF n=122 (%)	Kontrol grubu n=90 (%)
Papiller dermiste fibrozis	58 (47,5)	32 (35,6)
Papiller dermiste ödem	10 (8,2)	9 (10,0)
Papiller dermiste kaba kollajen	45 (36,9)	15 (16,7)
Melanofaj varlığı	45 (36,9)	18 (20,0)
Eozinofil varlığı	11 (9,0)	16 (17,8)
Plazma hücresi varlığı	6 (4,9)	4 (4,4)
Dermal lenfositik infiltrasyon		
DLİ Ø	1 (0,8)	0
Hafif DLİ	58 (47,6)	33 (36,7)
Orta derecede DLİ	37 (30,3)	29 (32,2)
Şiddetli DLİ	26 (21,3)	28 (31,1)

Papiller dermiste fibrozis varlığı, değerlendirilen 212 biyopsi materyalinin 90'ında (%42,5) gözlemlendi. Bunların %64,4 ü MF, %35,6 sı kontrol grubunda idi Papiller dermiste fibrozis varlığının gruplar içindeki dağılımına bakıldığında, incelenen 122 MF tanılı biyopsi materyalinin 58 inde (%47,5), kontrol grubunu oluşturan 90 biyopsi materyalinin ise 32 sinde (%35,6), papiller dermiste fibrozis varlığı izlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada iki grup arasında, papiller dermiste fibrozis varlığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,081$).

Tablo 23: MF ve kontrol grubunda papiller dermiste fibrozis varlığı

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
Papiller dermiste fibrozis	Yok	n	64	58	122
		%fibrozis	52,5	47,5	100,0
		%grup	52,5	64,4	57,5
		%toplam	30,2	27,4	57,5
	Var	n	58	32	90
		%fibrozis	64,4	35,6	100,0
		%grup	47,5	35,6	42,5
		%toplam	27,4	15,1	42,5
	Toplam	n	122	90	212
		%fibrozis	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

p=0,081

Bu çalışmada papiller dermisteki fibrozisin duyarlılığı %47,5, özgüllüğü %64,4 olarak hesaplandı. Pozitif beklenen değer %64,4, negatif beklenen değer ise %47,5 idi. Tanısal doğruluk oranı ise %55,6 olarak bulundu.

Tablo 24: Papiller dermiste fibrozis varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Papiller dermiste fibrozis varlığı	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%47,5
ÖZGÜLLÜK	%64,4
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%64,4
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%47,5
TANISAL DOĞRULUK	%55,6

Papiller dermiste ödem ise 212 biyopsi materyalinin sadece 19 unda (%9,0) saptandı. Bunların 10 u (%52,6) MF, 9 u (%47,4) kontrol grubuna ait biyopsi materyalleri idi. Bu histolojik bulgu, MF tanılı biyopsilerin % 8,2 sinde gözlenirken, kontrol grubunun ise %10 unda izlenmekte idi. Papiller dermiste ödem açısından her iki grup arasında da istatistiksel açıdan fark bulunmadı (p=0,650).

Tablo 25: MF ve kontrol grubunda papiller dermiste ödem varlığı

			GRUP		TOPLAM
Papiller dermiste ödem			MF	KONTROL	
	Yok	n	112	81	193
		%ödem	58,0	42,0	100,0
		%grup	91,8	90,0	91,0
		%toplamlam	52,8	38,2	91,0
	Var	n	10	9	19
		%ödem	52,6	47,4	100,0
		%grup	8,2	10,0	9,0
		%toplamlam	4,7	4,2	9,0
	Toplam	n	122	90	212
		%ödem	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlam	57,5	42,5	100,0

p=0,650

Papiller dermiste kaba kollajen varlığı ise, tüm biyopsi materyallerinin %28,3 ünde izlendi. Gruplardaki dağılımına bakıldığında, MF tanılı biyopsilerin 45 inde (%36,9), kontrol grubu biyopsilerinin 10 unda (%16,7) papiller dermiste kaba kollajen varlığı gözlemlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile her iki grup arasında papiller dermiste kaba kollajen varlığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Klinik olarak kaba kollajen varlığının her iki grupta görülme yüzdeleri düşük olmasına rağmen, MF grubunda saptanan sayı, kontrol grubunda saptanan biyopsinin 2 katından fazladır. Kaba kollajen varlığı ile ilgili sonuçlar Tablo 26 da gösterilmektedir.

Tablo 26: MF ve kontrol grubunda papiller dermiste kaba kollajen varlığı

			GRUP		TOPLAM
Papiller dermiste kaba kollajen			MF	KONTROL	
	Yok	n	77	75	152
		% kaba kollajen	50,7	49,3	100,0
		%grup	63,1	83,3	71,7
		%toplamlam	36,3	35,4	71,7
	Var	n	45	15	60
		%kaba kollajen	75,0	25,0	100,0
		%grup	36,9	16,7	28,3
		%toplamlam	21,2	7,1	28,3
	Toplam	n	122	90	212
		%kaba kollajen	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlam	57,5	42,5	100,0

p<0,001

Çalışmamızda kaba kollajen varlığının duyarlılığı %36,9, özgüllüğü %83,3 olarak bulundu. Bu sonuçlar kaba kollajen varlığının MF erken dönemini saptamada duyarlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak benign deri lezyonlarından ayırımında ise spesifik olduğunu göstermektedir. Özgüllüğün yüksek olmasına bağlı olarak pozitif beklenen değer %75 oranında hesaplandı. Negatif beklenen değer %49,3 olarak bulundu. Tanısal doğruluk oranı ise %56,6 idi.

Tablo 27: Papiller dermiste kaba kollajen varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Papiller dermiste fibrozis varlığı	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%36,9
ÖZGÜLLÜK	%83,3
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%75
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%49,3
TANISAL DOĞRULUK	%56,6

Melanofaj varlığı ise 212 biyopsi materyalinin 63 ünde (%29,7) gözlemlendi. Bu biyopsilerin %71,4 ü MF, %28,6 sı kontrol grubunda yer almakta idi. Melanofaj varlığı MF tanılı biyopsilerin 45 inde (%36,9) gözlenirken, kontrol grubunda sadece 18 biyopsi materyalinde (%20) izlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada iki grup arasında melanofaj varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,008). Melanofaj varlığına ait karşılaştırmalı sonuçlar Tablo 28 de gösterilmektedir.

Tablo 28: MF ve kontrol grubunda melanofaj varlığı

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
Melanofaj	Yok	n	77	72	149
		% melanofaj	50,7	48,3	100,0
		%grup	63,1	80,0	70,3
	Var	%toplam	36,3	34,0	70,3
		n	45	18	63
		%melanofaj	75,0	28,6	100,0
		%grup	36,9	20,0	29,7
		%toplam	21,2	8,5	29,7
	Toplam	n	122	90	212
		%melanofaj	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

p=0,008

Eozinofil varlığı ise değerlendirilen toplam 212 biyopsi materyalinin 27 sinde (%12,7) izlendi. Eozinofil varlığı, MF tanılı biyopsilerin 11 inde (%9), kontrol grubunun 16 sında (%17,8) mevcuttu. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada iki grup arasında eozinofil varlığı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,059). Eozinofil varlığına ait sonuçlar Tablo 29 da gösterilmektedir.

Tablo 29: MF ve kontrol grubunda eozinofil varlığı

			GRUP		TOPLAM
Eozinofil			MF	KONTROL	
	Yok	n	111	74	185
		% eozinofil	60,0	40,0	100,0
		%grup	91,0	82,2	87,3
	Var	%toplamlar	52,4	34,9	87,3
		n	11	16	27
		% eozinofil	40,7	59,3	100,0
		%grup	9,0	17,8	12,7
		%toplamlar	5,2	7,5	12,7
	Toplam	n	122	90	212
		% eozinofil	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlar	57,5	42,5	100,0

p=0,059

Plazma hücresi ise 122 MF tanılı biyopsinin sadece 6 sında (%4,9) gözlemlendi. Kontrol grubunda da 4 biyopsi materyalinde (%4,4) mevcuttu. Tüm biyopsi materyallerindeki görülme oranı ise %4,7 idi. Oranların çok düşük olmasına bağlı olarak iki grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,872).

Tablo 30: MF ve kontrol grubunda plazma hücresi varlığı

			GRUP		TOPLAM
Plazma hücresi			MF	KONTROL	
	Yok	n	116	86	202
		% plazma hücresi	57,4	42,6	100,0
		%grup	95,1	95,6	95,3
	Var	%toplamlar	54,7	40,6	95,3
		n	6	4	10
		% plazma hücresi	60,0	40,0	100,0
		%grup	4,9	4,4	4,7
		%toplamlar	2,8	1,9	4,7
	Toplam	n	122	90	212
		% plazma hücresi	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlar	57,5	42,5	100,0

		%toplam			
--	--	---------	--	--	--

p=0,872

Çalışmamızda dermal lenfositik infiltrasyon (DLİ), mononükleer hücre infiltrasyonun yoğunluğuna göre 3 kategoride incelendi. Buna göre, 212 biyopsi materyalinin 91 inde (%43,4) hafif DLİ, 66 sında (%31,1) orta derecede DLİ, 54 ünde (%25,5) ise şiddetli DLİ gözlemlendi. Bir biyopsi materyalinde ise DLİ olmadığına karar verildi. Bu biyopsi materyali MF grubuna aitti. Hafif DLİ izlenen 91 olgunun 58 si (%63,7) MF, 33 ü (%36,7) kontrol grubundan idi. Orta derecede DLİ ise MF tanılı biyopsi materyallerinin 37 ünde (%56,1), kontrol grubunun ise 29 unda (%32,2) gözlemlendi. Şiddetli DLİ, 26 (%21,3) MF, 28 (%25,5) kontrol biyopsisinde mevcuttu. Bu sonuçlara göre, MF erken dönem şüphesi taşıyan bir lezyonun farklı yoğunluklarda bir lenfositik infiltrasyona sahip olabileceği düşünüldü. Bu da her konağın tümöre karşı farklı immünreaksiyon verebilecek olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında dermal lenfositik infiltrasyon yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,053). Klinik olarak hafif DLİ un görülme oranı MF grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına rağmen, orta ve şiddetli DLİ açısından iki grup arasında belirgin farklılık olmaması, DLİ un istatistiksel olarak anlamlı olmadığını açıklayabilir.

Tablo 31: MF ve kontrol gruplarında dermal lenfositik infiltrasyonu

			GRUP		TOPLA M
			MF	KONTRO L	
DERMAL LENFOSİTİK İNFİLTRASYON	Yok	n %DLİ %grup %topla m	1 100, 0 0,8 0,5	0 0 0 0	1 100,0 0,5 0,5
	Hafif	n %DLİ %grup %topla m	58 63,7 47,6 27,4	33 36,3 36,7 15,6	91 100,0 42,9 52,9
	Orta	n % DLİ %grup %topla m	37 56,1 30,3 17,5	29 43,9 32,2 13,7	66 100,0 31,1 31,1
	Şiddetli	n % DLİ %grup %topla	26 48,1 21,3 12,3	28 51,9 31,1 13,2	54 100,0 25,5 25,5

		m			
	TOPLAM	n % DLİ %grup %topla m	122 57,5 100, 0 57,5	90 42,5 100,0 42,5	212 100,0 100,0 100,0

p=0,053

d) MF ve kontrol biyopsilerinde lenfositik atipinin dağılımı ve sonuçların karşılaştırılması

Lenfositik atipi başlığı altında incelenen 3 parametrenin, MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları Tablo 32 de gösterilmektedir.

Tablo 32: Lenfositik atipi başlığı altında incelenen parametrelerin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımı

	MF n=122 (%)	Kontrol grubu n=90 (%)
Lenfositik atipi yok veya belirsiz	83 (68,0)	90 (100,0)
Belirgin lenfositik atipi	39 (32,0)	0
Kıvrımlı nükleus varlığı	80 (65,6)	34 (37,8)
Epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması	34 (27,9)	3 (3,3)

Toplam 212 biyopsi materyalinin 173 ünde lenfositik atipi yok veya belirsiz olarak değerlendirildi. Bunların 83 ü (%68,0) MF, 90 ı (%100,0) kontrol grubundan oluşmakta idi. Belirgin lenfositik atipi ise 212 biyopsinin sadece 39 unda (%18,4) izlendi. Bu 39 biyopsi materyalinin hepsi MF grubuna ait olup bu grubun %32 sini oluşturmaktaydı. Kontrol grubuna ait hiçbir biyopsi materyalinde belirgin lenfositik atipi izlenmedi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında belirgin lenfositik atipi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Tablo 33: MF ve kontrol gruplarında lenfositik atipi belirginliği

			GRUP		TOPLAM
Lenfositik atipi			MF	KONTROL	
	Yok veya belirsiz	n	83	90	173
		% lenfositik atipi	48,0	52,0	100,0
		%grup	68,0	100,0	81,6
		%toplam	39,2	42,5	81,6
	belirgin	n	39	0	39
		% lenfositik	100,0	0	100,0

		atipi %grup %toplam	32,0 18,4	0 0	18,4 18,4
	Toplam	n % lenfositik atipi %grup %toplam	122 57,5 100,0 57,5	90 42,5 100,0 42,5	212 100,0 100,0 100,0

p<0,001

Lenfositik atipi belirginliğinin duyarlılığı %31,9, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Duyarlılığın düşük olması, bu parametrenin 122 MF tanılı biyopsi materyalinin sadece 39 unda saptanması, buna karşın özgüllüğün yüksek olması ise kontrol grubuna ait hiçbir biyopsi materyalinde belirgin lenfositik atipinin belirlenmemesi ile açıklanabilir. Bu sonuçlar doğrultusunda lenfositik atipinin MF i saptama konusunda çok duyarlı olmadığı, ancak var olması durumunda, MF ile karışabilen lezyonları kesin ekarte edebildiği sonucuna ulaşıldı. Özgüllüğün %100 olması nedeniyle lenfositik atipinin belirgin olduğu bir lezyonun gerçekten MF olma olasılığı (pozitif beklenen değer) %100 bulundu. Belirgin lenfositik atipinin izlenmediği bir lezyonun ise gerçekten MF dışı bir lezyon olma olasılığı (negatif beklenen değer) ise %52 olarak belirlendi. Tanısal doğruluk oranı ise (%60,8), bu bulgunun tek başına MF erken dönem tanısı vermede çok güvenilir olmadığını göstermekteydi. Lenfositik atipi belirginliğine ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar Tablo 34 de gösterilmektedir.

Tablo 34: Lenfositik atipi belirginliğine ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Lenfositik atipi belirginliği	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%31,9
ÖZGÜLLÜK	%100
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%100
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%52
TANISAL DOĞRULUK	%60,8

Kıvrımlı nükleus varlığı ise değerlendirilen 212 biyopsi materyalinin 114 ünde (%53,8) saptandı. Bunların %70,2 si MF, %29,8 i kontrol grubuna ait biyopsilerdi. Kıvrımlı nükleus MF grubunda 80 biyopsi materyalinde (%65,6) gözlenirken, kontrol grubunda 34 biyopsi materyalinde (%37,8) izlendi. Tek

değişkenli analiz yöntemi ile kıvrımlı nükleus yününden her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 35: MF ve kontrol gruplarında kıvrımlı nükleus varlığı

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
Kıvrımlı nükleus	Yok	n	42	56	98
		% k. nükleus	42,9	57,1	100,0
		%grup	34,4	62,2	46,2
		%toplamlam	19,8	26,4	46,2
	Var	n	80	34	114
		% k. nükleus	70,2	29,8	100,0
		%grup	65,6	37,8	53,8
		%toplamlam	37,7	16,0	53,8
	Toplam	n	122	90	212
		% k. nükleus	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplamlam	57,5	42,5	100,0

p<0,001

Çalışmamızda kıvrımlı nükleus varlığının duyarlılığı %34,4, özgüllüğü ise %62,2 olarak bulundu. Bu oranların düşük olması kıvrımlı nükleus varlığının MF tanısı ve ayırıcı tanısında tek başına kullanışlı bir bulgu olmadığı şeklinde yorumlandı. Kıvrımlı nükleus varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar Tablo 36 da gösterilmektedir.

Tablo 36: Kıvrımlı nükleus varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

Kıvrımlı nükleus varlığı	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%34,4
ÖZGÜLLÜK	%62,2
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%65,5
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%57,1
TANISAL DOĞRULUK	%64,1

Değerlendirilen 212 biyopsi materyalinin sadece 37 sinde (%17,5) epidermal yerleşimli lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük oldukları gözlemlendi. Otuzyediy biyopsi materyalinin %91,9 u MF, %8,1 i kontrol grubuna ait biyopsi materyalleri idi. Bu parametre, MF grubunu oluşturan biyopsilerin 34 ünde (%27,9), kontrol grubunu oluşturan biyopsilerin ise sadece 3 ünde (%3,3) gözlemlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında epidermal

lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük olması (epidermal lenfosit>dermal lenfosit) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.001$).

Tablo 37: MF ve kontrol grubunda epidermal lenfosit > dermal lenfosit varlığı

			GRUP		TOPLAM
			MF	KONTROL	
Epidermal lenfositler>dermal lenfositler	Yok	n	88	87	175
		%epi len >der len	50,3	49,7	100,0
		%grup	72,1	96,7	82,5
	Var	%toplam	41,5	41,0	82,5
		n	34	3	37
		%epi len >der len	91,9	8,1	100,0
	Toplam	%grup	27,9	3,3	17,5
		%toplam	16,0	1,4	17,5
		n	122	90	212
		%epi len >der len	57,5	42,5	100,0
		%grup	100,0	100,0	100,0
		%toplam	57,5	42,5	100,0

$p<0,001$

Çalışmamızda epidermal lenfosit>dermal lenfosit varlığının duyarlılığı %27,9, özgüllüğü %96,7 olarak hesaplandı. Buna bağlı olarak pozitif beklenen değer % 91,9, negatif beklenen değer ise %49,7 olarak bulundu. Bu parametrenin tanısal doğruluk oranı ise %57 idi. Bu sonuçlar epidermal lenfosit>dermal lenfosit varlığının MF lezyonlarını saptamada duyarsız oldukları, ancak var olduklarında MF benzeri benign deri hastalıklarından ayırımı konusunda oldukça güvenilir olduklarını göstermekteydi.

Tablo 38: Epidermal lenfosit>dermal lenfosit varlığına ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

epidermal lenfosit>dermal lenfosit varlığı	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%27,9
ÖZGÜLLÜK	%96,7
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%91,9
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%49,7
TANISAL DOĞRULUK	%57

MF erken dönem tanısında güvenilir histolojik bulgular oldukları öne sürülen ve çalışmamızda tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelere ait duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 39 da gösterilmektedir.

Tablo 39: Tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelere ait duyarlılık ve özgüllük oranları

	MF GRUBU (n=122)	Kontrol GRUBU (n=90)	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)
BTLĐ	75	13	61,5	85,6
İEL	111	78	90,9	13,3
PM	23	0	18,9	100
PE	6	5	4,9	94,4
HL	49	23	40,1	74,4
UE	41	5	33,6	94,4
Fibrozis	58	32	47,5	64,4
Kaba kollajen	45	15	36,9	83,3
Lenfositik atipi	39	0	31,9	100
Kıvrımlı nükleus	80	34	34,4	62,2
Epidermal lenf.>Dermal lenf.	34	3	27,9	96,7

Bu sonuçlara göre İEL haricinde diğer tüm parametrelerin duyarlılığı düşük, buna karşın özgüllükleri yüksek bulundu. Bu sonuçlar, histolojik bulguların her birinin MF e spesifik olduğunu ve her birinin ayırıcı güçlerinin yüksek olduğunu göstermekte idi.

Tek değişkenli analiz yöntemlerinde anlamlı farklılıklara sahip parametrelerin çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi ile analizleri sonucunda, bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve uygunsuz epidermotropizmin diğer parametrelere göre ayırıcı güçlerinin daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca bu parametrelerin herbirinin bağımsız tanısal özellikler olduğu gösterildi.

Tablo 40: Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre bağımsız tanısal histolojik bulgular

Histolojik kriterler	İstatistiksel anlam	Odds oranı	%95 güven aralığı	
			En düşük	En yüksek
Bazal tabakada lenfosit dizilimi	p=0,000	7,585	3,639	15,811
Uygunsuz epidermotropizm	p=0,001	6,318	2,191	18,219
Epidermal lenfosit>dermal lenfosit	p=0,004	6,709	1,815	24,791

2) İMMÜNHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

İmmünhistokimyasal olarak CD3 ve CD7 çalışılan 30 MF biyopsisine ait sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 41: MF grubunda CD3 ve CD7 ye ait boyanma skorları

	CD3(+)	CD7(+)
Biyopsi 1	3	1
Biyopsi 2	3	2
Biyopsi 3	4	1
Biyopsi 4	4	0
Biyopsi 5	3	1
Biyopsi 6	3	2
Biyopsi 7	4	2
Biyopsi 8	4	0
Biyopsi 9	3	3
Biyopsi 10	3	3
Biyopsi 11	2	0
Biyopsi 12	4	0
Biyopsi 13	4	2
Biyopsi 14	4	3
Biyopsi 15	4	1
Biyopsi 16	4	0
Biyopsi 17	4	3
Biyopsi 18	4	1
Biyopsi 19	4	2
Biyopsi 20	4	3
Biyopsi 21	3	3
Biyopsi 22	4	2
Biyopsi 23	2	2
Biyopsi 24	2	1
Biyopsi 25	3	2
Biyopsi 26	2	1
Biyopsi 27	3	0
Biyopsi 27	1	0
Biyopsi 29	4	1
Biyopsi 30	3	0

Delesyonun saptandığı biyopsiler kalın karakter ile yazılmıştır

CD7 delesyonu, her bir biyopsi materyali için elde edilen CD7 boyanma skorunun CD3 boyanma skorundan en az 2 kategori düşük olması durumunda (+) kabul edildi. Buna uygun olarak 17 MF erken dönem tanısı almış biyopsi materyalinde (%56,7) CD7 delesyonu saptandı. Onüç biyopsi materyalinde ise

(%43,3) CD7 delesyonu gözlenmedi. CD3 ile 30 MF biyopsi materyalinin 15 i (%50) 4+, 10 u (%33,3) 3+, 4 ü (%13,3) 2+ ve 1 i (%0,33) 1+ boyanma göstermekte idi. CD7 ile 6 biyopsi materyalinde (%20) 3+, 8 biyopsi materyalinde (%26,6) 2+, 8 biyopsi materyalinde (%26,6) 1+ izlendi. Sekiz biyopsi materyalinde (%26,6) ise boyanma izlenmedi.

Tablo 42: Kontrol grubunda CD3 ve CD7 ye ait boyanma skorları

TANI		CD3 (+)	CD7(+)
psöriazis	Biyopsi 1	3	1
psöriazis	Biyopsi 2	4	2
psöriazis	Biyopsi 3	4	0
psöriazis	Biyopsi 4	4	2
psöriazis	Biyopsi 5	3	2
psöriazis	Biyopsi 6	3	1
Liken planus	Biyopsi 7	4	1
Liken planus	Biyopsi 8	3	3
Liken planus	Biyopsi 9	2	2
Liken planus	Biyopsi 10	4	3
Liken planus	Biyopsi 11	4	2
Liken planus	Biyopsi 12	2	1
Liken planus	Biyopsi 13*	1	4
Spongiotik d.	Biyopsi 14	2	2
Spongiotik d.	Biyopsi 15	1	1
Spongiotik d.	Biyopsi 16	0	0
Spongiotik d.	Biyopsi 17	2	1
Spongiotik d.	Biyopsi 18	3	2
Spongiotik d.	Biyopsi 19	3	1
Spongiotik d.	Biyopsi 20	3	1

Delesyonun saptandığı biyopsiler kalın karakter ile yazılmıştır

*CD3 boyanma skoru < CD7 boyanma skoru

Kontrol grubunun 9 unda (%45) CD7 delesyonu saptandı. Onbir biyopsi materyalinde (%55) ise CD7 delesyonu gözlenmedi. Kontrol grubu içerisinde psöriazis tanılı 6 biyopsi materyalinin 5 inde (%83,3) CD7 delesyonu gözlenmesi dikkat çekiciydi. Liken planus ve spongiotik dermatitlerde ise CD7 delesyonu %28,6 oranında izlendi. Sadece 1 biyopsi materyalinde (kontrol biyopsi no:13) CD3 boyanma skoru, CD7 boyanma skorundan daha az olarak izlendi.

Tek değişkenli analiz yöntemi ile MF ve kontrol grubu arasında delesyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,419). Bu

sonuçlar CD7 delesyonunun MF erken dönem tanısında kullanışlı bir yardımcı yöntem olmadığını göstermektedir. Ayrıca MF ile kontrol grubunu oluşturan hastalıklar tek tek karşılaştırıldığında CD7 delesyonu yönünden anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 43).

Tablo 43 MF ve kontrol grubunda CD7 delesyonu

			DELESYON		TOPLAM
			YOK	VAR	
GRUP	MF	n	13	17	30
		%delesyon	54,2	65,4	60,0
		%grup	43,3	56,7	100,0
		%toplamlar	26,0	34,0	60,0
	KONTROL	n	11	9	20
		%delesyon	45,8	34,6	40,0
		%grup	55,0	45,0	100,0
		%toplamlar	22,0	18,0	40,0
	Toplam	n	24	26	50
		%delesyon	100,0	100,0	100,0
		%grup	48,0	52,0	100,0
		%toplamlar	48,0	52,0	100,0

P=0,419

Tablo 44: MF ve kontrol grubunu oluşturan hastalıklarda CD7 delesyonu

			DELESYON		TOPLAM
			YOK	VAR	
GRUP	MF	n	13	17	30
		%delesyon	54,2	65,4	60,0
		%grup	43,3	56,7	100,0
		%toplamlar	26,0	34,0	60,0
	PSÖRİAZİS	n	1	5	6
		%delesyon	4,2	19,2	12,0
		%grup	16,7	83,3	100,0
		%toplamlar	2,0	10,0	12,0
	LİKEN PLANUS	n	5	2	7
		%delesyon	20,8	7,7	14,0
		%grup	71,4	28,6	100,0
		%toplamlar	10,0	4,0	14,0
	SPONGİOTİK DERMATİTLE R	n	5	2	7
		%delesyon	20,8	7,7	14,0
		%grup	71,4	28,6	100,0
		%toplamlar	10,0	4,0	14,0
	TOPLAM	n	24	26	50
		%delesyon	100,0	100,0	100,0
		%grup	48,0	52,0	100,0
		%toplamlar	48,0	52,0	100,0

Çalışmamızda CD7 delesyonuna ait MF erken dönemi saptama duyarlılığı %65,4, özgüllüğü ise %45,8 olarak bulundu. Duyarlılığın nispeten düşük olması, CD7

delesyonunun MF erken dönemi saptamada yetersiz immünhistokimyasal markır olduğunu şeklinde yorumlandı. Özgüllük oranı ise MF ile MF benzeri inflamatuvar deri hastalıklarından ayırımında tek başına güvenilir bir markır olmadığını göstermekte idi. CD7 delesyonuna ait pozitif beklenen değer %56,6, negatif beklenen değer %55 olarak belirlendi. Tanısal doğruluk oranı ise %56 olarak hesaplandı. CD7 delesyonuna ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluk oranları Tablo 45 de gösterilmektedir.

Tablo 45: CD7 delesyonuna ait duyarlılık, özgüllük, pozitif beklenen değer, negatif beklenen değer ve tanısal doğruluğa ait sonuçlar

CD7 delesyonu	
	MF GRUBU X KONTROL GRUBU
DUYARLILIK	%65,4
ÖZGÜLLÜK	%45,8
POZİTİF BEKLENEN DEĞER	%56,6
NEGATİF BEKLENEN DEĞER	%55
TANISAL DOĞRULUK	%56

TARTIŞMA

MF, klinik ve histolojik olarak sahip olduğu özellikleri nedeniyle, tanı verilmesi açısından hem klinisyenleri hem de patologları oldukça zorlayan bir

hastalıktır (65). Her hastalık gibi MF de tam gelişmiş lezyonlarında kolaylıkla tanı almaktadır (65). Ancak hastalığın erken döneminde tanınması, bu lezyonların tedavi ve prognozlarını önemli ölçüde değiştirmektedir (6). MF malign lenfoma formlarından biridir ve hala kesin tanı için güvenilir klinikopatolojik korelasyonun olması gereklidir. Klinik bilgisi tam gönderilen biyopsi materyalleri için patoloğlardan hızlı ve kesin tanı vermesi beklenmektedir (9). Patoloğlar ise, hastalığın natüründen kaynaklanan problemler nedeniyle kesin tanı vermekten kaçınabilmektedir. MF in yavaş bir seyir izleme eğilimi ve olguların uzun dönem kronik ekzema gibi tanılar ile değerlendirilmesi, kesin tanının ertelenmesine sebep olan nedenler arasındadır. Hastalığın erken döneminde neoplastik hastalık özelliklerinin belirsizliği ve non spesifik morfolojik görünüm, patoloğun kesin tanı vermesini engelleyen önemli unsurlardır (9). Ayrıca MF in klinik ve morfolojik olarak farklı görünümelerde prezente olabilmesi ve bu nedenle birçok benign deri hastalığını taklit edebilmesi (9,14,50,52,54,65) kesin tanının verilmesini kısıtlayan bir diğer sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple immünohistokimya ve T hücre reseptör (TCR) gen rearanjmanı gibi yardımcı yöntemlerin kullanışlı olup olmadıkları araştırılmıştır. İmmünohistokimyanın ileri evre MF lezyonlarında kullanışlı olmasına rağmen erken dönem lezyonları tanımada beklenen sonuçları vermediği gösterilmiştir (15,25). TCR gen rearanjmanının ise erken ve plak dönem lezyonların sadece %50-80 ininde klonal proliferasyonu saptaması (83,84), ayrıca birçok benign deri hastalığının da klonal proliferasyon göstermesi (7) bu yöntemin de tanısal açıdan kısıtlı yararlılığa sahip olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla ışık mikroskopi bulguları, MF erken dönemine yaklaşımda hala yerini ve önemini korumaktadır. (48,85).

Bu nedenle MF erken döneminde gözlenen histolojik özelliklerin tanısal açıdan kullanışlı olup olmadığına dair birçok çalışma yapılmıştır (6,7,8,9,10,13,14,49,50,54). Bu çalışmaların birçoğu tanımlayıcı nitelikte olup, MF in histolojik özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlasa da, tanısal açıdan spesifik kriterlerin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır (65). Ayrıca şüpheli lezyonların değerlendirilmesinde, kullanılan histopatolojik parametreler ile ilgili olarak gözlemciler arası uyum ve gözlemci içi tutarlılık oranlarının düşük olması (52,65) araştırmacıları MF erken dönemi için spesifik olabilecek histolojik kriterler

saptamaya ve bu kriterlerden oluşan standart dereceleme sistemi geliştirmeye itmiştir (9,10). Bu çalışmaların toplamında bazı histolojik özelliklerin MF erken dönemi için spesifik oldukları gösterilmiş, bununla birlikte birçok histolojik bulgunun da MF tanısında bir ipucu olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (13). Bununla birlikte MF in oldukça geniş bir morfolojik görünüm spektumuna sahip olduğu gerçeği de gözardı edilmemektedir.

Patern Dağılımı

MF, inflamatuvar deri hastalıkları için kullanılan algoritmik patern metoduna göre 6 farklı reaksiyon paterni içerisinde 23 kez geçmektedir (48). Bununla birlikte Ackermann, lenfositik infiltrasyon bağlamında, spongiotik-likenoid, psöriaziform-likenoid, spongiotik-psöriaziform-likenoid, psöriaziform-likenoid olmak üzere 4 histolojik paternden birinin var olması durumunda, MF erken ve plak dönemi tanısının akla getirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (48). Shapiro ve Pinto ise MF in inflamatuvar hastalıklar için tanımlanmış olan 9 major paternin hepsini gösterebileceklerini belirtmektedirler (8). Yazarlar çalışmalarında likenoid infiltrasyona sahip nodüler patern gibi çok iyi tanımlanmamış paternleri de gösteren MF olgularını bildirmişlerdir (8). Çalışmamızda değerlendirilen 122 MF erken dönem tanıılı biyopsinin 118 i süperfisyonel perivasküler, 2 tanesi süperfisyonel perivasküler ve interstisyel geri kalan 2 si ise nodüler patern olarak dağılım göstermektedir (Tablo 2). Shapiro ve Pinto'nun değerlendirdiği 222 biyopsinin 186 sı (144 SPD, 42 SPDP) bu 2 major paterni sergilemektedir (8). Bu paternler içerisindeki subgrupların dağılımına bakıldığında, çalışmamızda en sık; epidermal değişikliğin gözlenmediği ve infiltrasyonun süperfisyonel ve interstisyel dağılım gösterdiği grup yer almaktadır (36 biyopsi). Bunu 35 biyopsi ile süperfisyonel perivasküler infiltrasyon, 23 biyopsi ile SPD psöriaziform tip izlemektedir (Tablo 2). Erken dönem lezyonlarda beklenildiği gibi, infiltrasyon sıklıkla papiller dermiste ve özellikle damarlar çevresinde sınırlı kalmaktadır. Shapiro ve Pinto'nun çalışmasında ise en sık SPD psöriaziform tip, ikinci sıklıkta ise SPD likenoid tip yer almaktadır. Aradaki bu farkın oluşma sebebi biyopsinin içerisinde plak dönem tanısı almış lezyonların da yer almasıdır. Naraghi ve ark. larının çalışmasında ve EORTC grubunun yaptıkları çalışmada yer alan erken dönem lezyonlarda en sık likenoid

patern gözlenmiştir (10,13). İzlenen patern çeşitliliği açısından çalışmalar arasında fark olmasa da, görülme yüzdeleri arasındaki farklılık, bu dönem lezyonların başlangıcı ile biyopsi süresi arasında geçen süre ve konağın neoplaziye karşı verdiği yanıtın şiddeti ile ilgili olabilir. Guitart ve ark.ları ise bu kadar farklı paternin gözlenmesini, neoplastik T hücrelerin immünolojik olarak matür olması ve farklı inflamatuvar yanıtları ortaya çıkarabilme yeteneğine bağlamaktadır (9).

EORTC grubu, infiltrasyon paternleri yönünden MF ve MF benzeri lezyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermesine rağmen (10), bu kadar çok patern farklılığın dökümente edilmesi, benzer paterni gösteren inflamatuvar hastalıklardan ayırımında daha çok faktörün incelenmesine sebep olmuş ve MF i tanıma konusunda birçok ipucu elde edilmesini sağlamıştır.

İncelediğimiz biyopsi materyallerinin hiçbirinde görmememize karşın literatürde püstüler, büllöz ve granüloamatöz gibi reaksiyon paternlerinin de gözlemlendiği bildirilmektedir (8).

Epidermal değişiklikler

Glusac ve ark.ları ek histolojik özellikler başlığı altında değerlendirdikleri küçük parakeratotik odaklar ve bunu izleyen geniş alanlarda ortokeratozis varlığının muhtemelen MF tanısını desteklediğini bildirmekte, ancak bu özelliklerin kör çalışmalarda değerlendirilmediklerine dikkati çekmektedirler (65). Bizim çalışmamızda ise parakeratozis ve ortokeratozis ayrı ayrı değerlendirildi, her iki parametre yönünden MF ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu farklılık, parakeratozis ve ortokeratozisin, benign deri hastalıklarının MF den ayırımında kullanışlı olabileceğini düşündürse de, seçilen kontrol grubu içerisinde yer alan hastalıkların bu bulguları sık göstermesi ve hatta karakteristik özellikleri olması, farklılığın anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.

Parakeratozis varlığının Naraghi ve ark.larının değerlendirdikleri erken dönem tanıli biyopsi materyallerinde %54,2, plak dönem lezyonlarda %77,8 tümör döneminde ise %87,5 oranında gözlenmiş olması ise MF in progresyonu ve buna bağlı olarak epidermin verdiği yanıtın şiddeti ile ilişkili olabileceklerini düşündürmektedir (13). Bizim çalışmamızda ise sadece erken dönem lezyonları değerlendirildiği için, parakeratozis oranı %48,2 de kalmıştır. Shapiro ve ark.ları ise

186 MF tanılı biyopsinin %41 inde küçük parakeratotik odaklar saptamıştır (8). Bununla birlikte bizim çalışmamızda sadece fokal parakeratotik odaklar gözlenmesine rağmen, Shapiro geniş zonlar halinde epidermis boyunca sürekliliğe sahip parakeratozis varlığını ise %10 oranında izlemiştir (8). Nickoloff ise 100 olguda %63 oranında parakeratozis saptamış ve parakeratozisin genellikle epidermis boyunca süreklilik gösterdiğini vurgulamıştır (7). Dolayısıyla epidermis boyunca konfluent parakeratozis varlığında da MF in hemen ekarte edilmemesi gerektiği önerilmektedir (8).

Çalışmamızda epidermal kalınlık 4 parametre ile değerlendirildi. Buna göre MF grubunun %36,1 inde epidermis kalınlığında değişiklik izlenmedi. %35,2 sinde düzenli hiperplazi gösteren epidermis, %9 unda irregüler hiperplazi ve geriye kalan %19,7 sinde ise atrofik epidermis gözlendi (Tablo 6). Dağılım yüzdelere bakıldığında, epidermal kalınlık açısından MF e özgü bir paternin olmadığı görülmekle birlikte, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında özellikle, tek bir kesitte epidermal hiperplazi komşuluğunda, atrofik alanların görüldüğü irregüler hiperplazinin, MF erken döneminde diagnostik bir ipucu olarak kullanılabilir olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Literatürde epidermal kalınlığın değerlendirildiği parametrelerin tam olarak birbirleri ile uyumlu olmaması nedeniyle net bir karşılaştırma yapılamamaktadır. Bununla birlikte irregüler hiperplazi tanımlamalarındaki farklılık da çalışmalar arasında karşılaştırma yapılmasını kısıtlamaktadır. Glusac, irregüler hiperplazinin herhangi bir elonge rete bitişiğinde atrofi alanının gözlenmesi olarak tarif etmekte ve ek histolojik özellikler içerisinde değerlendirmektedir (49). Bizim çalışmamızda kullandığımız tanımlama ise biyopsi materyalinin bir kısmının hiperplastik iken diğer kısmının atrofi göstermesidir ki, bu tanımlamanın MF için spesifik olmadığı bilinmektedir (8). Ancak Sezary'nin orijinal makalesinde bizim kullandığımız tanıma uygun epidermal reaksiyon paterninin MF açısından uyarıcı olabileceğinden üstü kapalı bir biçimde bahsettiği bildirilmektedir (8).

Atrofik epidermis açısından yapılan istatistiksel çalışmada ise MF ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Seçilen kontrol grubunda yer alan hastalıkların büyük bir kısmının belirgin hiperplastik epidermis ile karakterize hastalıklardan oluşmasının bu farkı doğruduğuna kanaat getirdik. Literatürde ise MF

de atrofik epiderminin görülme oranları %11 ile %41,7 arasında değişmektedir (8,13). Bu paterne sahip MF olgularında, ayırıcı tanıda özellikle lupus eritematozus ve dermatomyozitisin atrofik lezyonları ile postinflamatuvar pigment değişikliği yer almalıdır (5).

Genel olarak MF de değişik derecelerde hiperplazi gözlenebileceği bildirilmektedir (7,54). Literatürde hiperplazi görülme oranları %34 ile %66,7 arasında değişmektedir (6,7,8,13). Çalışmamızda ise düzenli hiperplazi gösteren epidermis oranı %35,2 idi. Önceki çalışmalarda hiperplazinin düzenli olup, olmadığına bakılmaksızın değerlendirilmesi bizim çalışmamızdaki oranın relatif olarak düşük görünmesine sebep olmaktadır.

MF oluşum mekanizması içerisinde, bir takım moleküler etkileşimler ile T lenfositlerin epidermise göçü ve burada konaklamaları en önemli rolü oynamaktadır. Bu durumun histolojik yansıması olan epidermotropizm paternleri, patologların özellikler erken dönem MF lezyonlarını tanıma konusunda en çok ilgilendikleri histopatolojik özelliklerdir. Ackermann'a göre MF erken dönemi için diagnostik kriter olarak kullanılabilecek 4 parametreden ikisi (uygunsuz epidermotropizm ve lenfositlerin bazal tabaka boyunca dizilim göstermesi) epidermotropizm paternlerinden meydana gelmektedir (48). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, uygunsuz epidermotropizm, bazal tabakada lenfosit dizilimi, intraepidermal lenfosit varlığı, Pautrier mikroabsesi, çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı ve pagetoid epidermotropizm olmak üzere 6 farklı epidermotropizm paterni değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalar neticesinde epidermotropizmin MF erken dönem tanısında can alıcı özellik olduğuna kanaat getirilmiştir (8,13,14).

Oyuncak askerler veya inci tanesi dizilimi gibi benzetmeler ile tarif edilen BTLD nin, lenfositlerin, bazal tabaka boyunca komşu langerhans hücreleri ile etkileşimleri sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir (49). Çalışmamızda MF grubunda BTLD görülme oranı %61,5, kontrol grubunda görülme oranı ise %14,4 idi (Tablo 7). İki grup arasında tek değişkenli analiz yöntemi ile ayırıcı güce sahip olduğu gösterilen bu parametrenin, duyarlılığı %61,5, özgüllüğü ise %85,6 olarak hesaplandı (Tablo 8). Bu sonuçlar ile BTLD nin MF in benign dermatozlardan ayırımında önemli bir güce sahip olduğu anlaşılmaktadır, ancak BTLD nin MF i saptamada çok da yeterli olmadığı düşünülebilir. Daha önceki çalışmalarda elde

edilen sonuçlar birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin Naraghi ve ark.ları BTLĐ nin duyarlılığını %79, özgüllüğünü ise %12,5 (13) bulmuşlar, EORTC grubu ise duyarlılığı %45,8, özgüllüğü ise %100 olarak belirlemiştir (10). Buna karşın “International Society of Cutaneous Lymphoma” (ISCL) grubu ise, BTLĐ nin MF erken dönemi için duyarlılığını %17, özgüllüğünü ise %93 olarak göstermiştir (65). Glusac, literatürde yer alan 3 farklı kör çalışmada değerlendirilen parametreleri karşılaştırdığı makalesinde, BTLĐ için ortaya çıkan bu değişik sonuçların sebebi olarak tanım farklılığını ileri sürmektedir (49). Örneğin ISCL, BTLĐ ni; en az dört lenfositin devamlılık göstererek bazal tabakada dizilmesi olarak tarif ederken (49,65), EORTC grubu çok açık olmamakla birlikte lenfositlerin birbirine bitişik reteler boyunca devam etmesi olarak tanımlamaktadır (10). Smoller’in Stanford Üniversitesi’nde yaptığı çalışmada kullanılan tanım ise her x20 BBA nında en az beş lenfositin bazal tabakada dizilmesidir ki (11), bu tanımın kullanıldığı diğer çalışmalarda (8) elde edilen sonuç BTLĐ nin MF için çok duyarlı olduğu fakat MF e spesifik olmadığı sonucunu ortaya koymuştur (49,65). Dolayısıyla, sonuçların karşılaştırılabilmesi oldukça zor ve anlamsızdır. Ayrıca BTLĐ nin nasıl değerlendirildiği konusunda açıklamanın yapılmadığı çalışmalar (6,13) elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştıran bir diğer faktördür.

Bizim uyguladığımız tanımlama, ISCL nin tanımlaması olup elde ettiğimiz sonuçların bu tanımın kullanıldığı çalışmalar ile benzer olduğunu gözlemledik (14,49,65). Ayrıca kullandığımız tanımlama, EORTC grubunun tanımının bir kısmını oluşturduğundan, sonuçları karşılaştırmak mümkün olabilir. Sonuç olarak BTLĐ nin MF i, MF dışı lezyonlardan ayırmada kullanışlı bir özellik olduğu ve şüpheli lezyonlarda, varlığının MF lehine yorumlanabileceğini düşünmekteyiz.

Epidermotropizm paternleri içerisinde değerlendirilen bir diğer parametre ise intraepidermal lenfosit (İEL) varlığıdır. EORTC grubu bu terminolojiyi çevresinde halo oluşturan lenfositler için kullanmaktadır (10). Shapiro ve ark.ları ise epiderminin alt tabakalarında sınırlı kalan lenfosit infiltrasyonu için bu terminolojiye denk gelen tek hücre infiltrasyonunu tercih etmektedir (8). Biz çalışmamızda, tanımladığımız diğer paternlere uymayan ve tek hücre veya ikili, üçlü gruplar oluşturarak epidermis içerisinde lokalize olan ve çevresinde belirgin halonun izlenmediği veya idantifiye edilemediği morfolojik görünüm için bu terminolojiyi kullanmayı uygun gördük.

Buna göre, MF grubunda %91 oranında, kontrol grubunda ise % 86,7 oranında İEL varlığı saptadık (Tablo 9). İEL varlığı incelediğimiz biyopsi materyallerin büyük bir kısmında diğer epidermotropizm paternleri ile birliktelik göstermekte idi. Her biyopsi için 3 kesit incelememiz ve bu parametrenin içerdiği tanımlamalar İEL varlığı oranlarının yüksek olmasını açıklayabilir. İEL varlığının her iki grupta da yüksek oranlarda görülmesi, bu kriter açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda İEL varlığının duyarlılığı %90,9 olarak hesaplandı (Tablo 10). Ancak özgüllüğünün oldukça düşük olması (%13,3) sebebiyle, MF ile MF benzeri benign deri lezyonlarının ayırımında çok kullanışlı bir parametre olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Literatürde MF e spesifik bir histolojik özellik olarak değerlendirilen PM nin görülme oranları %4-37 arasında değişmektedir (6,7,8,10,13,47,49). Bu çalışmalarda Pautrier mikroabsesi için kullanılan iki tanım mevcuttur. Nickoloff ile Santucci ve ark.larının kullandığı tanım, içerisinde dentritik hücre olsun yada olmasın, birbirleri ile yakın temas halinde bulunan, uniform sitolojik özelliklere sahip atipik lenfositlerin oluşturduğu kümelerdir. Ayrıca çevre keratinositlerde herhangi bir sitopatik değişiklik olmaması ve/veya bu boşluklar içerisinde plazma ile fibrin depositleri izlenmemesi gereklidir (7,10). Smoller, Shapiro, Naraghi ve ISCL grubu ise PM ni; çevrelerinde berrak bir boşluğun izlendiği birbirlerine yakın olarak izlenen en az 4 lenfositten oluşan kümelenmeler olarak tanımlamaktadırlar (8,11,13,49). Biz çalışmamızda ikinci tanıma göre PM ni değerlendirdik.

Çalışmamızda Pautrier mikroabsesini, sadece 32 biyopsi materyalinde (%10,8) gözledik. Bu biyopsi materyallerinin hepsi MF grubuna ait olup, bu grup içerisindeki görülme oranı (duyarlılığı) %18,9 olarak bulundu (Tablo 11). Kontrol grubu içerisinde tanımladığımız kriterlere uygun PM gözlenmediği için özgüllük %100 olarak hesaplandı (Tablo 12). EORTC grubunun yaptığı çalışmada ise PM sadece %4 oranında gözlenmiş olup duyarlılığı %4,2, özgüllüğü ise %100 olarak bildirmektedir (10). Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında, duyarlılığın nispeten daha düşük gözlenmesi, değerlendirilen biyopsi sayısının (24 biyopsi) az olması ve olguların biyopsilerine ait sadece ilk kesitlerinin incelenmesinden kaynaklanmaktadır. Nickoloff ise tanımlayıcı çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi, en diagnostik morfolojiye sahip lezyona ait biyopsi materyalinin birden

fazla kesitini incelediğinden, PM görülme oranını %29 olarak bulmuştur (7). Bizim PM ni değerlendirme kriterimiz ile aynı olan tanımlayıcı çalışmada ise PM görülme oranı %17 dir (8). Smoller'in kör çalışmasında ise MF li biyopsilerde % 37 oranında PM gözlenmiş, buna karşın kontrol grubunda ise %2 oranında PM saptanmıştır (11,49). ISCL grubunun bildirdiği oran ise %17 dir (49). Naraghi ise MF erken dönem lezyonların %37,5 sinde PM gözlemiş ve PM ye ait duyarlılık oranını %37,5, özgüllük oranını ise %100 olarak bildirmiştir (13). Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, PM nin var olması durumunda, o lezyonun MF olma ihtimali %100 e yakın olduğu sonucu çıkmaktadır. Özellikle MF erken döneminde bu histolojik özelliğin oldukça az saptanması, PM nin MF tanısı vermede tek başına kullanılacak bir histolojik kriter olamayacağını göstermektedir. Ayrıca burada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta, keratinosit, histiyosit ve langerhans hücresi içeren mikrovezikülasyonların, Pautrier mikroabseleri ile karıştırılabilecek olmasıdır. Mikrovezikülasyonlar genellikle vazo şeklinde olup, granüler ve keratinöz tabaka sınırına doğru ağzlaşırlar (10). Kullanılan tanımlamaların çok sıkı uygulanması durumunda başta spongiotik dermatitler olmak üzere PM ne benzer histolojik görünümünün görüldüğü lezyonlar kolaylıkla ekarte edilebilir.

Pagetoid epidermotropizm (PE) Amerikalı yazarlar çok nadiren değinmektedir. Bu patern daha çok Avrupalı araştırmacıların kullandıkları bir parametredir (49,65). Guitart ve ark.ları, MF erken dönemi için geliştirdikleri dereceleme sistemi içerisinde, epidermiste x100 BBA nında lenfositlerin keratinositlerden sayıca daha fazla olduğu yaygın epidermotropizm ile bu parametreyi kasetmektedir (9). EORTC grubu pagetoid yayılımı, epidermis içerisinde lenfositlerin, gruplar oluşturmaktan ziyade tek tek dağılımının daha belirgin olduğu ve memenin Paget hastalığına benzer biçimde dizilim gösterdiği alanlar için kullanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise lenfositlerin epidermisin tüm tabakaları boyunca tek tek dağılım göstermesi olarak tanımlanan bu parametre, değerlendirdiğimiz 212 biyopsi materyalinin sadece 11 inde gözlemlendi. MF grubu içerisindeki dağılım oranı %4,9, kontrol grubu içerisindeki dağılım oranı ise %5,6 olarak bulundu. Dolayısıyla elde ettiğimiz bu sonuçlar neticesinde tek değişkenli analiz yöntemi ile pagetoid epidermotropizm açısından anlamlı farklılık saptamadık (Tablo 13). PE in duyarlılığını %4,9, özgüllüğünü ise %94,4 olarak hesapladık.

EORTC grubunun çalışması ile kıyaslandığında (duyarlılık %33,3, özgüllük %100) (13) sonuçlarımızın benzer olduğunu düşündük. Naraghi ve ark.ları ise bu parametreyi MF erken dönem biyopsilerinin sadece %8 gözlemişler ve kontrol grubuna ait hiçbir biyopsi materyalinde izlememişlerdir (özgüllük %100) (13). ISCL grubu ise 33 MF li olgunun ve kontrol grubunun hiçbirinde bu bulguyu gözlememiştir (49,65). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde epidermisin üst kısımlarında lenfositlerin var olması MF in ayırıcı tanısında kullanışlı olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

EORTC grubu bu parametrenin BTLD ile birlikteliğinde MF in diğer benign deri lezyonlarından ayırımında bağımsız bir faktör olabileceğini ileri sürmektedirler (10). Bu durumu BTLD in MF için hayli duyarlı olması buna karşılık PE in ise oldukça spesifik olması ile açıklamaktadırlar. Toro ve ark ları ise belirgin BTLD sergileyen pigmente purpurik dermatozların MF den ayırımında, PE in kullanışlı olabileceğini göstermeleri bu bulguyu destekler niteliktedir (66). Bu çalışmada ise her iki parametrenin de duyarlılıklarının düşük olması ayırıcı tanıda bağımsız faktörler olarak yorumlanmalarını engellemektedir. Bu farklılığa sebep olarak BTLD için uygulanan kriterlerin birbirlerinden farklı olması gösterilebilir. Dolayısıyla değerlendirilen histolojik özellikler için uygulanan kriterlerin standardize edilmesi gerekmektedir.

Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı (HL) ilk olarak Sanchez ve Ackermann tarafından değerlendirilmiş ve bu histolojik özelliğin sebebi bilinmemekle birlikte, neoplastik lenfositlerin sahip oldukları abondan sitoplazmanın artifisyel kontraksiyonu sonucu oluştukları öne sürülmüştür (54,65). Bu boşluklar içerisinde müsin yönünde boyanma saptanmamıştır (7). Bu histolojik bulgunun frozen section kesitlerinde saptanmaması da artifisyel olabileceğini desteklemektedir (54,65). Guitart ve ark.ları ise spongiosis yokluğunda intraepidermal lenfositlerin periferik halo gösterme eğilimlerinde olduklarını iddia etmektedir (9).

Smoller ve ark.ları HL varlığını, epidermisin üst tabakalarında olmak koşuluyla x20 BBA nında 1-5 HL gözlenmesi olarak tanımlamışlar ve MF grubunun %59 unda, kontrol grubunun ise %13 ünde bu histolojik özelliği gözlemişlerdir (11,49,65). Bu histolojik bulgunun MF ile benign deri hastalıkları ayırımında en güvenilir bulgu olduğunu iddia etmişlerdir (11,49,65). Naraghi ve ark.ları daha sonra

yaptıkları çalışmada inceledikleri MF erken dönem tanıli biyopsilerin %87,5 inde HL saptamış, kontrol grubunun ise sadece %33 ünde HL izlemişler ve bu bulgunun duyarlılığını %87,5, özgüllüğünü ise %67 olarak saptamışlardır (13). Bu sonuçlar HL lerin MF i saptama konusunda kullanılabilir bir kriter olduğunu iddia etmektedir. EORTC grubu ile Shapiro, HL terminolojisini kullanmamakla birlikte İEL adı altında bu parametreyi incelemiştir (8,10). Shapiro HL oranını %42 olarak saptamıştır. EORTC grubu ise bu parametrenin duyarlılığını %58,3, özgüllüğünü ise %30,8 olarak belirlemiştir. Çalışmamızda ise HL varlığı MF grubunun %40,2 sinde izlendi (duyarlılık %40,2). Kontrol grubunun ise %25,6 sında HL mevcuttu (özgüllük %74,4). Sonuçların birbirlerinden farklı olması, Glusac'ın da belirttiği gibi gerçekten bu artifisyel bulgunun laboratuvarlar arası farklılıklar nedeniyle değişik görülme oranlarına sahip olması ile açıklanabilir (65). Dolayısıyla HL nin tek başına MF tanısı ve ayırıcı tanısında yararlı ve güvenilir bir kriter olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Göreceli olarak spongiosis yokluğu ile birlikte intraepidermal lenfosit varlığı olarak tarif edilen uygunsuz epidermotropizm, ilk kez Sanchez ve Ackermann tarafından MF erken dönem tanısında en güvenilir kriter olarak ileri sürülmüştür (14,49,65). Ancak bu parametreyi belirlemek ve tanımlamak oldukça zor ve subjektif olduğundan birçok çalışmada değerlendirilmeye alınmamıştır. Smoller ve ISCL grubu bu kriteri değerlendirirken, inceleyen patoloğların subjektif izlenimlerine güvenmiştir (49). Bizim çalışmamızda UE, MF li biyopsilerin %33,6 sında gözlendi (Tablo 17). Duyarlılık %33,6, özgüllük %94,4 olarak hesaplandı (Tablo 18). Tek değişkenli analiz yöntemi ile UE açısından MF ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. Bizim sonuçlarımız ISCL grubunun elde ettiği sonuçlar (duyarlılık %37, özgüllük %87) (65) ile korele bulundu. Ancak Naraghi ve ark.larının ise duyarlılığı %75 oranında bulması (13), bu parametrenin oldukça subjektif olduğunu göstermektedir. Ancak genel olarak bakıldığında, subjektif bir kriter olmakla birlikte özgüllüğünün yüksek olması ayırıcı gücünün de yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak duyarlılık oranlarının birbirlerinden farklı olması bu parametrenin tanısallık doğruluk oranını (%59,4) düşürdüğünden UE nin tanı amacıyla tek başına güvenli bir kriter olmayacağını düşünmekteyiz.

İlk defa 1979 yılında, MF tanısı ve ayırıcı tanısında spongiosis'in de kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (7). Daha sonra Ackermann, MF benzeri 2

spongiotik dermatit olgusu üzerine yazdığı makalesinde, spongiozisin MF tanısındaki önemini vurgulamıştır (7). Her iki makalede de mikrovezikülasyonların eşlik ettiği spongiozisin, MF aleyhine bir bulgu olduğu ileri sürülmektedir. Daha sonra Nickoloff, 20 MF erken ve plak dönem tanılı biyopsi materyalini incelemiş ve tüm biyopsi materyallerinde mikrovezikülasyonun eşlik etmediği yaygın intersellüler boşluklar olarak tanımlanan spongiozis varlığının gözlemlendiğini bildirmiştir (7). Aynı çalışmada, bugün artık epidermal musinozis olarak kabul edilen bu boşlukların, Fe^{+2} asidik mukopolisakkarid içerdikleri gösterilmiştir (7). Bu sonuçlar MF tanısı için güvenilir kriterlerin araştırıldığı birçok çalışmada spongiozisin de yer almasını sağlamıştır. Bu çalışmaların hemen hemen hepsinde spongiozis, mikrovezikülasyonların olup olmasına göre iki kategoride değerlendirilmiştir (7,10,13).

Çalışmamızda, incelediğimiz 212 biyopsi materyalinin, 64 ünde spongiozis izlemedik. Bu biyopsi materyallerinin %76,6 sı MF grubu, %23,4 ünü kontrol grubu oluşturmaktaydı. Shapiro ve Pinto ise tanımlayıcı çalışmalarında spongiozisin izlenmediği MF tanılı biyopsilerin oranını %63 olarak bildirilmiştir (8). Bunun yanı sıra bizim çalışmamızda incelediğimiz MF biyopsilerinin yaklaşık olarak $\frac{1}{4}$ ünde, Shapiro'nun da kendi çalışmasında $\frac{1}{3}$ oranında spongiozis gözlenmesi, MF biyopsilerinin göreceli olarak spongiozis göstermediği konusundaki genel izlenimini desteklemekle birlikte, MF in tamamen spongiozisten yoksun olmadığı anlamına da gelmektedir.

Spongiozisin var olduğu biyopsi materyallerini ise mikrovezikülasyon olup olmasına göre hafif ve şiddetli olarak iki kategoride incelediğimizde, spongiozisin var olduğu 73 MF tanılı biyopsi materyalinin %93,2 si hafif, % 6,8 i şiddetli spongiozis göstermekte idi. Kontrol biyopsilerinin ise % 20 sinde hafif, %80 inde şiddetli spongiozis saptandı. Hafif spongiozis varlığının duyarlılığı %93,1, özgüllüğü ise %80 olarak bulundu. EORTC grubu ise mikrovezikülasyonun eşlik etmediği spongiozisin duyarlılığını %95,8, özgüllüğünü ile %23,1 olarak bildirmiştir (10). Naraghi ve ark.ları ise hafif spongiozis için %96 duyarlılık, %25 özgüllük oranı hesaplamıştır (13). Bizim bu çalışmada özgüllüğü yüksek bulmamız, kontrol grubu içerisinde yer alan biyopsilerden birçoğunun mikrovezikülasyonlar oluşturan belirgin spongiozis göstermesi ile açıklanabilir. Duyarlılık oranımız ise her iki çalışmada

bildirilen duyarlılık oranları ile uyumlu bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç, literatürde, mikrovezikülasyon göstermeyen hafif spongiozis varlığında MF tanısından uzaklaşmaması gerektiği şeklindeki yorumları (7,8,10,13) desteklemektedir.

Çalışmamızda nekrotik keratinosit, MF grubunda %25,4, kontrol grubunda ise %48,3 oranında izlendi. Massone ve ark.larının tanımlayıcı çalışmasında MF erken dönem tanıli biyopsilerin %23 ünde nekrotik keratinosit gözlenmiştir (14). Tek değişkenli analiz yöntemi ile yapılan karşılaştırmada kontrol grubu lehine istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmasına rağmen MF erken dönem olgularının yaklaşık ¼ ünde bu parametrenin saptanması, nekrotik keratinosit varlığında MF in hemen ekerte edilmemesi gerektiği anlamına gelmektedir.

Dermal değişiklikler

Dermal değişiklikler başlığı altında değerlendirdiğimiz ilk histolojik bulgu, MF e özgü olduğu iddia edilen papiller dermiste fibrozis varlığı idi. Buna göre incelediğimiz 122 biyopsilik MF grubunun %47,5 sinde, kontrol grubunun ise %35,6 sında papiller dermiste fibrozis gözlemledik. Bu parametreye ait duyarlılık %47,5, özgüllük ise %64,4 olarak hesaplandı. Elde ettiğimiz sonuçlar iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığını ve dolayısıyla bu bulgunun tek başına MF erken dönem tanısına spesifik bir özellik olmadığını göstermekte idi. Aslında bu parametre açısından sonuçların çok da sürpriz olmadığını düşünmekteyiz. Çünkü literatürde MF tanısına spesifik olabilecek histolojik özelliklerin değerlendirildiği ilk çalışmalarda papiller dermiste fibrozis varlığının MF in karakteristik bir özelliği olduğu öne sürülmüş olmasına rağmen (7,48), son yıllarda elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bu bulgunun kronikleşme sürecinin göstergesi veya tedavi sonrasında ait bir bulgu olduğu gösterilmiştir (8,10,49,65). Örneğin Shapiro ve ark.ları papiller dermiste fibrozis varlığını hemen hemen %50 biyopsi materyalinde gözlemlemiştir (8). Ayrıca bu biyopsi materyallerinin de büyük bir kısmına likenoid paternin eşlik ettiğini ve bu biyopsilerin genellikle tedavi sonrası alınan biyopsiler olduğunu bildirmişlerdir (8). Santucci ve ark.ları ise, kontrol biyopsilerinin tamamında papiller dermal fibrozis varlığı saptamış, buna karşın MF tanıli biyopsilerin ise sadece %33 ünde fibrozis tespit edebilmişlerdir (10). Santucci'nin çalışmasında MF grubu,

genellikle dermal fibrozisin gelişmediği daha ileri evrelere doğru herhangi bir progresyon bulgusu göstermeyen olguların 5 yıl önceki biyopsilerden seçilmiş olduğundan, fibrozis oranı düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar papiller dermiste izlenen fibrozisin, gerçekten de kronikleşme sürecinin bir göstergesi olduğunu desteklemektedir. Papiller dermiste fibrozisin MF e özgü olduğunu iddia eden Nickoloff ise papiller dermiste ödem ve kaba kollajen varlığını olguların %94 ünde gözlediğini bildirmektedir (7). Ancak bu çalışmada seçilen MF olgularının, bir kısmı plak dönemine aittir. Sanchez ve Ackermann ise bu bulgunun MF tanısında önemli yeri olduğunu iddia etmekle birlikte, açıkça fibrozisin daha çok geç atrofik dönemde (regrese olan veya daha önceden tedavi almış olan) gözlendiğini bildirmişlerdir (10). Fibrozis varlığının büyük olasılıkla inflamatuvar hastalıklardan ziyade MF e özgü olduğunu iddia eden Smoller ise bu farkın istatistiksel anlam taşıdığını gösterememiştir (49). Tüm bu sonuçlar papiller dermiste fibrozis varlığının hastalığa spesifik olmadığını, sadece kronikleşme sürecinin bir göstergesi olduğunu ispatlamaktadır.

Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak, papiller dermiste kabalaşmış kollajen ile fibrozis varlığı ayrı parametreler olarak değerlendirilmiştir. Bu şekilde değerlendirme sebebimiz, Shapiro'nun papiller dermisi değerlendirirken kabalaşmış kollajen oranını (%60), fibroze göre (%4) oldukça yüksek bulmasıdır (8). MF grubunun %36,9 unda saptadığımız kaba kollajen varlığını, MF grubunda izlenen fibrozis oranı ile karşılaştırdığımızda (%47,5) oranların birbirine yakın olduklarını görmekteyiz. Ayrıca 45 MF tanılı biyopsi materyalinde (%36,9) her iki parametrenin de gözlenmesi, fibrozis ve kaba kollajen varlığının genellikle birliktelik gösterdiğini desteklemektedir. Ancak kontrol grubunda, papiller dermiste kaba kollajen varlığının oldukça az izlenmesi (%16,7) bu parametrenin istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark göstermesine sebeptir. Bu farkı oluşturan neden ise retiküler patern sergileyen, yani papiller dermiste yerleşimli lenfositlerin etrafını çevreleyen yoğun kollajen varlığının kontrol grubuna ait biyopsilerde gözlenmemiş olmasıdır. Bu oranlar sonucunda göreceli olarak, kabalaşmış kollajen varlığı, MF e spesifik bir bulgu olarak değerlendirilebilir (özellik %83,3). Kaba kollajen ve fibrozisin birbirlerinden ayırımı zor olsa da elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda bu bulgunun, özellikle MF şüphesi taşıyan tekrar biyopsilerinde patologlar için uyarıcı

olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta, bu histolojik görünümün liken simpleks kronikusda olduğu gibi, özellikle dermoepidermal bileşkeye paralel uzanım gösteren kalın kollajen bandlarından ayrılması gerekliliğidir (9).

Dermiste değişiklikler başlığı altında değerlendirilen bir diğer parametre ise papiller dermiste ödem varlığı idi. Bu histolojik bulgu MF grubunun %8,2 sinde, kontrol grubunun ise %10 unda gözlemlendi ve istatistiksel olarak iki grup arasında farklılık saptanmadı. Bizim bulgularımız, daha önceki gözlemler ile (6,7,8) uyumlu olup bu histolojik özelliğin varlığı halinde özellikle tedavi öncesi biyopsilerde MF tanısından şüphe edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Melanofaj varlığı ise, çalışmamızda MF grubunun %36,9 unda, kontrol grubunun ise %20 sinde izlendi. Bu parametre, MF grubunda hemen hemen her paternde gözlenmekle idi. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Literatürde ise melanofaj varlığı %8-42 arasında değişmekte olup klinik olarak bir anlam içermediği belirtilmektedir (8,14). MF erken döneminde bu histolojik bulgunun tanısallık değerinin olmadığı sonucuna ulaştık.

Eozinofil ve plazma hücresi, MF de sık görülmekte ve birçok yazar ikisinin birlikteliğinin MF tanısını destekleyen bir ipucu olabileceğini iddia etmektedir (7,8). Ancak özellikle erken dönem lezyonlarda çok nadir izlendikleri bildirilmektedir (7,8,47). Çalışmamızda, eozinofil ve plazma hücresi her iki grupta da çok az oranda izlenmiş olup (sırasıyla eozinofil için MF de %9, kontrol grubunda %17,8, plazma hücresi için MF de %4,9, kontrol grubunda %4,4) her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca her iki hücrenin de izlendiği bir tek biyopsi materyali vardır. Shapiro çalışmasında MF tanılı biyopsilerde eozinofil varlığını %29, plazma hücresi varlığını ise %19 olarak bildirmiştir (8). Literatürde yer alan kör çalışmalar içerisinde sadece Naraghi eozinofil ve plazma hücresi varlığını karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş ve eozinofil için hem MF erken dönem lezyonlarında, hem de kontrol grubunda %29,2 oranında görüldüğünü, plazma hücresi için ise MF erken dönem lezyonlarında %25, kontrol grubunda ise %12 oranında görüldüğünü bildirmiştir (13). Bizim çalışmamızda bu oranların literatüre göre daha düşük olmasını, seçtiğimiz MF grubunun sadece erken dönem lezyonlarından oluşmasına bağlıyoruz. Yazarlar bu iki hücrenin birlikte görülmesinin

MF in özellikle spongiotik ve likenoid dermatitlerden ayırımında yardımcı olabileceğini düşünseler de (7,8,65), çalışmamızda iki hücrenin birlikte olduğu bir MF biyopsinin olması, bu inflamatuvar hücrelerin gerçekten de MF erken döneminde nadir görüldüğü kanısını desteklemektedir.

Çalışmamızda MF erken dönem lezyonlarında dermal lenfositik infiltrasyon (DLİ) yoğunluğu ve dağılımını 3 kategoride inceledik. Buna göre MF grubu ilerisinde hafif DLİ %47,6, orta derecede DLİ %30,3, şiddetli DLİ ise %21,3 oranında gözledik. Shapiro ve Pinto'nun çalışmasında ise bu oranlar, hafif DLİ için %27, orta derecede DLİ için %53, şiddetli DLİ için %20 olarak bildirilmektedir (8). Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasındaki hafif DLİ (perivasküler dağılım) ve orta derecede DLİ (perivasküler ve interstisyel dağılım) yüzdeleri arasındaki farklılık, Shapiro'nun değerlendirdiği MF grubu içerisinde plak dönem lezyonların da yer almasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar Smoller'ın MF erken dönemi için dermal infiltrasyonun yoğunluğunun, hiç hücre olmamasından, perivasküler dağılıma ve papiller dermiste lokalize band tarzında infiltrasyonu kadar değişen derecelerde olabileceği yorumunu (47) desteklemektedir. Bununla birlikte kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada DLİ yoğunluğunun istatistiksel olarak bir fark içermediğini saptamamız, lenfositik infiltrasyon yoğunluğunun ve dağılımının nonspesifik olduğunu ve özellikle inflamatuvar hastalıklardan ayırımında tek başına kullanışlı olamayacağını göstermektedir. Guitart ve ark.ları özellikle şiddetli lenfositik infiltrasyonun sık rastlanılmamasına rağmen MF tanısına katkıda bulunabilecek bir bulgu olduğunu iddia etmekte ancak bu bulgunun ilaç erüpsiyonları, liken planus ve lupus eritematozus gibi lenfoid infiltrasyonun yoğun olduğu hastalıkların klinik ve histolojik olarak ekarte edilmesi halinde MF tanısı açısından kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar (9). Tüm bu sonuçlar lenfositik infiltrasyon yoğunluğunun MF ile benign deri hastalıkları arasında tek başına ayırıcı gücünün olmadığını göstermektedir.

Lenfositik atipi

Lenfositik atipi varlığı, tüm lenfomalarda tanısız olarak oldukça önemli bir bulgu olmasına rağmen, ışık mikroskopide kullanılmak üzere açık bir tanımının olmayışı nedeniyle değerlendirilmesi ve derecelendirilmesi oldukça zordur (9).

Özellikle MF de, çok sayıda reaktif lenfosit ile histiyositler ve fibroblastların varlığının neoplastik hücreleri dilue etmesi veya maskeleyesi (9), arkitektürel görünümün arkasında sitolojik özelliklerin değerlendirilmesinde objektivitenin kaybedilmesi (6) ve erken dönem lezyonlarda çok az sayıda hücrenin gözlenmesi gibi nedenler ile bu kriterin değerlendirilmesi daha da zorlaşmaktadır.

MF erken dönemi için spesifik histolojik kriterler bulabilmek ve MF ile MF benzeri benign deri lezyonlarını ayırabilmek için yapılan çalışmalarda genellikle sitolojik özellikler 3 farklı parametre ile incelenmiştir. Bu parametreler epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük olması, kıvrımlı nükleus varlığı ve nükleus çapının normalden büyük olmasıdır.

Santucci ve ark.ları, Suchi'nin periferik T hücreli lenfomalar için kullandığı terminolojiye bağlı kalarak, 5-7 µm çapında nükleusa sahip lenfositler için küçük-orta büyüklükte serebriform lenfosit, 7-9 µm çapında nükleusa sahip lenfositler için orta-büyük serebriform lenfosit kavramlarını tanımlamışlar ve oküler mikrometre kullanarak bu parametreyi epidermis ve dermiste ayrı ayrı inceleyerek lenfositik atipiyi değerlendirmişlerdir (10). Bu çalışmada vurgulanan 7-9 µm çapındaki lenfositlerin, küboidal şekilli veya daha küçük çapta görünmelerini sağlayan, kolumnar şekilli bazal keratinosit nükleusları ile hemen hemen aynı ölçülerde olmasıdır. Biz de buradan yola çıkarak, lenfositik atipiyi değerlendirirken, atipik görünümdeki lenfositleri bazal keratinositlerin nükleusları ile kıyaslayarak lenfositik atipinin olup olmadığını değerlendirdik. Biz çalışmamızda Santucci ve ark.larının çalışmasından farklı olarak, 5-7 µm çapa sahip küçük-orta büyüklükteki lenfositlerin normal lenfositlerden ayırımının ışık mikroskopunda oldukça zor olacağını düşünerek bu boyuttaki lenfositik atipiyi belirsiz atipi olarak tanımlayıp bu kategoriyi lenfositik atipinin izlenmediği grup içerisine dahil ettik.

Buna göre çalışmamızda lenfositik atipinin belirgin olarak izlendiği MF tanıılı biyopsi sayısı 39 (%32,0) iken, kontrol grubunun hiçbirinde tanımladığımız kritere uygun lenfositik atipi izlemedik. Belirgin lenfositik atipiyeye ait duyarlılık %32, özgüllük ise %100 olarak hesaplandı. Santucci'nin çalışmasında ise epidermiste lokalize orta-büyük lenfosit varlığı için duyarlılık %100, özgüllük ise %92,3 olarak bildirilmiştir. Dermis lokalizasyonu için ise bu parametre tek hücre veya kümelenme olmasına göre iki ayrı kategoride değerlendirilmiş ve tek hücre için duyarlılık %100,

özgüllük %15,4, kümelenme için duyarlılık %91,7, özgüllük %100 olarak bildirilmiştir (10). İki çalışmayı karşılaştırdığımızda, genel olarak özgüllük oranlarının birbirleri ile uyumlu olduğunu ancak duyarlılık oranları arasında belirgin bir fark bulunduğunu gördük. Bu fark Santucci'nin incelediği tüm MF erken dönem tanısı almış biyopsi materyallerinde bu bulguyu saptaması buna karşılık, bizim sadece %32 sinde bu belirlememiz sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu farkın oluşmasının sebebi ise büyük ihtimalle Santucci'nin 24 MF tanılı biyopsi değerlendirmesi, bizim ise 122 MF tanılı biyopsi değerlendirmemiz olabilir. Çünkü çok sayıda biyopsinin incelendiği çalışmalarda belirgin lenfositik atipi oranı düşmektedir. Her ne kadar diğer çalışmalarda orta veya büyük lenfositlerin tanımı yapılsa da belirgin lenfositik atipiyi, Nickoloff incelediği 100 olgunun yaklaşık %50 sinde (7), Shapiro ise 186 biyopsinin %20 sinde (orta ve belirgin atipi birleştirilerek) saptamıştır (8). Bu çalışmalarda incelenen biyopsi sayılarının bizim çalışmamızda incelediğimiz MF tanılı biyopsi sayısına yakın olması, belirgin lenfositik atipi açısından elde ettiğimiz sonucu desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda oküler mikrometre kullanmamamız, dolayısıyla değerlendirmemizin Santucci'ye göre daha subjektif olması bu farkın oluşmasındaki diğer bir sebep olabilir.

Santucci'nin elde ettiği bu sonuçlar MF erken dönem tanısında özellikle hücrel morfolojinin, arktitektürel görünüm kadar kullanışlı olduğu görüşünü ortaya koysa da bizim elde ettiğimiz sonuçlarla bu görüşe katılmamız mümkün değildir. Ancak bu parametrenin özgüllüğünün yüksekliği sebebiyle MF in MF benzeri lezyonlardan ayırımında oldukça kullanışlı olduğu gerçeğini kabul etmediğimiz anlamına gelmez. Ayrıca lenfositik atipiyi değerlendirmede kullandığımız tanımlamanın rutinde büyük kolaylık sağlayacağını ve gözlemciler arasında az da olsa bir konsensus sağlayacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda belirsiz lenfositik atipi veya lenfositik atipinin izlenmediği biyopsi sayısı ise 83 (%68) idi. Literatürde bizim kullandığımız bu terminolojinin tam karşılığı olmasa da, Shapiro ve ark.larının yaptıkları çalışmada elde ettiği hafif derecede lenfositik atipi oranı (%25) ile lenfositik atipinin olmadığı biyopsilerin oranı (%55) toplandığında (8) bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğunu düşündük. Nickoloff ise aynı şekilde değerlendirdiği 100 olguda hafif derecede

lenfositik atipi oranını %48 olarak bildirmiştir (7). Ancak bu çalışmanın diğerlerinden farkı, değerlendirilen biyopsilerin hepsinde atipik lenfositlerin saptanmış olmasıdır. Dolayısıyla bizim sonucumuzun bu sonuca göre yüksek olması, lenfositik atipinin olmadığı biyopsilerin de bu yüzdenin içinde yer alması ile açıklanabilir.

Aslında sonuçlarımızı, daha önceki çalışmalar ile kıyaslama konusunda bir takım zorluklar ile karşılaşmaktayız. Değerlendirilen atipi kriterlerinin açıkça belirtilmemesi ve incelenen örneklerin bir kısmının MF plak dönem lezyonlarından oluşması bu oranlar arasındaki farklılığın sebebi olabilir. Ancak her ne kadar sonuçlar birbiri ile tam korelasyon sağlamasa da, genel anlamda ortaya çıkan sonuç, lenfositik atipi olmadan da MF erken dönem lezyonları ile karşılaşabileceğimizi göstermektedir.

Hücrel morfolojide değerlendirdiğimiz bir diğer parametre ise MF için kullanılan ve serebriform, katlantılı veya irregüler konturlu nükleuslara sahip lenfositlerin varlığıdır. Kıvrımlı nükleus adı altında değerlendirdiğimiz bu parametre MF grubunun % 65,6 sında izlenirken, kontrol grubunun ise %37,8 inde gözlemlendi. Tek değişkenli analiz yöntemi ile her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Literatürde Smoller ve ark.ları MF grubu içinde kıvrımlı nükleusu %67 oranında, kontrol grubunda ise %32 oranında saptamıştır. ISCL grubu ise bu parametreyi hem epidermis hem de dermiste değerlendirmiş ve MF li biyopsilerde %58, kontrol grubunda ise %12 oranında kıvrımlı nükleusa sahip lenfosit saptamışlardır (14,37). Naraghi ve ark.ları ise kıvrımlı nükleusa sahip lenfosit varlığını epidermiste %62,5, dermiste ise %83,3 oranında saptamıştır (13). Yazarlar elde ettikleri bu sonuçlarla, bu histolojik bulgunun MF ile MF benzeri inflamatuvar deri lezyonları arasında en iyi ayırıcı güce sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Elde ettiğimiz sonuçlar ve iki grup arasındaki farklılık, literatür ile hemen hemen uyumlu olmakla birlikte duyarlılık oranının %34,4, özgüllüğün ise %62,2 olması bizim bu konuda iddialı olmamızı engellemektedir. ISCL grubunun bu kadar iddialı olmasının sebebi, bu parametreye ait duyarlılık ve özgüllük oranlarının bizim çalışmamıza göre daha yüksek olmasıdır (duyarlılık %53, özgüllük %80). Bizce çalışmalar arasındaki bu uyumsuzluk, bu parametreye ait açık bir tanımın olmaması ve tamamen subjektif olarak değerlendirilmesi ile ilgili olabilir. Ayrıca bu kriteri değerlendirmede

kesitlerin hazırlanması, kalınlığı ve boyanması gibi tekniğe bağlı bir takım değişikliklerin de etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra çalışmamızda yer alan kontrol grubunun yaklaşık $\frac{1}{3}$ ünün bu kritere sahip olması ve literatürde benign inflamatuvar deri hastalıklarında da bu bulgunun gösterilmesi (8,55) ve sitokinler ile uyarılmış T lenfositlerin de benzer morfolojiye sahip olmaları (36), MF erken dönem lezyonlarını saptamada ve benign deri hastalıklarından ayırımında kıvrımlı nükleus varlığının tek başına yeterli olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır.

Epidermal lenfositlerin, dermal lenfositlerden daha büyük olması ise çalışmamızda MF grubu içerisinde %27,7, kontrol grubu içerisinde ise %3,3 oranında saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık kaydedildi. Smoller'ın çalışmasında bu oranlar sırasıyla MF için %20, kontrol grubu için %0, ISCL grubunun çalışmasında ise MF için %17, kontrol grubu için %3 olarak bildirilmiştir (49). Shapiro ise her ne kadar bu parametreyi değerlendirmese de, atipiyeye ait incelemelerinde epidermal lenfositlerin dermal lenfositlere oranla daha büyük olduklarını gözlemlemiş ve bu sonucu makalesinde vurgulamıştır (8). Literatürde özellikle bu parametrenin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği iki çalışma ile sonuçlarımız uyumlu idi. Bu parametreye ait duyarlılık oranımız %27,9, özgüllük oranımız ise %96,7 olarak hesaplandı. Naraghi ise duyarlılık oranını %41, özgüllük oranını ise %100 olarak bildirmektedir (13). Bu sonuçlar epidermal lenfositlerin dermal lenfositlere oranla daha büyük olmasının MF lezyonlarını saptama konusunda çok duyarlı olmadığını ancak, varlığı durumunda özellikle benign deri hastalıklarından ayırımında çok güvenilir ve kullanışlı bir histolojik kriter olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Aslında bu özellik neoplastik hücrelerin epidermise doğru ilerleme eğilimini göstermektedir (49,65). Glusac'ın da belirttiği gibi bu histolojik bulguya ait sonuçlar erken dönem lezyonlarda çok az oranda neoplastik hücrenin var olduğunu göstermektedir (65). Dolayısıyla değerlendirdiğimiz birçok histolojik bulgunun muhtemelen tek başına tümöre ait olmadığı fakat tümöre karşı gelişen reaksiyon paternleri ile ilgili olduğu sonucunu doğrulamaktadır.

İncelediğimiz histolojik parametreler içerisinde tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyanları çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük olması ve uygunsuz

epidermotropizmin MF erken dönem tanısında bağımsız tanısal faktörler olduğu ve ayırıcı güçlerinin diğer parametrelere göre daha fazla olduğu sonucuna ulaştık. Literatürde çok değişkenli analiz yönteminin uygulandığı iki çalışma mevcuttur (10,13). EORCT grubunun çalışmasında, epidermal orta-büyük serebriform lenfositler ile, kümelenmeler oluşturan dermal orta-büyük serebriform lenfositlerin varlığı, papiller dermal fibrozis yokluğu, dermal blast benzeri hücrelerin yokluğu ve bazal tabakada lenfosit diziliminin MF erken dönem lezyonlarını, MF benzeri benign deri hastalıklarından ayırabileceğini gösterilmiştir (10). Naraghi ise çok değişkenli analiz yöntemi ile ayırıcı güç açısından incelediği histopatolojik parametrelerden hiçbirinin birbirine üstün olmadığını göstermiş ve sadece klinikopatolojik korelasyonun tanıda altın standart olduğunu iddia etmiştir (13).

EORCT grubunun sonuçları ile kendi sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda sadece bazal tabakada lenfosit diziliminin uyumlu olduğunu görmekteyiz. EORCT grubunun epidermal orta-büyük serebriform lenfositler ve kümelenmeler oluşturan dermal orta-büyük lenfositler olarak değerlendirdiği parametre bizim çalışmamızda belirgin lenfositik atipi olarak değerlendirdiğimiz parametreye denk gelmektedir. Biz bu parametreyi kontrol grubunu oluşturan biyopsilerin hiçbirinde saptamadığımız için çok değişkenli analiz yöntemi ile değerlendiremedik. Ayrıca bizim değerlendirdiğimiz diğer iki parametre ise EORCT grubunun çalışmasında yer almamaktaydı. Bu durum iki çalışma arasında ortaya çıkan farklılığı açıklamaktadır.

Naraghi ise çok değişkenli analiz ile elde ettiği sonucun nedeni olarak, kendi çalışmasında incelediği histolojik parametrelerin birbirlerine bağımlı olması ve her bir parametrenin bir diğerinin ayırıcı gücünü azaltmasını sorumlu tutmaktadır (13).

CD7 delesyonu

T hücreli lenfomaların bir çoğu, çeşitli T hücre antijenlerinin anormal ekspresyonu veya yokluğu ile karakterizedir (82). İmmüfenotipik özellikleri nedeniyle bu neoplazilerin tanısında immünhistokimyasal yöntemler oldukça önemli bir yere sahiptir (82). İmmünhistokimyasal yöntemlerin lenfoma tanısında sık kullanılmaya başlanması ve tanısal yararlılığın yüksek olması, araştırmacıları MF de gözlenen neoplastik hücrelerin immüfenotipini belirlemeye ve özellikle de MF in benign deri hastalıklarından ayırımında yararlı ve kullanışlı olup olmadıklarını yorumlamaya itmiştir.

İmmüfenotipik olarak klasik tip MF, CD3⁺CD4⁺CD8⁻ matür yardımcı/bellek T hücreler ile karakterizedir (16,80,82). Ancak birçok benign deri hastalığında gözlenen lenfositler de aynı immüfenotipik özellikleri taşımaktadır (24). Dolayısıyla bu tür konvansiyonel immünhistokimyasal markırlar, MF erken döneminin, benign deri hastalıklarından ayırımında yetersiz kalmaktadır (19,24). Bu yüzden araştırmacılar MF e spesifik olabilecek bir immünhistokimyasal markır arama yoluna gitmiştir. Bu çalışmalardan birinde, MF in lösemik formu olan Sezary sendromunda gözlenen serebriform nükleuslara sahip Sezary hücrelerinin CD7 yüzey antijenini eksprese etmedikleri gösterilmiştir (26). Sezary hücreleri normalde immüfenotipik olarak matür T hücreleri ile aynı özellikleri göstermelerine rağmen sadece CD7 yüzey antijenini eksprese etmemeleri bu markırın MF için spesifik olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde CD7 delesyonunun MF e spesifik olduğu ve benign deri hastalıklarından ayırımında kullanışlı bir markır olabileceğini iddia eden birçok çalışma mevcuttur (15,17,19,24,28,82). Ancak periferik kanda az miktarda da olsa CD4⁺CD7⁻ T lenfositlerin varlığının gösterilmesi ve CD7 ekspresyon seviyelerinin birçok benign deri hastalığında düşük saptanması nedeniyle bazı yazarlar CD7 kaybının MF e özgü olmadığını ve ayırıcı tanıda çok kullanışlı olamayacağı iddia etmektedir (21,25,26,55,80).

MF erken dönem tanısında CD7 delesyonunun tanısal açıdan yararlı ve kullanışlı olup olmadığını göstermek amacıyla yaptığımız çalışma sonucunda, belirlediğimiz kritere uygun olarak MF grubunun %56,7 sinde CD7 delesyonu saptadık. %43,3 ünde ise CD7 delesyonu gözlemledik. Kontrol grubunda ise %45 oranında CD7 delesyonu gözledik. %55 inde ise delesyon saptamadık. Her iki grup

arasında, tek değişkenli analiz yöntemi ile, CD7 delesyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 43). CD7 delesyonuna ait duyarlılık %65,4, özgüllük ise %48,5 olarak hesaplandı (Tablo 45). Daha önceki çalışmalarda CD7 için elde edilen duyarlılık oranları %42 ile %88 arasında değiştiği bildirilmektedir (19). Duyarlılık oranları arasında bu farklılığa sebep olarak, kullanılan CD7 antikör klonlarının farklı olması ve birçok yazarın CD7 immünreaksiyonunu değerlendirirken kullandıkları metodlar gösterilebilir (19,28).

Bergman ve ark.ları CD7 antikoru olarak B-B7 klonunu kullanmış ve literatürdeki en yüksek duyarlılık oranına (%88) ulaşmıştır (15). Ralfkiaer ve ark.ları ise 3A1 klonu ile yaptıkları çalışma sonunda CD7 ekspresyon kaybının MF için %42 oranında duyarlı olduğunu göstermiştir (80). Bir diğer farklı klon olan Leu-9 ile yapılan çalışmalarda %59 ile %79 arasında duyarlılık oranları elde edilmiştir (24,82). Ormsby ve ark.ları bizim çalışmamızda kullandığımız klon olan CD7-272 klonunu kullanmış ve duyarlılığı parafin bloklardan hazırlanan kesitler için %81 olarak bildirmiştir (19). Bizim çalışmamızda yer alan değerlendirme yöntemi ile Ormsby'nin değerlendirme yöntemi aynı olmasına rağmen duyarlılık oranlarının arasındaki farklılık, Ormsby'nin çalışmasında değerlendirdiği toplam 17 MF olgusunun 10 un plak dönem, 7 sinin ise tümör dönemi tanılı olması ile açıklanabilir. Çünkü erken dönem lezyonlarda CD7⁺ T lenfositlerin sayıca az olması bizim elde ettiğimiz duyarlılık oranının düşük kalmasına sebep olmuştur.

Ayrıca literatürde yer alan bu çalışmalarda, total infiltrasyon içerisinde, CD7⁺ hücrelerin miktarlarının belirlenmesi konusunda uygulanan çeşitli yöntemler bu markırın duyarlılık ve özgüllük oranlarını farklılaştıran bir diğer sorundur (28). CD7 delesyonu var diyebilmek için infiltrasyonu oluşturan hücrelerin ne kadarının boyanması gereklidir? Literatürde bu oran %10 ile %75 arasında değiştiği bildirilmektedir (17). Bergman ve ark.ları CD7 delesyonu için yaptıkları çalışma sonunda “cut off” değerinin %36 olması gerektiğinin altını çizmişlerdir (15). Buna göre Bergman ve ark.ları CD7 ile infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin %36 sından azında boyanma olması durumunda bu lezyonun daha çok MF lehine olduğunu iddia etmektedir. Birçok yazarın bu oranın MF erken dönem ile benign deri hastalıklarının ayırımı için belirlenmiş en iyi “cut off” değeri olduğu konusunda hemfikir olduğu bildirilmektedir (17). Bu oranı baz alarak bulgularımızı tekrar değerlendirdiğimizde,

CD7 delesyonu için %70 duyarlılık oranı elde etmekteyiz. Özgüllük oranı ise %35 de kalmaktadır. Özgüllüğünün bu kadar düşük olması CD7 delesyonunun MF erken dönemine spesifik olmadığını göstermekte ve ayırıcı tanı için bu oranın çok kullanışlı olamayacağını ortaya koymaktadır. Bu oranlar bizim kullandığımız yöntem ile elde ettiğimiz sonuçlar ile korelasyon göstermektedir. Genel olarak bakıldığında CD7 delesyonu için hangi yöntem kullanılırsa kulanılsın, CD7 antijen kaybının MF erken döneminin ayırıcı tanısında çok da kullanışlı bir markır olmadığını göstermektedir. Yazarların da vurguladığı gibi bu oranın dikkatli kullanılması ve mutlaka klinik prezentasyon, diğer T hücre ilişkili markırların kaybı (ör: CD2, CD5) ve mümkünse moleküler biyolojik bulgular ile korele edilmesi gerekmektedir (17).

Bununla birlikte yapılan floresan çalışmalarında CD7⁻ T lenfositlerin CD45RO eksprese ettikleri fakat CD45RA eksprese etmedikleri gösterilmiştir (26). Son zamanlarda CD45RA ekspresyon kaybının T lenfosit aktivasyonunun son aşaması olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla daha önceden karşılaşılan bir antijene yanıt verebilme yeteneği ve B hücrelerin diferansiasyonunu sağlamak için yardımcı/bellek T lenfositlerin CD4⁺CD45RO⁺CD45RA⁻ immünofenotipinde olması gereklidir (26). Bu immünofenotipe sahip T lenfositlerin CD7⁻ liği göstermesi ve CD7 antijen kaybının büyük olasılıkla immün yanıtın geç fazında ortaya çıktığını düşündürmektedir (25,26,86). Ayrıca in vitro koşullarda PHA aktivasyonu sonucunda CD7⁺ T lenfositlerde CD7 ekspresyonunun arttığının izlenmesi, buna karşın CD7⁻ T lenfositlerde ekspresyonun gözlenmemesi (25,26,79,86), CD3⁺CD4⁺CD7⁻ T lenfositlerin, CD3⁺CD4⁺CD7⁺ T lenfositlerden gelişmediğini, ayrı bir diferansiasyon yolağı ile meydana geldiklerini düşündürmektedir. Normalde periferik kanda az sayıda bulundukları gösterilen bu hücrelerin, kutanöz lenfosit antijenini (CLA) diğer T lenfositlere göre daha fazla eksprese ettiklerinin gösterilmesi (25), deriye olan yerleşme eğilimlerini açıklamaktadır. Moll ve ark.ları, farklı inflamatuvar deri hastalıkları tanısı almış olgularda deriyi infiltre eden lenfositleri ile periferik kanlarındaki lenfositlerinin immünofenotipik özelliklerini karşılaştırmış ve deriyi infiltre eden lenfositlerde periferik kana göre oldukça yüksek oranlarda CD3⁺CD4⁺CD7⁻ T lenfosit saptamıştır (25). Bu da CD7⁻ liğinin MF e spesifik olmadığını göstermektedir. Bizim kontrol grubunda elde ettiğimiz CD7

delesyon oranlarının, MF grubunda elde ettiğimiz oranlara yakın olması bu yorumlar ile açıklanabilir.

CD4⁺CD7⁻ T lenfositlerin normalde periferik kanda var olmaları ve immün yanıtın geç fazında, ayrı ve stabil hücre diferansiasyonu sonucunda ortaya çıktıklarının gösterilmesi, CD7 delesyonunun aslında var olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte CD7⁻ liğinin deriyi infiltre eden T lenfositlere ait immünofenotipik bir özellik olduğunu düşündüren sonuçların varlığı, CD7⁻ liğinin MF e spesifik bir immünofenotipik aberasyon olmadığını ve bir malignite markırı olarak kullanılamayacağını öngörmektedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz birçok histolojik özellik içerisinde MF erken dönem tanısında yararlı olduğunu düşündüğümüz histolojik parametreler önem sırasına göre şu şekilde sıralanabilir:

1. Bazal tabakada lenfosit dizilimi
2. Epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması
3. Uygunsuz epidermotropizm
4. Pautrier mikroabsesi
5. Belirgin lenfositik atipi

Bu histolojik bulguların yanı sıra, çalışmamızda MF erken dönemi açısından uyarıcı olduğunu düşündüğümüz histolojik bulgular ise aşağıda sıralanmaktadır.

- İrregüler hiperplazi gösteren epidermis
- Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfositler
- Papiller dermiste fibrozis ve kaba kollajen varlığı
- Mikrovezikülasyon içermeyen hafif spongiosis varlığı
- Kıvrımlı nükleus varlığı.

MF erken döneminde kesin tanı vermemizi sağlayacak tek histolojik kriter saptamak oldukça zordur. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri özellikle hastalığın erken döneminde gözlenen ve MF e spesifik olduğunu gösterdiğimiz bir çok bulgunun düşük duyarlılık oranlarına sahip olmasıdır. Bu da MF in kendine has özelliklerini sergilemede çok cömert olmamasından kaynaklanmaktadır.

Ayrıca yapılan birçok çalışmada değerlendirilen parametrelerin tanımlamalarındaki farklılık, sonuçların uyumsuz olmasına sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra incelenen histolojik özelliklerin her çalışmada değerlendirilmemesi, kıyaslama yapılmasını zorlaştırmakta ve elde edilen sonuçların doğruluğu üzerinde şüphe uyandırmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalara ait sonuçlar Tablo 46 da gösterilmektedir. Bu nedenle biz bu çalışmada özellikle literatürde yer alan çalışmalarda değerlendirilen histolojik özelliklerden oluşan oldukça geniş bir parametre grubu belirlemeye özen gösterdik. Burada karşılaştığımız bir diğer problem ise çalışmalarda seçilen grupların arasındaki uyumsuzluk idi. Seçilen MF biyopsilerinin bir kısmının plak ve hatta tümör dönemine ait olması, tedavi sonrası biyopsilerin değerlendirilmeye alınmasının da elde edilen sonuçları etkilediğini

gözlemledik. Bu nedenle biz çalışmamızda sadece MF erken dönem tanısı almış biyopsi materyallerini inceledik. Ayrıca kontrol grubunu belirlerken özellikle klinik olarak MF şüphesi taşıyan ve/veya histolojik olarak da MF erken dönemini andıran morfolojiye sahip biyopsileri seçmeye özen gösterdik. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçların güvenilir olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda histolojik bulguların yanısıra MF in, benign deri hastalıklarından ayırımında kullanışlı olabileceği öne sürülen CD7 delesyonunu değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçları, diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile karşılaştırdığımızda, CD7 delesyonunu değerlendirirken kullandığımız yöntemin, CD7 delesyonu var diyebilmek için literatürde genel olarak kabul edilen yöntem ile arasında çok fark olmadığını gözlemledik. Bununla birlikte CD7 delesyonu için elde ettiğimiz duyarlılık ve özgüllük oranlarının düşük olması ve kontrol grubunda da MF e yakın delesyon izlememiz nedeniyle immünohistokimyasal olarak bu markırın MF erken dönemine spesifik olmadığını ve tanısal olarak güvenilir ve kullanışlı olmayacağını düşünmekteyiz.

Tablo 46: Literatürde yer alan farklı çalışmalarda, değerlendirilen histopatolojik parametrelerin karşılaştırılması

	EORCT (10)	Shapiro ve Pinto (8)	Smoller ve ark.ları (11)	Naraghi ve ark.ları (13)	Nickoloff (7)	Massone ve ark.ları (14)	Bu çalışma
Biyopsi sayısı	24	186	64	24	228	745	122
İEL(%)	14	-	-	-	-	22	91
BTLD(%)	46	49	67	79	-	23	61,5
UE(%)	-	-	58	75	-	17	33,6
PE(%)	33	-	-	8	-	3	4,9
PM(%)	4	17	37	37,5	29	19	18,9
EPİ.L.>DER.L.(%)	-	-	20	41,7	-	9	27,9
*BelirginL.atipi(%)	100	-	-	-	-	9	32,0
Kıvrımlınükleus(%)	-	-	67	-	-	-	65,6
HL(%)	-	-	59	87,5	-	40	40,2
Papiller dermiste fibrozis(%)	33	60	61	95,8	94	97	47,5

-değerlendirmeye alınmayanlar

*EORCT grubunun tanımlamasına uygun olan atipi

Sonuç olarak MF erken dönemi tanısında klinikopatolojik korelasyon ile birlikte hematoksilen&eozen değerlendirmenin en geçerli yöntem olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda klinikopatolojik korelasyon sağlandığı takdirde, MF erken dönem lezyonlarını değerlendirmede yukarıda saydığımız histolojik özelliklerin kullanışlı ve güvenilir olduğuna inanıyoruz. Bu parametreler içerisinde de bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve uygunsuz epidermotropizmin MF erken dönem tanısı için tek

başlarına güvenilir histopatolojik kriterler olarak kullanılabileceklerini düşünmekteyiz.

ÖZET

Mikozis fungoides (MF), en sık görülen primer kutanöz T hücreli lenfoma formu olup tüm non Hodgkin lenfomaların %1 inden azını oluşturmaktadır. MF klinik olarak yavaş ilerleyen, dermatit benzeri görünümü olan (erken (“patch”) ve plak dönem), tedavi edilmediğinde nodül ve/veya tümör oluşumu ve sistemik yayılım ile sonlanan bir hastalıktır. Her hastalık gibi MF de tam gelişmiş lezyonlarında kolaylıkla tanı almaktadır. Ancak hastalığın erken döneminde tanınması, bu lezyonların tedavi ve prognozlarını önemli ölçüde değiştirmektedir. Buna rağmen erken dönem olgularda klinik ve histolojik tanı verebilmek dermatolog ve patologlar için oldukça zor ve can sıkıcıdır. Çünkü bu dönemde gözlenen klinik ve histolojik bulgular tamamen nonspesifik olabileceği gibi, bir çok benign inflamatuvar deri hastalığının bulgularını taklit edebilir. Bu nedenle bu lezyonlarda tanı verebilmek için diagnostik histopatolojik kriterler tanımlamak ve bu kriterler ile bir dereceleme sistemi oluşturmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca rutin histopatolojik değerlendirmenin yanı sıra tanısal doğruluğu arttırmak amacıyla immünohistokimya ve T hücre reseptör gen rearanjmanı başta olmak üzere birçok yardımcı metod denenmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucunda MF erken dönemi için diagnostik olduğu ileri sürülen bazı histolojik kriterler belirlenmiştir. Bununla birlikte T lenfositlere spesifik bir hücre yüzey antijeni olan CD7 delesyonunun MF tanısında ve ayırıcı tanıda kullanışlı olabileceği iddia edilmiştir.

Bu çalışmadaki amaçlarımızdan biri MF erken dönem olgularında gözlenen histopatolojik bulguların sıklığını belirleyerek daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda tanısal açıdan güvenilir oldukları iddia edilen bulguların histopatolojik önemini değerlendirmektir. Bir diğer amacımız immünohistokimyasal olarak MF ile MF benzeri deri lezyonları arasında CD7 delesyonu açısından fark olup olmadığını saptamak ve CD7 delesyonunun MF erken dönem tanısı açısından kullanışlı olup olmadığını belirlemektir. Çalışmaya Mikozis Fungoides erken (“patch”) dönem ile uyumlu tanısı almış 51 olguya ait toplam 122 biyopsi materyali dahil edilmiştir. Bunun yanı sıra MF erken dönemi ile benzer histopatolojik görünüme sahip ve/veya klinik olarak MF şüphesi olan toplam 90 biyopsi materyali

kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmada MF erken dönem ile uyumlu tanısı almış 122 biyopsi materyali, Ackermann'ın benign inflamatuvar dermatozlar için uyguladığı patern analizi kullanılarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ile birlikte toplam 212 biyopsi materyalinde epidermal değişiklikler, dermal değişiklikler ve lenfositik atipi olmak üzere 3 ana başlık altında 13 farklı histopatolojik parametre incelenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak CD7 delesyonunu değerlendirmek amacıyla 122 MF erken dönem tanısı almış biyopsi materyali içerisinde 30 biyopsi materyali, kontrol grubunu oluşturan 90 biyopsi materyali içerisinde ise 20 biyopsi materyali seçilmiştir. Bu biyopsi materyallerine ait formalin fiske parafine gömülü bloklardan alınan kesitlere CD3 ve CD7 uygulanmıştır. İmmünreaksiyon infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin boyanma yaygınlığına göre semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen CD7 boyanma skorunun, aynı biyopsi materyalinin CD3 ile aldığı boyanma skorundan en az 2 kategori az olması durumunda CD7 delesyonu (+) olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda incelediğimiz 13 farklı parametre içerisinde, çok değişkenli analiz yöntemi ile *bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve uygunsuz epidermotropizmin* MF erken dönemi için bağımsız tanısal faktörler olduğu ve diğer histolojik bulgulara göre ayırıcı güçlerinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun yanı sıra Pautrier mikroabsesi ve belirgin lenfositik atipinin MF erken dönem lezyonlarında nadir görülmelerine rağmen özgüllük oranlarının %100 olması nedeniyle ayırıcı güçlerinin oldukça kuvvetli olduğu saptanmıştır.

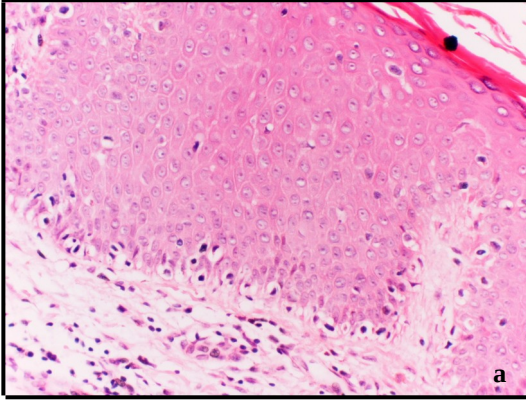
Bunun yanı sıra, irregüler hiperplazi gösteren epidermis, çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfositler, papiller dermiste fibrozis ve kaba kollajen, mikrovezikülasyon içermeyen hafif spongiosis ve kıvrımlı nükleus varlığı gibi tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerin de MF erken dönemi için uyarıcı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda belirlenen kritere uygun olarak MF grubunun %56,7 sinde CD7 delesyonu saptamıştır. Kontrol grubunda ise %45 oranında CD7 delesyonu gözlenmiştir. Her iki grup arasında, tek değişkenli analiz yöntemi ile, CD7 delesyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. CD7 delesyonuna ait duyarlılık %65,4, özgüllük ise %48,5 olarak hesaplanmıştır. CD7 delesyonu için elde

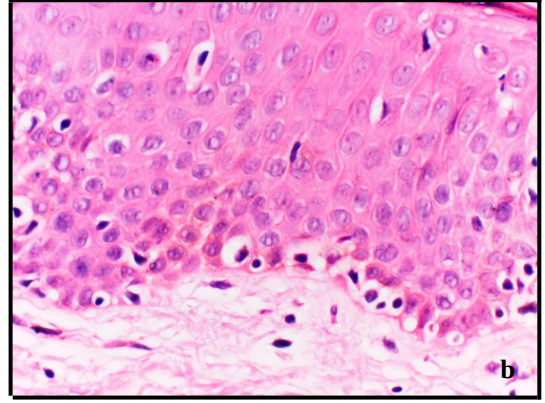
edilen duyarlılık ve özgüllük oranlarının düşük olması ve kontrol grubunda da MF e yakın delesyon izlenmesi nedeniyle immünhistokimyasal olarak bu markırın MF erken dönemine spesifik olmadığı ve tanısal olarak güvenilir ve kullanışlı olmayacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak MF erken dönemi tanısında klinikopatolojik korelasyon ile birlikte hematoksilen&eoizin değerlendirmenin en geçerli yöntem olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçlarına dayanarak MF erken döneminde kesin tanı vermemizi sağlayacak tek histolojik kriter saptamanın oldukça zor olduğu kanaatindeyiz. Bu durumun en önemli sebeplerinden biri özellikle hastalığın erken döneminde gözlenen ve MF e spesifik olduğunu gösterdiğimiz bir çok bulgunun düşük duyarlılık oranlarına sahip olmasıdır. Bu da MF in kendine has özelliklerini sergilemede çok cömert olmamasından kaynaklanmaktadır. Buna rağmen klinikopatolojik korelasyon sağlandığı taktirde, *bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve uygunsuz epidermotropizmin* MF erken dönem tanısı için tek başlarına güvenilir histopatolojik kriterler olarak kullanılabileceklerini düşünmekteyiz.

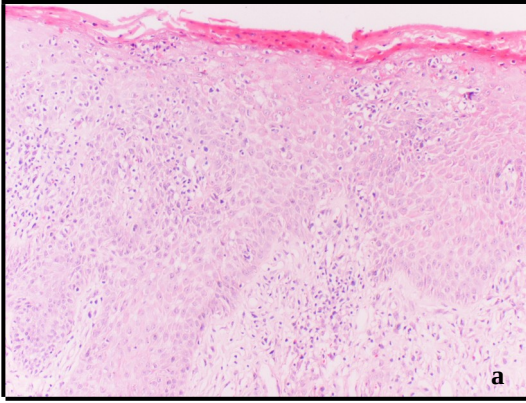
RESİMLER



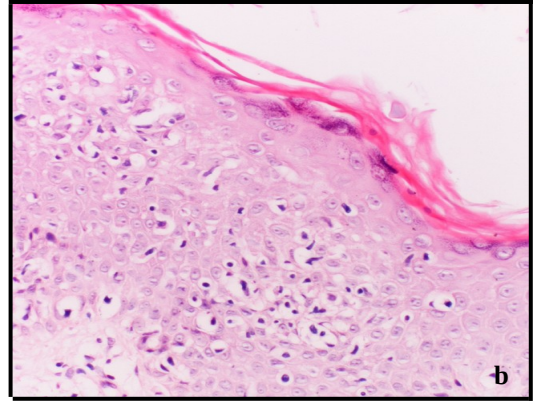
Resim 1a. Epidermis bazal tabakasında lenfosit dizilimi (x200)



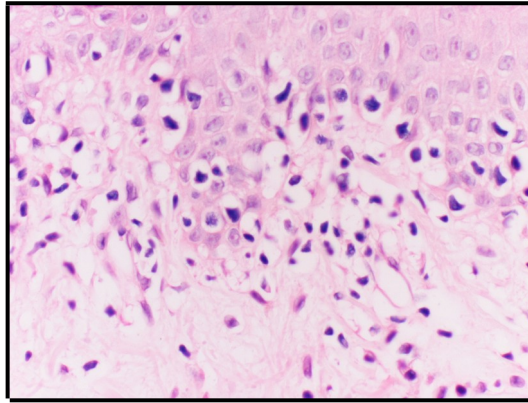
Resim 1b. Epidermis bazal tabakasında lenfosit dizilimi (x400)



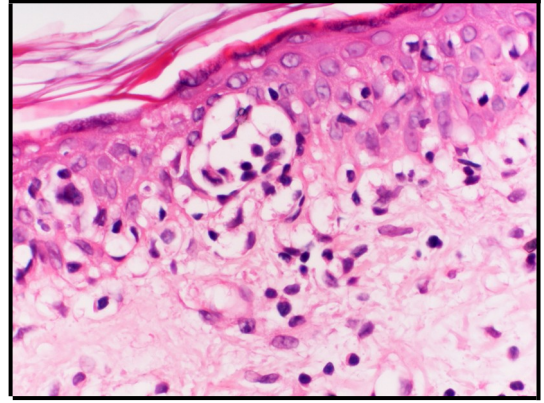
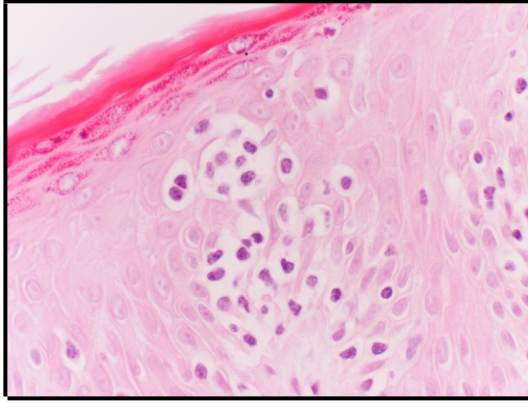
Resim 2a. Uygunsuz epidermotropizm ve pagetoid epidermotropizm (x100)



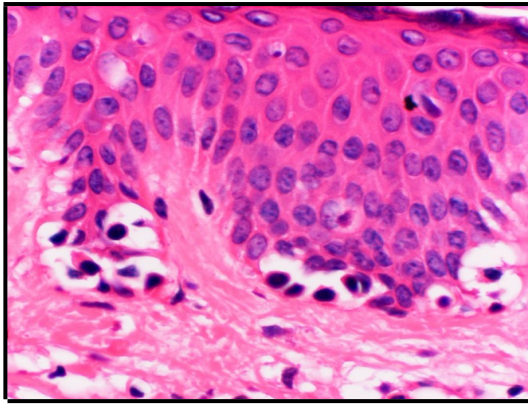
Resim 2b. Uygunsuz epidermotropizm ve pagetoid epidermotropizm (x200)



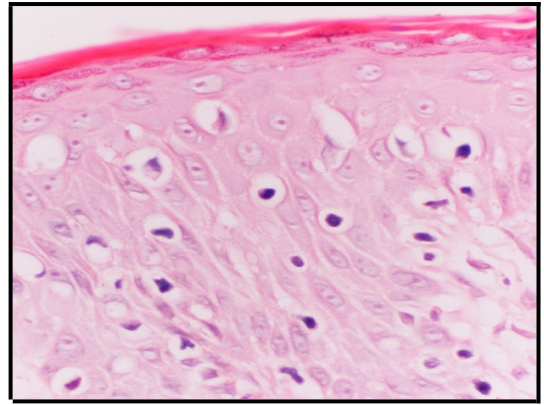
Resim 3. Epidermal yerleşimli lenfositlerin dermiste lokalize lenfositlerden daha büyük olması ve belirgin lenfositik atipi (x400)



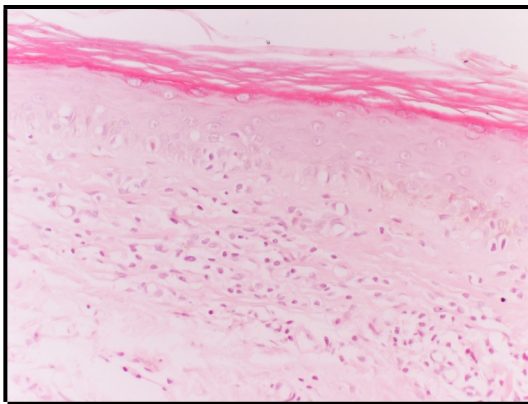
Resim 4. Pautrier mikroabsesi (x400/x400)



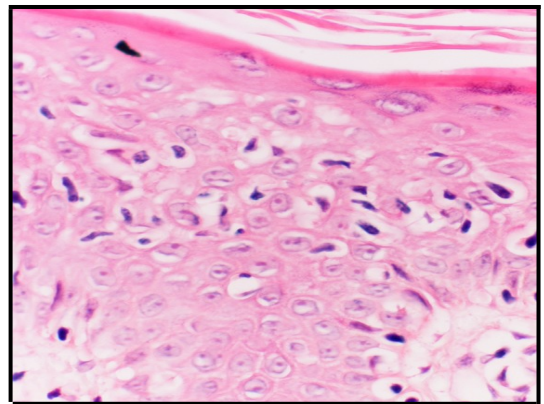
Resim 5. Epidermis bazalinde dizilim gösteren lenfositlerde belirgin atipi (x400)



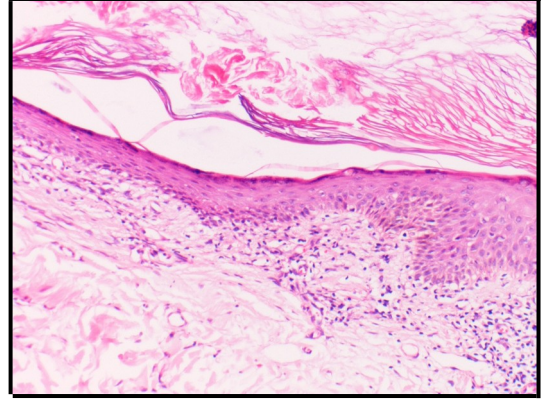
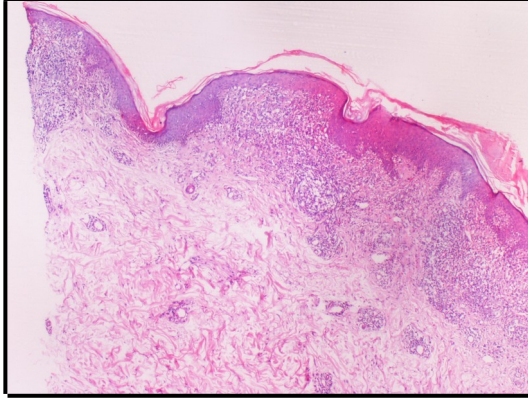
Resim 6. Çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı (x400)



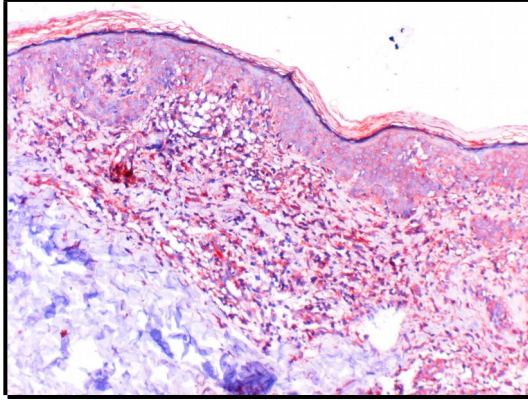
Resim 7. Papiller dermiste fibrozis ve dermal lenfositlerin çevresini saran (retiküler patern) kaba kollajen varlığı (x200)



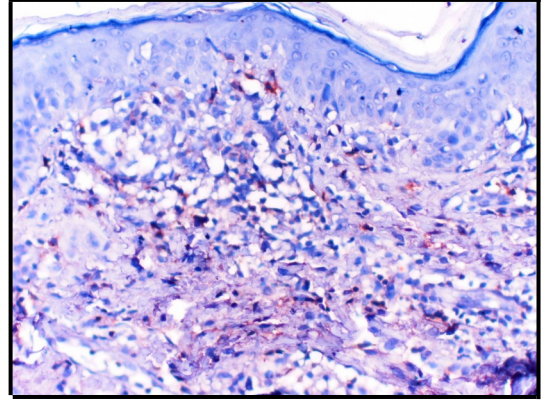
Resim 8. Epidermiste lokalize kıvrımlı nükleuslara sahip lenfositler (x400)



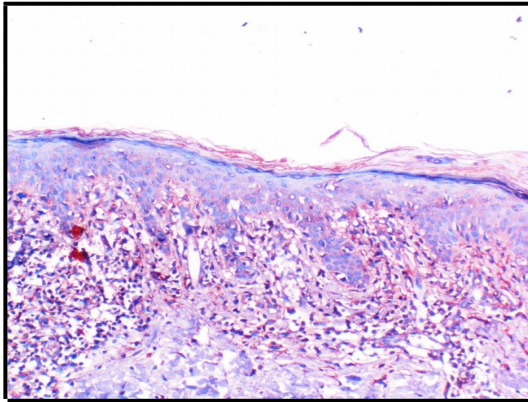
Resim 9. İrregüler hiperplazi gösteren epidermis (x40/x100)



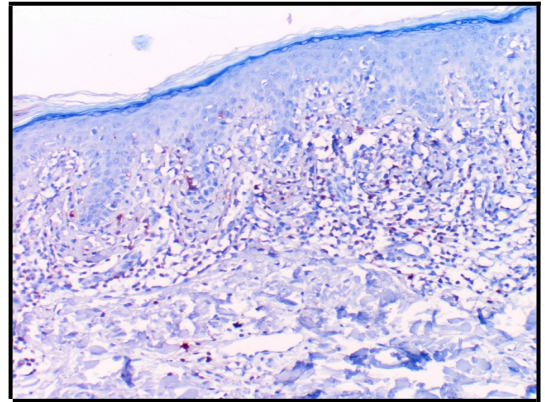
Resim 10a. MF de CD3 ile 4+ boyanma (x100),



Resim 10b. MF de CD7 ile 1+ boyanma (x200)



Resim 11a. MF de CD3 ile 4+ boyanma (x100)



Resim 11b. MF de CD7 ile 2+ boyanma

KAYNAKLAR

1. Noorali S, Yaqoob N, Nasir MI, Moatter T, Pervez S. Prevalence of mycosis fungoides and its association with EBV and HTLV-1 in Pakistanian patients. *Pathol Oncol Res* 2002;8(3):194-199.
2. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996;88(7):2385-2409.
3. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812.
4. Cerroni L. Mycosis Fungoides. *Orphanet Encyclopedia* 2003;1-5.
5. Leboit PE, McCalmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder DE, Elenitsas R, Jawarsky C, Johnson B editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. p. 805-887.
6. Cotta AC, Cintra ML, De Souza EM, Manga LA, Vassallo J. Reassessment of diagnostic criteria in cutaneous lymphocytic infiltrates. *Sao Paulo Med J* 2004;122(4):161-165.
7. Nickoloff BJ. Light microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10:469-477.
8. Shapiro PE, Pinto FJ. The Histologic spectrum of mycosis fungoides/Sézary syndrome (cutaneous T-Cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18(7):645-677.
9. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsieh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28:174-183.
10. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2000;24(1):40-50.
11. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am Surg Pathol* 1995;19:1423-1430.
12. Stevens SR, Ke MS, Birol A, Terhune MH, Parry EJ, Ross C, et al. A simple scoring system to improve the sensitivity and standardization of the diagnosis of mycosis fungoides type cutaneous T-cell lymphoma: logistic regression of clinical and laboratory data. *Br J Dermatol* 2003;149:513-522.
13. Naraghi ZS, Seirafi H, Valikhani M, Faenaghi F, Kavusi S, Dowlati Y. Assessment of histologic criteria in the diagnosis of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2003;42:45-52.
14. Massone C, Kodama K, Helmuut K, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides. A morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(4):550-560.

15. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, et al. Immunphenotyping and T-cell receptor γ gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:554-559.
16. Payne CM, Grogan TM, Lynch PJ. An ultrastructural morphometric and immunohistochemical analysis of cutaneous lymphomas and benign lymphocytic infiltrates of skin. *Arch Dermatol* 1986;122:1139-1154.
17. Al Saati, Alibaud L, Lamant L, Boyes J, March M, Delsol G. A new monoclonal anti-CD7 antibody reactive on paraffin sections. *Appl Immunohistochem & Mole Morphol* 2001;9(4):4-289-296.
18. Ortonne N, Buyukbabani N, Delfau-Larue MH, Bagot M, Wechsler J. Value of the CD8-CD3 ratio for the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2003;16(9):857-862.
19. Ormsby A, Bergfeld WF, Tubbs RR, Hsi ED. 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 practise. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:405-413.
20. Alaibac M, Pigozzi B, Belloni-Fortina A, Michelotto A, Saponeri A, Peserico A. CD7 expression in reactive and malignant human skin T-lymphocytes. *Anticancer Res* 2003;23:2707-2710.
21. Harmon CB, Witzig TE, Katzmann JA, Pittelkow MR. Detection of circulating T cells with CD4⁺CD7⁻ immunophenotype in patients with benign and malignant lymphoproliferative dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:404-410.
22. Sempowski GD, Lee DM, Kaufman RE, Haynes BF. Structure and function of the CD7 molecule. *Crit Rev Immunol* 1999;19:331-348.
23. Roberts AA, Amano M, Felten C, Galvan M, Sulur G, Pinter-Brown L, et al. Galectin-1-mediated apoptosis in mycosis fungoides: the roles of CD7 and cell surface glycosylation. *Mod Pathol* 2003;16(6):543-551.
24. Wood GS, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA. Leu-8 and Leu-9 antigen phenotypes: Immunologic criteria for the distinction of mycosis fungoides from cutaneous inflammation. *Acad Dermatol* 1986;14:1006-1013.
25. Moll M, Reinhold U, Kukel S, Abken H, Müller R, Oltermann I, et al. CD7⁻ negative helper T cells accumulate in inflammatory skin lesions. *J Invest Dermatol* 1994;102:328-332.
26. Reinhold U, Abken H, Kukel S, Moll M, Müller R, Oltermann I, et al. CD7⁻ T cells represent a subset of normal human blood lymphocytes. *J Immunol* 1993;150:2081-2089.
27. Reinhold U, Abken H. CD4⁺ CD7⁻ T cells: a separate subpopulation of memory T cells ? *J Clin Immunol* 1997;17(4):265-271.
28. Murphy M, Fullen D, Carlson JA. Low CD7 expression in benign and malignant cutaneous lymphocytic infiltrates. *Am J Dermatopathol* 2002;24(1):6-16.

29. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90(1):354-371.
30. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99(3):800-805.
31. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:1978-1988.
32. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology and classification. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44:49-54.
33. Demirkesen C. Primer kutanöz lenfoma: EORTC sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *Cerrahpaşa J Med* 2002;33:145-159.
34. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
35. Ku LS. Mycosis fungoides: facts and controversies. *Hong Kong Dermatol & Venereol Bull* 2002; 10(3):114-122.
36. Murphy GF, Schwarting R. Cutaneous Lymphomas and Leukemias. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF, editors. *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 927-978.
37. Liu H. Mycosis fungoides / Sèzary syndrome. The broad of Trustees of the Leland Stanford Junior University.
38. Tu P, Miyauchi S, Miki Y. Proliferative activity of epidermal and dermal T lymphocytes in mycosis fungoides. *Dermatol* 1994;189:354-358.
39. Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation and approach to treatment. *CA Cancer J Clin* 1993;43:93-115.
40. Vergier B, De Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000;95(7):2212-2218.
41. Van Doorn R, Van Haselen CW, Van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, De Rie M, et al. Mycosis fungoides disease evolution and prognosis of 309 dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510.
42. Akdiş M, Akdiş CA. Atopik dermatitin immünpatogenezi. *Astım Alerji İmmünoloji* 2003;1(1):38-43.

43. Lu D, Duvic M, Medeiros LJ, Luthra R, Dorfman DM, Jones D. The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001;115:413-421.
44. Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, Van Beek P, Meijer CJL, Willemze R. Expression of fas and fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of fas expression aggressive types of CTCL. *Br. J Dermatol* 2000;143:313-319.
45. Li N, Bhawan J. New insights into the applicability of T-cell receptor γ gene rearrangement analysis in cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 2001;28:412-418.
46. Dadaj K, Gaboury L, Lamarre L, Pétorin C, Séguin C, Cadotte M, et al. The value of clonality in the diagnosis and follow-up of patients with cutaneous T-cell infiltrates. *Diagn Mol Pathol* 2001;10(2):78-88.
47. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1277-1311.
48. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 2nd ed. Baltimore Williams&Wilkins;1997: 838-856.
49. Glusac EJ. Criterion by criterion, Mycosis fungoides. *Am J Dermatol* 2003;25(3):264-269.
50. Yeh YA, Hudson AR, Prieto VG, Shea CR, Smoller BR. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2001;14(4):285-288.
51. Santucci M, Burg G, Feller AC. Interrater and intrarater reliability of histologic criteria in early cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994;12(2):323-327.
52. Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G. Accuracy, concordance, and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000;136:497-502.
53. Ming M, Leboit PE. Can dermatopathologists reliably make the diagnosis of mycosis fungoides? If not who can? *Arch Dermatol* 2000;136:543-546.
54. Smith NP. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 1994;12(2):315-322.
55. Payne CM, Spier CM, Grogan TM, Richter LC, Bjore CG, Cromey DW, et al. Nuclear contour irregularity correlates with Leu-9⁺, Leu-8⁺ cells in benign lymphoid infiltrates of skin. *Am J Dermatol* 1988;10(5):377-389.
56. Cepeda LT, Pieretti M, Chapman SF, Horenstein MG. CD30-positive atypical lymphoid cells in common non-neoplastic cutaneous infiltrates rich in neutrophils and eosinophils. *Am J Surg Pathol* 2003;27(7):912-918.
57. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the Skin*. Volume 2, Third ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005:1357-1495.
58. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999;155:483-492.

59. Vermeer MH, Gelen FAMJ, Kummer JA, Meijer CJLM, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203-1210.
60. Ralfkiaer E. Immunohistological markers for the diagnosis of cutaneous lymphomas. *Immunohistology* 1991;8(2):62-72.
61. Fucich LF, Freeman SF, Boh EE, McBurney E, Marrogi AJ. Atypical cutaneous lymphocytic infiltrate and a role for quantitative immunohistochemistry and gene rearrangement studies. *Int J Dermatol* 1999;38:749-756.
62. Elmer KB, George RM. Cutaneous T-cell lymphoma presenting as benign dermatoses. *American Family Physician* 1999;59(10):2809-2813.
63. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:914-918.
64. Citarella L, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Lichen sclerosis with histopathologic features simulating early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003;25(6):463-465.
65. Glusac EJ. Of cells and architecture: new approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2001;28:169-173.
66. Toro JR, Sander CA, Leboit PE. Persistent pigmented purpuric dermatitis and mycosis fungoides: simulant, precursor, or both? *Am J Dermatopathol* 1997;19(2):108-118.
67. Ko JW, Seong JY, Suh KS, Kim ST. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol* 2000;142:347-352.
68. Al-Hoqail IA, Crawford RI. Benign lichenoid keratoses with histologic features of mycosis fungoides: clinicopathologic description of a clinically significant histologic pattern. *J Cutan Pathol* 2002;29:291-294.
69. Guitart J, Peduto M, Caro WA, Roenigk HH. Lichenoid changes in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:417-422.
70. Kapur S, Menke MAOH, Tiemann M, Schubert C, Parwaresch R. Early mycosis fungoides: molecular analysis for its diagnosis and the absence of p53 gene mutations in cases with progression. *J Dermatol Sci* 2001;26:36-45.
71. Friss AB, Cohen PR, Bruce S, Duvic M. Chronic cutaneous lupus erythematosus mimicking mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:891-895.
72. Chui CT, Hoppe RT, Kohler S, Kim YH. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:271-274.
73. Su LD, Kim YH, Leboit PE, Swetter SM, Kohler S. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol* 2002;29:135-141.
74. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. *Am J Clin Pathol* 1999;111(1):84-93.

75. Gallardo F, Costa C, Bellosillo B, Sole F, Estrach T, Servitje O, et al. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides; clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta Derm Venereol* 2004;84:463-468.
76. Holst J, Szymczak AL, Workman CJ, Boyd K, Dilioglou S, Vignali KM, et al. Role of CD3 in T-cell development and function. *Immunology* 2003;25:142-146.
77. Kappes DJ, He X, He X, Zhang Y. T cell development and signal transduction. Scientific report. Fox Chase Cancer Center 2004.
78. Ginaldi L, Matutes E, Farahat N, De Martinis M, Morilla R, Catovsky D. Differential expression of CD3 and CD7 in T-cell malignancies: a quantitative study by flow cytometry. *Br J Haematol* 1996;93:921-927.
79. Rappl G, Abken H, Hasselmann DO, Tilgen W, Ugurel S, Reinhold R. The CD7⁻ subset of CD4⁺ memory T cells is prone to accelerated apoptosis that is prevented by interleukin-15 (IL-15). *Cell Death and Differentiation* 2001;8:395-402.
80. Ralfkiaer E, Wantzin GL, Mason DY, Hou-Jensen K, Stein H, Thomsen K. Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 1985;84:610-619.
81. Edelman J, Meyerson HJ. Diminished CD3 expression is useful for detecting and enumerating Sézary cells. *Am J Clin Pathol* 2001;114:467-477.
82. Wood GS, Hong SR, Sasaki DT, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, et al. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3⁺ T cells: comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides/Sézary syndrome relative to normal blood values. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:602-607.
83. Delfau-Larue MH, Petrella T, Lahet C, Lebozec C, Bagot M, Roudot-Thoraval F, et al. Value of clonality studies of cutaneous T lymphocytes in the diagnosis and follow-up of patients with mycosis fungoides. *J Pathol* 1998;184:185-190.
84. Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, Petrella T, Wechsler J, Farcet JP, et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998;92(9):3376-3380.
85. Nuckols JD, Shea CR, Horenstein MG, Burchette JL, Prieto VG. Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 1999;26:169-175.
86. Washington LT, Huh YO, Powers LC, Duvic M, Jones D. A stable aberrant immunophenotype characterizes nearly all cases of cutaneous T-cell lymphoma in blood and can be used to monitor response to therapy. *BMC Clin Pathol* 2002;2:1-7.