

Kutanöz T Hücreli Lenfomalarda Deri Dışı Tutulum

Mustafa Özdemir, İnci Mevlitoğlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL) heterojen bir yapıda olması sebebiyle çok çeşitli klinik seyir gösterirler. KTHL bileşenlerini anlamadaki yetersizliğimiz sebebi ile hastalığın seyirindeki karmaşa da devam etmektedir. KTHL'da sağ kalım üzerine hastalığın tipi, hastanın yaşı, T sınıflaması ve deri dışı tutulumunun varlığı veya yokluğu önemli etkiye sahip prognostik faktörlerdir. Hastalık deri dışı sürece girdiği zaman vücuttaki diğer bütün organlar atipik T hücre istilasına uğrayabilir. Çoğunlukla hastalığın ilerlemiş evrelerinde görülen deri dışı tutulum, otopside sıklıkla saptanmasına rağmen klinik olarak daha az belirti verir^{1,2}.

Deri dışı yayılım ilk olarak deriden lenf nodlarına olur ve buradan da diğer iç organlara yayılım gerçekleşir. Periferik kan, Sezary hücresi olarak adlandırılan atipik T hücreleri tarafından tutulur. TNM sınıflaması deri (T), lenf nod (N) ve iç organ (M) tutulumuna göre düzenlenmiştir. Lenf nodları N2 ve N3'de histolojik olarak etkilenirken, M1'de iç organ tutulumu vardır. Bu kriterlere rağmen KTHL'da her evrede deri dışı tutulum olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo I)³.

Çok değişkenli bir analizde deri dışı hastalığın gelişiminde; büyük hücre morfolojisi, yaygın lezyon, 70 yaş üstü ve deri lezyonlarında spontan gerileme olmaması önemli faktörler olarak saptanmıştır⁴. Mikrosporidiosis (MF) ve sezary sendromlu (SS) 525 hastadan oluşan bir seride deri dışı tutulum başvuru anında %6 olarak bulunmuş. Sınırlı deri tutulumuna sahip T1 evresinde hiçbir hastada deri dışı tutulum saptanmamış. Hastaların çoğu (%57) MF ve SS den daha ziyade ilişkisiz diğer nedenlerden ölmüş. MF ve SS ile ilişkili ölümler hastaların sadece %23 de saptanmış ve bu hastalarda T 3 ve 4 evresindeki hastalarmış. T3 ve T4 evresin-

deki hastaların yaklaşık yarısı MF ve SS bağlı ölümler, T2 evresinde bu oran %15, T1 evresinde ise %2 olarak saptanmış. Sadece 35 hastada (%7) periferik kanda Sezary hücresi saptanmış. Periferik kan tutulumlu hastaların çoğunluğu (%80) eritrodermik hastalarmış (T4) ve çoğunda N3 nodal tutulum saptanmış⁵.

Deri dışı tutulumu saptanan evre IV hastaların hepsi yaygın deri lezyonuna sahiptir. T1 ve T2 deri tutulumlu hastalarda deri dışı tutulum genellikle beklenmez. Bu evrelerde lenfadenopati (LAP) saptanmadı ise BT ve MR tavsiye edilmez. T2'li evre IV de şüpheli LAP varsa ileri değerlendirme yapılmalıdır. T3 ve T4 hastalar deri dışı tutulum için büyük riske sahip olduklarından ileri tetkikler tavsiye edilmektedir. Eğer LAP varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Şüpheli iç organ tutulumları uygun görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmalıdır ve mümkünse histolojik inceleme de yapılmalıdır. SS'lu hastalarda kemik iliği tutulumu sıklıkla görülür. Kemik iliği biyopsisi MF ve SS'lu hastalarda başlangıç evreleme yöntemlerinde rutin olarak kullanılmaz^{6,7}.

Periferik Kan Tutulumu

Hastalığın erken evrelerinde periferik kanda malin hücreler bulunabilir. Yapılan bir çalışmada başvuru anında hastaların %7'sinde periferik kan tutulumu saptanmıştır⁵. KTHL'da hematolojik tutulum ve Sezary sendromunu tanı kriterleri için yapılan çalışmalarda hematolojik değerlendirmelerin farklılık göstermesi sebebi ile KTHL'da hematolojik tutulumla ilgili sağ kalımla ilişkili bilgiler doğru olarak elde edilememektedir. Küçük Sezary hücreleri birçok enflamatuar hastalıkta da görülebildiği için büyük Sezary hücreleri Sezary sendromu için daha spesifiktir. Sezary sendromu

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Mustafa Özdemir, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 40280 Meram-Konya e-posta: mustafaozdemir@yahoo.com



tanısında periferik yaymada Sezary hücrelerinin yüzdesi konusunda da tam bir fikir birliği oluşmamıştır. En son WHO-EORTC konsensüsünde Sezary hücre sayısı en az 1000/mm³, immunofenotipik anormalliklerin gösterilmesi (artmış CD4+ hücre popülasyonu ve CD4/CD8 oranının 10 dan çok olması, T hücre antijenlerinden CD2, 3 ve 4 den herhangi birinin, hepsinin veya ikisinin kaybı), moleküler veya sitogenetik yöntemlerle periferik kanda T hücre klonlarının gösterilmesi durumunda Sezary sendromu tanısı önerilmiştir³⁸.

Periferik kan tutulumu PCR yöntemi ile T hücre reseptörlerinin saptanmasıyla ortaya konabilir fakat bu hastanın evresini de-ğıştirmesiz. Bu bulgu klinik bir öneme sahip olmasına rağmen hastalığın seyri için kanda dolaşan atipik hücrelerin kantitatif sayımı daha önemlidir. Tam kan sayımında belirgin olarak lenfosit sayısının artması, periferik kanda tümör yayılımını gösteren basit bir parametredir. Periferik kandaki KTHL hücreleri normal T hücrelerinden sıklıkla ayırt edilebilir. T hücre reseptörünün (TCR) beta zincirinin değişken kısmının farklı bölgelerini tanımlayan antikolar kullanılarak periferik kan tutulumu saptanabilir. Normalde periferik kandaki lenfositler en fazla % 5 oranında değişken bölge antikolarıyla etkileşime girerler^{8,9}. Periferik kanda klonal bir genişleme bu yöntemle kolaylıkla tespit edilir. Flow sitometri ile CD4/CD8 oranının saptanması özellikle yaygın deri tutulumu görülen KTHL'da önemlidir. Hafıza hücre belirteci olan CD45RO KTHL hücrelerinin çoğu tarafından eksprese edilir. CD45RO sunan lenfositlerin seviyesindeki artış KTHL da periferik kan tutulumunun bir göstergesidir. Ayrıca KTHL hücreleri CD4 sunarken CD7 sunamazlar (CD4+, CD7-). Sonuç olarak başlangıçta lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve lenfosit nükleus anormalliklerini saptamak için tam kan sayımı yapılmalıdır. Ayrıca monoklonal paraproteine mi ve kriyoglobulinemi gelişebileceği de unutulmamalıdır. Flow sitometri ile CD3, CD4, CD8 ve CD45RO düzeyleri belirlenmelidir. CD4/CD8 oranında veya CD45RO yüzdesinde artış saptanırsa bu durumu doğrulamak için PCR yöntemi ile klonal T hücre reseptör düzeyine bakılmalıdır¹⁰. Periferik kan tutulumunu saptamada yeni yöntemlerin geliştirilmesiyle önemini kaybetmesine rağmen periferik yaymada Sezary hücrelerinin oranı yine de prognostik bilgi sağlamada faydalıdır¹¹.

Lenf Nod Tutulumu

Hastalığın erken evrelerinde lenf nodlarında, bir çok kronik dermatitte de görülen dermatopatik lenf nodu görünümü vardır. Dermatopatik lenf nodu germinal foliküllerin çaplarındaki artışla karakterize reaktif bir hiperplazidir. Hastalığın ilerlemesiyle atipik lenfoid hücreler lenf nodlarının parakortikal alanlarında toplanmaya başlarlar. Zamanla bu atipik hücreler proliferer olur ve lenf nodunu tamamıyla işgal eder. Lenf nod biyopsisi tutulumun saptanması açısından mutlaka yapıl-

malıdır¹². KTHL hastalarda LN tutulumu belirlemek için fiziksel muayene, histopatoloji ve PCR gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bu parametrelerin her birinden kıymetli bilgiler elde edilebilir fakat bu parametrelerin her birinin aynı hastada uyumluluk veya farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır¹¹. Evreleme, tedavi ve prognozu belirlemek için çok sayıda lenf nod biyopsisinin daha elverişli olduğu vurgulansa da, geniş serilerde çalışılmadığı için şimdilerde önerilmemektedir¹³. Bunun yerine eksize edilen lenf nod biyopsisinden PCR yöntemi ile klonal T hücre saptamanın daha elverişli olduğu bildirilmiştir. Halen devam eden bir çalışmada eksize lenf nodunda PCR yöntemi ile 33 MF'linin 19'da klonal T hücre popülasyonu saptanmıştır. Bu 19 hastada histopatolojik olarak dermatopatik değişiklik tespit edilmiş ve bunların sadece 5'de de nadiren veya çok az miktarda atipik lenfositler bulunmuş. Klonal T hücrelerine sahip 19 hasta, klonal olmayan grupla karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip oldukları saptanmıştır¹⁴.

KTHL'nin evrelemesinde genellikle bir adet lenf nodunun histopatolojik değerlendirmesi kullanılır. Çok sayıda lenf nodunda histopatolojik değerlendirme ve PCR yöntemi ile klonal T hücre tespiti henüz sınırlı serilerde uygulandığı için KTHL evrelemesine halen girmemiştir. Palpe edilebilir lenf nodu az sayıda plağa sahip hastalarda sık değildir fakat yaygın plak, tümör veya eritroderma durumunda % 50 oranında gelişir. LAP tümör evresindeki MF de %47 gibi yüksek oranda görülürken, eritrodermili hastalarda %80-90 oranlarında saptanır. Bazı hastalarda lenf nodları ve iç organlar hastalığın daha ilerlemiş evrelerinde tutulabilir. Histolojik olarak kanıtlanmış lenf nod tutulumlu hastalarda 10 yıllık hastalıkla ilişkili sağ kalım yaklaşık olarak % 20 bulunmuştur. Lenf nodu etkilenmiş, iç organ tutulumu olan ve bir büyük T hücre lenfoma dönüşümü olan hastalar agresif klinik seyre sahiptir¹⁵.

İç Organ Tutulumu

İç organların tutulumu hastalığın ileri evrelerinde görülür. Deri dışı yayılımın geleneksel yolu deriden lenf nodlarıdır ve buradan da karaciğer ve dalak gibi diğer organlardır. Bundan dolayı lenf nod tutulumunun saptanması iç organ tutulumu açısından da önem taşımaktadır. Yaygın organ tutulumu otopside sıklıkla bulunmasına rağmen, iç organ tutulumlarına ait klinik görünüm daha az görülür. Organ sistemlerinin tutulumu ile ilişkili ileri rutin invaziv prosedürler anamnez, muayene veya rutin testlerden tutulumla ait bulgu ve belirtiler saptandığı zaman yapılması önerilmektedir. İç organ tutulumu sık olarak karaciğer ve kemik iliğinde bulunmuştur. Otopside pulmoner tutulum %60, kemik iliği tutulumu % 40 olarak saptanmıştır. İç organ tutulumlu hastalarda ortalama yaşam 24-30 ay olarak belirtilmiştir¹⁶.

Yapılan bir çalışmada deri dışı tutulumu olan 112 hasta değer-

Tablo 1: T sınıflamasına göre deri dışı tutulumunun yıllara göre gelişme riski, Sezary hücrelerinin ve N1 lenf nod tutulma oranları

T sınıfı	Deri dışı tutulum			Sezary hücresi	N1
	5 yıl	10 yıl	20 yıl		
T1	%1	%2	%2	%2	%2
T2	%8	%9	%9	%2	%38
T3	%23	%37	%37	%16	%29-47
T4	%9	%9	%35	%80	%31-90

lendirilmiş. 78 hastada sadece deri dışı olarak lenf nodu tutulumu bildirilirken (IVA), 34 hastada iç organ tutulumu saptanmış (IVB). En sık tutulan iç organlar olarak akciğer, oral kavite, farens ve santral sinir sistemi saptanmış. Deri dışı tutulumunun saptandığı anda hastaların çoğu (%55) tümöral evrede imiş (T3). Yaygın yama veya plak (T2) tutulumu olanlarda %14, eritrodermal olanlarda (T4) %30 hastada iç organ tutulumu bulunurken sınırlı deri tutulumunun görüldüğü T1 evresinde hiçbir hastada saptanmamış. İlk tanının konulduğu evreden 15 yıl sonra deri dışı tutulum gelişme oranlarına bakıldığında T1 evresinde risk saptanmamış, T2 % 10, T3 %35.5 ve T4 %12 oranında risk saptanmış. Evre IV hastaların tedaviye cevap oranlarına bakacak olursak %10 hastada komple kür elde edilmiş. Buna karşın % 62 hastada kısmi cevap alınırken, % 28 hastada hiç cevap alınmamış¹⁷.

Otopside KTHL hastaların % 40 -60'da pulmoner tutulum vardır fakat semptomatik veya asemptomatik antemortem tanımlama sık olmayarak görülür. Akciğer grafisinde pulmoner tutulum parankimal nodül, plevral efüzyon, mediastinal ve/veya hiler adenopati, yaygın parankimal infiltrasyon veya konsolide yama alanlar şeklinde görülebilir. Parankimal nodüller en sık görülen bulgudur ve çeşitli çaplarda, sınırları silik ve genellikle bilateraldir. Pulmoner infiltrasyon da genellikle bilateral, simetrik, interstisyeldir ve akciğerin en alt kısımlarını etkiler. Atipik T hücreli plevral efüzyon da bildirilmiştir. Bu tarz radyografik bulguların ayırıcı tanısı içine enfeksiyon, ilaç ilişkili infiltrasyonlar ve diğer primer veya metastatik neoplaziler girer. Ekspirasyonda dispne ve nonproduktif öksürük en sık görülen semptomlardır. Fizik muayenede akciğer genellikle normaldir. Tanı için transbronşial veya perkutan iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir fakat genellikle kesin tanı için açık akciğer biyopsisi gereklidir. Kemoterapiye cevap değişkendir. Akciğer tutulumundan sonra ortalama yaşam 9.5 aydır¹⁸⁻²⁰.

Kemik iliği tutulumu; periferik kan tutulumu, yaygın eritrodermi, lenf nod tutulumu ve iç organ tutulumu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kemik iliği tutulumu olanlarda ortalama sağ kalım oranları olmayanlara göre daha kısadır. Yaygın deri lezyonu durumunda diğer organ tutulumları gibi kemik iliği tutulumu da artar. Ayrıca sınırlı sayıda lezyona sahip hastalarda da kemik iliği tutulumu bildirilmiştir. Kemik iliği tutulumu MF'li olguların yaklaşık % 20'sinde görülür ve ilk tanı anında da bulunabilir. Otopside kemik iliği tutulumu % 40 olarak bulunmuş. Benzer şekilde kemik tutulumu da otopside hastaların % 30 -40 da görülür fakat antemortem dönemde genellikle aşıkardır. Kemik tutulumunun radyolojik delilleri osteolitik lezyonlar ve patolojik fraktürlerdir. Sinoviyum infiltrasyonu enflamatuvar bir poliartrit oluşturabilir²¹⁻²³.

Hastalığın ilerlemiş evrelerinde oral mukozada infiltre lezyonlar, dudak, bukkal mukoza, gingiva, dil, sert damak ve larenks üzerinde yüzyden kabarıklık veya erode alanlar şeklinde tutulum görülür. Oral kavitedeki bu lezyonlara RT uygulanabilir²⁴⁻²⁶. KTHL'da santral sinir sistemi (SSS) tutulumu nadirdir. İntraparankimal tutulum meningeal tutulumla karşılaştırıldığı zaman daha nadirdir. Fasyal paralizi meningeal tutulumun haberci bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir. Kranial sinir tutulumu, yürüme bozukluğu ve bacakta güçsüzlük yapabilir. Genellikle lenf nod veya iç organ tutulumu görülen ilerlemiş vakalarda görülür. Bazen bu tarz SSS tutulumu MF'in daha agresif tiplere dönüşümün bir belirtisi olabilir ve bu bazen tek deri dışı tutulum olarak da karşımıza çıkabilir. Özellikle men-

tal durumdaki değişiklikler SSS tutulumu açısından uyarıcı olmalıdır. SSS tutulumunu saptamada spinal sıvı sitolojisi için lomber ponksiyon, kranial BT, manyetik rezonans görüntüleme, beyin biyopsisi ve myelogram kullanılır. SSS tutulumu olan 2 hasta RT ile tedavi edilmiş ve sağ kalım 14-40 hafta olarak saptanmış. Sınırlı olarak tedavi edilenlerde ise 4 haftadan kısa olarak bulunmuş²⁷⁻³⁰.

KTHL'nın klinik olarak tuttuğu diğer bölgeler gastrointestinal sistem (GIS), kalp, göz ve çok nadiren böbreklerdir. İnce barsak tutulumuna bağlı malabsorbsiyon, diyare ve perforasyon gelişebilir. Mide tutulumuna bağlı kanama görülebilir. Bu yüzden KTHL'lı bir hastada GIS semptom veya komplikasyonları geliştiği zaman GIS tutulumu düşünülmelidir³¹⁻³³. Orbital tutulumla bağlı eksoftalmi ve oftalmopleji gelişebilir. Optik sinir, retina ve koroid tutulabilir. Ekstra oküler olarak kapaklar, konjonktiva ve kornea da etkilenebilir. MF'li bir olguda vitroz biyopsi ile bilateral intaoküler tutulum saptanmış ve deri dışı tutulumun erken bir işaretçisi olabileceği vurgulanmış^{35, 36}. Tiroid bezinde tutulumla ait nodüller gelişebilir. Kardiyovasküler tutulumla ilgili olarak konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler görülebilir. Böbrek tutulumu kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir^{36, 37}.

KTHL bileşenlerinin üzerinde farklı yorumlar olması sebebi ile hastalığın seyirindeki karmaşanın 2005 yılında WHO (The World Health Organization)-EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) sınıflama yöntemi ile çözüleceği düşünülmektedir. WHO-EORTC 2005 KTHL sınıflamasına göre deri dışı tutulumla ilişkili olarak alt gruplara genel olarak bakacak olursak; büllöz, hiper veya hipopigmente MF klinik varyantlar klasik MF ile benzer klinik özelliklere sahiptir ve bundan dolayı ayrı olarak düşünülmez. Folikülotropik MF klasik tümöral evre MF'e benzer fakat plak evre MF'den kötüdür. Pagetoid retikülozis klasik MF aksine deri dışı yayılım veya hastalıkla ilişkili ölüm bildirilmemiştir. Granülomatoz gevşek deri hastaların çoğu sessiz klinik bir seyre sahiptir. Sezary Sendromu eritroderma, yaygın lenfadenopati ve deride, lenf nodlarında ve periferik kanda neoplastik T hücrelerinin varlığı ile karakterize triaddan oluşur. LAP, alopesi, onikodistrofi ve palmoplantar hiperkeratoz sıktır. Kemik iliği tutulabilir. Hastaların çoğunda immunosupresyondan dolayı fırsatçı enfeksiyonlara bağlı ölüm görülür. Primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif hastalıklardan primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfomada deri dışı tutulum yaklaşık olarak olguların %10'unda görülür ve başlıca bölgesel lenf nodlarını tutar. Lenfomatoid papuloziste ise hastaların % 4'ü sistemik lenfoma, %2'si ise ortalama 77 ay sonra sistemik hastalıktan ölürler. Subkutanöz pannikülitis benzeri T hücre lenfomasında deri dışı yayılım nadirdir ve yıllarca benin bir pannikülit olarak sürebilir. Ekstranodal NK/T hücre lenfoma, nazal tipte en önemli kötü prognostik faktör, deri dışı tutulumdur. Salt deri tutulumunda ortalama sağ kalım 27 ay iken deri dışı tutulum eşlik ettiği zaman bu 5 aya düşer. Primer kutanöz agresif epidermotipik CD8+ sitotoksik T hücre lenfomada agresif bir klinik seyir vardır ve ortalama sağ kalım 32 ay olarak saptanmıştır. Kutanöz gamma/delta lenfomanın (provizyonel antite) kötü bir prognozu vardır. Mukozal ve diğer ekstranodal alan tutulumları sıktır fakat lenf nod, dalak ve kemik iliği tutulumu nadirdir. Primer kutanöz CD4+ küçük/orta ölçekli pleomorfik T hücre lenfomanın prognozu iyidir. Bu tipte sık tekrarlamalar, lenf nod ve iç organ tutulumu görülebilir³⁸.



Kaynaklar

1. Paulli M, Berti E: Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). *Current concepts. Il. Haematologica* 2004; 89: 1372-1388.
2. Demirkesen C: Primer kutanöz lenfoma: EORTC sınıflamasına göre retrospektif ve prospektif değerlendirme. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002; 3: 145-159.
3. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Berti E, 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: 354-371.
4. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R: Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 60: 397-402.
5. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT: Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol*; 139: 857-866.
6. Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA: Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer* 1980; 45: 137-148.
7. Connors JM, Hsi ED, Foss FM: Lymphoma of the skin. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2002; 263-82.
8. Fraser-Andrews E, Woolford AJ, Russell-Jones R, Seed PT, Whittaker SJ: Detection of a peripheral blood T cell clone is an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114:117-21.
9. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Child FJ, Dean A, et al: R. Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001; 97: 624-630.
10. Vonderheid EC, Bigler RD, Kotecha A, Boselli CM, Lessin SR, Berengo MG, et al: Variable CD7 expression on T cell in the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma (Sezary syndrome). *J Invest Dermatol* 2001; 117: 654-662.
11. Latkowski JA, Heald P: Cutaneous T cell lymphomas. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6'inci Baskı. New York. McGraw-Hill, 2003; 1537-1567.
12. Colby TV, Burke JS, Hoppe RT: Lymph node biopsy in mycosis fungoides. *Cancer* 1981; 47: 351-359.
13. Breneman DL, Raju US, Breneman JC, Steele PE, McFadden DW, Cualing HD, et al: Lymph node grading for staging of mycosis fungoides may benefit from examination of multiple excised lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 702-706.
14. Fraser-Andrews E, Whittaker S, Russel-Jones R: Should multiple lymph node biopsies be taken?. *J Am Acad Dermatol*; 2003: 51: 483.
15. Scarisbrick JJ, Whittaker S, Evans AV, Fraser-Andrews EA, Child FJ, et al: Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2001; 97: 624-630.
16. Van Doorn R, Van Helesen CW, Van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al: Mycosis fungoides: disease evaluation and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 504-510.
17. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT: Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2001; 19: 779-784.
18. Jaspars LH, Bonnet P, Willemze R, Meijer CJ: Mycosis fungoides with extracutaneous localization in the breast. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1125-1130.
19. Stokar LM, Vonderheid EC, Abell E, Diamond LW, Rosen SE, Goldwein MI: Clinical manifestation of intrathoracic cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1985; 56: 2694-2702.
20. Israel RH: Mycosis fungoides with rapidly progressive pulmonary infiltration. *Radiology* 1977; 125: 10 (Özet).
21. Salhany KE, Greer JP, Cousar JB, Collins RD: Marrow involvement in cutaneous T-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 119-120.
22. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Campo E, Bragues R, Bruguera M, et al: Utility of bone marrow and liver biopsies for staging cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1996; 35: 450-454.
23. Greer KE, Legum LL, Hess CE: Multiple osteolytic lesions in a patient with mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1242-1244 (Özet)
24. Barnett ML, Cole RJ: Mycosis fungoides with multiple oral mucosal lesions. A case report. *J Periodontol* 1985; 56: 690-693 (Özet).
25. Chua MS, Veness MJ: Mycosis fungoides involving the oral cavity. *Australas Radiol* 2002; 46: 336-339 (Özet).
26. Banerjee A, McLellan DR, Bingham BJ: Laryngeal involvement by cutaneous lymphoma. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 948-950.
27. Li N, Kim JH, Glusac EJ: Brainstem involvement by mycosis fungoides in a patient with large-cell transformation: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 326-331.
28. Beylot-Barry M, Dubus P, Vergier B, Cogrel O, Marit G, Beylot C, et al: Meningeal involvement by a transformed mycosis fungoides following Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1999; 141: 909-913.
29. Hallahan D, Griem M, Griem S, Duda E, Baron J: Mycosis fungoides involving the central nervous system. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1638-1644.
30. Zackheim HS, Lebo CF, Wasserstein P, McNutt NS, Epstein EH Jr, Meyler S, et al: Mycosis fungoides of the mastoid, middle ear, and CNS. Literature review of mycosis fungoides of the CNS. *Arch Dermatol* 1983; 119: 311-318.
31. Camisa C, Goldstein A: Mycosis fungoides. Small-bowel involvement complicated by perforation and peritonitis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 234-237 (Özet).
32. Kim OD, Cantave I, Schlesinger PK: Esophageal involvement by cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type: diagnosis by endoscopic biopsy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 178-182.
33. Slater DN, Bleehe SS, Beck S: Gastrointestinal complications of mycosis fungoides. *J R Soc Med* 1984; 77: 114-119 (Özet).
34. Leitch RJ, Rennie IG, Parsons MA: Ocular involvement in mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 126-127.
35. Whitbeck EG, Spiers AS, Hussain M: Mycosis fungoides: subcutaneous and visceral tumors, orbital involvement, and ophthalmoplegia. *J Clin Oncol* 1983; 1: 270-276.
36. Wahl RW. Mycosis fungoides of thyroid diagnosed by fine needle aspiration. *South Med J* 1986; 79: 1189-1190 (Özet).
37. Stokar LM, Vonderheid EC, Abell E, Diamond LW, Rosen SE, Goldwein LW: Clinical manifestations of intrathoracic cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 1985; 56: 2694-2702 (Özet).
38. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.