

Mikozis Fungoides Olgularında Klinik Evrelendirme ve Tedavi Sonuçlarıyla İlişkisi

Hayriye Sarıcaoğlu*, Rıdvan Ali**, Fahir Özkalemkaş**
Kenan Aydoğan*, Şükran Tunalı*, Ahmet Tunalı**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilimi Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı

Özet

Kasım 1987-Mayıs 1997 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikozis Fungoides tanısıyla takip edilen, yaşları 44-60 arasında değişen 5'i kadın, 11'i erkek toplam 16 hastaya ait bulgular gözden geçirildi. Biyopsi ile tanı konulduğu tarihte, mevcut lezyonların tipi, lokalizasyonu ve histopatolojik sonuçlarına göre TNM sınıflandırması ile klinik evrelendirilmeleri değerlendirildi. Buna göre, 10 hasta (% 62.50) evre I B, 1 hasta (% 6.25) evre II A, 3 hasta (% 18.75) evre II B, 1 hasta (7.25) evre III B, 1 hasta (6.25) evre IV B olarak kabul edildi. Olguların % 62.5'unun evre I B aşamasında başvurduğunu saptadığımız çalışma sonuçlarımız, erken evrede tedaviye yanıtın daha iyi olduğu görüşlerini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikozis Fungoides, evrelendirme

Sarıcaoğlu H, Ali R, Özkalemkaş F, Aydoğan K, Tunalı Ş, Tunalı A. Mikozis Fungoides olgularında klinik evrelendirme ve tedavi sonuçlarıyla ilişkisi. TÜRKDERM 2002; 36: 197-200.

Summary

Background: Mycosis Fungoides is the most common primary skin lymphoma and clinical staging of this disease is very important for determination of the treatment and prognosis.

Method: The clinical signs of 16 patients, aged between 44 and 60, who had been followed from November 1987 to May 1997 in Uludağ University Medical Faculty with a diagnosis of Mycosis Fungoides were reviewed.

Result: Ten of the patients were in stage I B, 1 in II A, 3 in II B and 1 in IV B.

Conclusions: The results of study, which has shown that 62.5 % of cases applied to our clinic in stage I B, supports the idea of better clinical response in early stages as well.

Key Words: Mycosis Fungoides, stage

Sarıcaoğlu H, Ali R, Özkalemkaş F, Aydoğan K, Tunalı Ş, Tunalı A. Clinical staging and results of therapy in patients with Mycosis Fungoides. TÜRKDERM 2002; 36: 197-200.

Mikozis Fungoides (MF) ilk kez Alibert tarafından tanımlanan plak ve tümörlerle karakterize yavaş seyirli primer T hücreli deri lenfomasıdır¹⁻⁴. Gastrointestinal lenfomalardan sonra en sık görülen ektranodal non-Hodkin lenfoma olan primer deri lenfomalarının yıllık insidansı 0.5-1/100000 olarak tahmin edilmektedir⁵. Mikozis Fungoides primer deri lenfomaları içinde en sık görülenidir; hatta primer T hücreli deri lenfoması denilince MF anlaşılacaktır denilebilir. MF dışında CD 30(+) ve CD 30(-) büyük hücreli deri lenfomaları da daha yakın zamanlarda tanımlanmışlardır^{4,6}. Son gelişmeler ışığında; primer deri lenfomaları klinik histolojik, immunohistokimyasal ve genetik kriterlere göre sınıflandırılırken, farklı klinik antiteteler bu sınıflandır-

mada yer almaktadır. EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)'un önerdiği bu sınıflandırmanın Kiel ve REAL sınıflandırması farkları da karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır⁵. Etyolojide virüsler, onkojenler, kromozom anomalileri, sitokinler, mesleki ve çevresel faktörler, ailesel eğilim üzerinde durulmuşsa da MF'in etyopatogenezi hala aydınlatılamamıştır^{1,6,7}. Deri belirtileri uzun yıllar histolojik olarak benin lenfoid hiperplaziye uyar. Klinik olarak da nonspesifik deri belirtileri; eritemli, hafif kepekli, düz yamalar halinde. Biyopsi bulgu verdiğinde artık MF için tipik olan yama lezyonlar oluşmuştur. Birkaç yıl ile birkaç dekat (ortalama 6 yıl) devam eden bu nonspesifik premikotik evrede düzenli aralıklarla (3 ay) biyopsi almak gere-

1998 yılında gönderilmiş kabul yazısı gereği yayınlanmıştır.

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 16059 Görükle-Bursa

kir^{3,6}. Hem bu dönemde hem de infiltre plak döneminde kaşıntı değişmez bir bulgu olduğu halde, kaşıntı izleri ve likenifikasyonun görülmemesi oldukça ilginçtir.

Üçüncüsü tümör dönemidir. Aynı hastada her üç dönem bölgeleri bir arada olabileceği gibi doğrudan plak veya tümörlerle (tümör d'emblee) başlayan olgular da vardır^{2,3,4}.

MF'de evrelendirme tedaviyi yönlendirmesi ve prognozu belirlemesi bakımından önemli olup, 1979'da "MF Co-operativ Group (MFCG)"un önerdiği uluslararası TNMB sınıflandırma sistemi ve TNM klinik evrelendirmesi bugün de kabul görmektedir^{4,6,8,9}. Buna göre çeşitli ülkelerden geniş seriler yayınlanmıştır. Biz de 1987-1997 yılları arasında (10 yıl) hastanemizde tedavi gören MF olgularını gözden geçirerek bu hastaların klinik ve histopatolojik verilere dayanan evrelendirmelerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

1987-1997 yılları arasında klinik ve histopatolojik inceleme sonucu MF tanısı ile takip edilen 16 olgunun dosyaları incelendi. Kişisel veriler, ailede MF öyküsü ile birlikte tam fizik muayene, tam kan sayımı ve Sezary hücreyi yönünden periferik kan incelemesi, rutin biyokimyasal tetkikler, akciğer grafisi, deri biyopsisi ve gereken olgularda kemik iliği ve lenf bezi biyopsi sonuçları; ayrıca sistemik tutulum için yapılmış olan diğer tetkik ve görüntüleme yöntemleri kayıt edildi. Bu klinik, laboratuvar bulguları ve histopatolojik verilere dayanan TNM sınıflaması ve evrelendirmeleri yapıldı (Tablo I ve II).

Tablo I: Mikozis Fungoideste TNMB sınıflandırması	
Sınıflandırma	Tanım
T(deri)	
T ₀	MF şüpheli lezyonlar
T ₁	Sınırlı eritem ve plak (deri yüzeyinin % 10'undan az)
T ₂	Yaygın eritem ve plak (deri yüzeyinin % 10'undan çok)
T ₃	Tümörler
T ₄	Eritrodermi
N(lenf nodu)	
N ₀	Klinik olarak tutulum yok
N ₁	Klinik olarak tutulum var, histolojik olarak yok
N ₂	Klinik olarak tutulum yok, histolojik olarak var
N ₃	Klinik ve histolojik olarak tutulum var
M(iç organ)	
M ₀	İç organ tutulumu yok
M ₁	İç organ tutulumu var
B(kan)	Periferik kanda atipik hücre

Bulgular

On yıllık çalışma süresince MF tanısıyla tedavi gören 16 hastanın 5'i kadın, 11'i erkek olup; yaşları kadınlarda 44-55 (ort: 50), erkeklerde 45-60 (ort: 54.36), genelde 44-60 (ort: 53) arasında değişmektedir; hastalık süreleri ortalama 7 yıl 8 aydır (56 ay-20 yıl). Birinci ve ikinci derece yakınlarında MF tanımlamayan hastaların klinik dermatolojik bulguları ve evrelendirme Tablo III'de sunulmaktadır. Burada görüldüğü gibi 10 olgu (% 62.50) evre I B; 1 olgu (% 6.25) evre II A; 3 olgu (% 18.75) evre II B; 1 olgu (% 6.25) evre III B; 1 olgu (% 6.25) evre IV B olarak değerlendirilmiştir. Evre I B'deki 5 olguya PUVA tedavisi uygulanmış olup, 4'ünde iyi sonuç alınmıştır; bunların 2'si halen kontrollere gelmektedir. 2 olgu ise kontrollere gelmemiştir. Geri kalan 1 olgu ise MF dışında bir sebeple ex olmuştur. Evre I B'de PUVA-KT uygulanan 1 olguda da yanıt alınamamış, ex olmuştur. Farklı tedaviler uygulanan diğer 4 olguda ise tedaviye iyi yanıt alınmış olup, halen hematoloji bölümü ile birlikte takip edilmektedirler. Evre II A'daki 1 olguya kemoterapi; evre II B'deki 3 olgudan 1'ine PUVA, diğerine RT, üçüncüsüne PUVA+NM (nitrojen mustard) uygulanmış olup, üçünde de cevap olumlu olmuş, ancak daha sonra kontrollere gelmemişlerdir. Evre III B'deki olgu tedaviye yanıt alınmadan ex olmuştur. Evre IV B'deki olgunun başvuru yaygın infiltre plakları vardı ve total vücut elektron beam tedavisi (TSEB) uygulanırken hızlı bir seyirle 2 ay içerisinde kranial metastaz sonucu ex oldu.

Tartışma

Mikozis Fungoides erkeklerde yaklaşık iki katı fazla görülmektedir, zencilerde de görülme oranı yüksektir. Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermekte olup, en sık 30-70 (ortalama: 50) yaşlarında ortaya çıkmaktadır^{1,3,4,6}. Çalışmamızda, hastanemizde son 10 yıl içinde 16 MF olgusu izlendiği anlaşılmaktadır. Olguların çoğunluğunu erkek hastaların oluşturduğu ve yine literatüre uygun şekilde ortalama yaş grubunun 53 olduğu

Tablo II: Mikozis Fungoidesin Klinik Evrelendirilmesi			
Klinik Evreler	TNM Sınıflandırması		
IA	T1	No	Mo
IB	T2	No	Mo
IIA	T1-2	N1	Mo
IIB	T3	No-1	Mo
IIIA	T4	No	Mo
IIIB	T3	N1	Mo
IVA	T1-4	N2-3	Mo
IVB	T1-4	N0-3	M1

Kim ve ark. TNMB sınıflandırmasındaki "B" evrelendirmeyi etkilemiyor.

görülmektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan retrospektif bir çalışmada, 1986-1990 yılları arasında 7'si 20 yaş altında olan 45 olgu izlendiği bildirilmektedir¹⁰. Marti ve ark.¹¹ 1976-1986 yılları arasında (10 yıl) % 81'i erkek olan ortalama 66 yaşında 49 olgu bildirmektedirler. Kim ve ark.⁹ 1958-1996 yılları arasında (38 yıl) izlemiş oldukları 556 olguyu sunmuşlardır. Bizim olgu sayımızın daha az olmasını genel olarak başvuran hasta sayısının farklı olması ve Bursa'nın İstanbul'a yakın ikinci merkez durumunda olması ile açıklayabiliriz. MF insidansı yıllarla da artış göstermektedir^{4,12}. Weinstock ve ark.¹² 1973'te 0.19/100 000 olarak saptadıkları MF insidansının 1984'te 0.42/100 000'e çıktığını bildirmektedirler.

Mikozis Fungoideste evrelendirme, hem klinik çalışmalarda hem de pratikte tedavi seçimi ve prognozu değerlendirmek bakımından faydalı ve gereklidir. Günümüzde yapılan çeşitli evrelendirmeler içinde, birçok araştırmacının hemfikir olduğu, MF grubu tarafından deriye uyarılan kanser TNM sınıflamasıdır^{6,11,12,13,14}. Buna göre yapılan evrelendirme bir ölçüde pratik ve kliniğe uygulanması kolaydır. Yine de bazen bütün safhalarda öyle hızlı ve değişken bir seyir olur ki, olguların bir evreye oturtulması güçlük arz eder¹⁶. Bu sisteme göre yaptığımız evrelendirmede olgularımızın çoğunluğunun (% 62.50) evre IB'de olması daha erken evrede tanı konulamamış olmasının bir göstergesidir. Bu nedenle önerildiği gibi, nonspesifik eritemler döneminde hastanın o andaki tanısı ne olursa olsun klasik tedavilere dirençli olgularda MF düşüncesiyle 3 ayda bir kere biyopsilerin alınması

gereğini bir kere daha vurgulamak yerinde olacaktır. Marti ve ark.¹³ çalışmalarında MF'li 49 olgunun sınıflandırılmasında sadece 3 olgunun deri belirtilerinin T₁ olduğunu, diğerlerinin T₂: 5 olgu; T₃: 14 olgu; T₄: 11 olgu şeklinde sıralandığını bildirmektedirler. Ayrıca 2 hastada periferik kan tutulumu ve 2 hastada tümör dembelleği olduğu görülmektedir¹¹. Evrelendirmenin yardımıyla belirlenen prognostik özellikler daha sadeleştirilerek, bu bakımdan temel olarak üç grup ayırt edilir¹⁶.

İYİ: Ortalama ömür 12 yıl, sadece yama ve plak dönemi, lenf nodu-kan ve organ tutulumu yok.

ORTA: Ortalama ömür 5 yıl, deride tümör-plak-eritrodermi, lenf nodu-kan tutulum-organ tutulumu yok.

KÖTÜ: Ortalama ömür 2.5 yıl, organ tutulumu ve lenf nodu tutulumu var.

MF tedavisindeki ortak görüş, plak döneminde fotokemoterapi (PUVA, topikal mechloretamin hydrochloride (nitrojen mustard-HN₂), BCNU (Chlormustine) ve total deri elektron ışınlaması (TSEB) uygulanmasını; tümöral dönemde TSEB tedavisi ve kemoterapinin; eritrodermik hastalarda ise fotoforezin faydalı olduğu şeklindedir^{1,5,6,14,15}. Erken evrede total deri elektron ışınlaması tedavisinin hızlı iyileşme sağladığı, ancak ortalama yaşam süresini değiştirmedeği bildiriler arasındadır^{11,16}. Koh ve ark.¹⁷ çok erken evrede uygulanacak tedavi ile şifa bile olabileceğini ileri sürmektedirler; bu nedenle MF'in erken tanısının önemi bir kere daha vurgulanmalıdır. Biz de daha çok PUVA ve PUVA ile kombine diğer tedavileri uyguladığımız hastalarımızda evre IB ve evre

Tablo III: Mikozis Fungoides Olgularının Özellikleri

Hasta No	Yaş	Cins	Hastalık Süresi**	Lezyon Tipi	Evre (TNM'e göre)	Tedavi-Sonuç
1	54	E	6 ay	T ₃	IIB	PUVA-NM +*
2	52	E	4 yıl	T ₃	IIB	PUVA +*
3	59	E	15 yıl	T ₂	IB	PUVA-NM +
4	49	E	9 ay	T ₂ plak	IB	PUVA-NM-KT +
5	51	E	6 yıl	T ₂ plak	IB	PUVA +*
6	48	K	6 ay	T ₃	IIB	RT +*
7	50	K	12 yıl	T ₂ N ₁	IIA	KT +
8	59	E	20 yıl	T ₂	IB	PUVA +*
9	44	K	12 yıl	T ₂	IB	NM +
10	45	E	5 yıl	T ₂ plak	IB	PUVA-KT Ex
11	59	E	10 yıl	T ₂ plak	IB	PUVA +
12	55	K	1 yıl	T ₂	IB	KT-IFN +
13	56	E	7 yıl	T ₂	IB	PUVA +
14	53	K	20 yıl	T ₄ N ₁	IIIB	PUVA-IFN-KT Ex
15	60	E	6 ay	T ₂ plak	IB	PUVA (MF dışı) Ex
16	54	E	9 yıl	T ₃ M ₁	IVB	TSEB Ex

** Tanı öncesindeki süre

* Takibe gelmedi

+ Tedaviye yanıt iyi

IIB olgularda oldukça iyi yanıtlar aldık. Evre IB'deki takibe gelen 8 olgudan sadece 1 olgu PUVA ve diğer tedavilere yanıt vermeyip, ölümlü sonuçlanmıştır. Literatürde de bu dönemde genellikle belirtilen mortalite % 10-20 arasındadır^{3,6,13}. Olgu sayıları az olmasına karşılık bulgularımız, tümöral evre öncesinde MF tanısının konularak tedavi edilmesinin prognozu önemli ölçüde etkilediğine işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Diamandidou E, Cohe PR, Kurzrock R: Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 1996; 88: 2385-2409.
2. Mc Kie RM: Lymphomas and Leukaemias: Textbook of Dermatology. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. 5th Ed. Oxford, Blackwell Sci Pub. 1993; 2107-2134.
3. Heald PW, Edelson RL: Lymphomas, Pseudolymphomas and Related Conditions. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Ausen KF eds. 4th ed. New York, Mc Graw Hill Inc., 1993; 1285-1307.
4. Arnold HL, Odom RB, James WD: *Andrews' Diseases of the Skin*. Philadelphia, W.B. Saunders Comp, 1990; 854-863.
5. Willemze R, Kerl H, Sterry EB 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. *J Am Society of Hematology* 1997; 90: 354-371.
6. Loricz AL: Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Lancet* 1996; 347: 871-876.
7. Yavuzer R, Ertan C, Gürgey E: Mikozis fungoides'li olgularda HIV ve sitomegalovirus antikorlarının araştırılması. *T Klin Dermatol* 1991; 1: 1-4.
8. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK: *Dermatology*. 3rd ed. Berlin, Springer Verlag, 1991; 1086-1092.
9. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GR, Vaghese A, Hoppe RT: Clinical Stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1309-1313.
10. Erdem C, Dönderici L, Dartanel S, Şener S: Erken yaşlarda başlayan mikozis fungoides olgularının klinik ve dermatopatolojik özellikleri. *Lep Mec* 1991; 22: 149-156.
11. Marti RM, Estrach T, Reverter JC, Mascaro JM: Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991; 127-1511-1516.
12. Weinstock MA, Horn JW: Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260: 42-46.
13. Bozkurt E. Mycosis fungoides'de evrelendirme: TÜRKDERM 1996; 30: 61-68.
14. Holloway KB, Flowers FP, Ramos-Caro FA: Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 367-378.
15. Ergun T, Yücelten D: Derinin T hücreli lenfomasında tedavi. *TÜRKDERM* 1997; 31: 94-102.
16. Kaye F, Bunn P, Steinberg S, et al: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 1784-1790.
17. Koh HK, Jacobson JO, Foss F, Lew RA: Is cutaneous T-cell lymphoma curable? *Arch Dermatol* 1995; 131: 1081-1082.