

# Mikozis Fungoides Erken Dönemindeki Histopatolojik Bulguların Tanısal Yararlılığı ve Önemi

THE VALUE AND EFFICACY OF HISTOPATHOLOGIC CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF EARLY STAGE MYCOSIS FUNGOIDES

Dr. Ahmet Tuğrul ERUYAR,<sup>a</sup> Dr. Selda SEÇKİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Patoloji Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

## Özet

**Amaç:** Amacımız mikozis fungoides (MF) erken dönem biyopsilerinde gözlenen histopatolojik bulguların sıklığını belirleyerek literatürde tanısal açıdan güvenilir oldukları iddia edilen özelliklerin histopatolojik önemini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya klinik olarak MF düşünülen ve patolojik olarak MF erken dönem ile uyumlu olarak değerlendirilen ve rapor edilen 122 biyopsi materyali dahil edildi. Bunun yanı sıra MF erken dönemi ile benzer histopatolojik görünümüne sahip ve/veya klinik olarak MF şüphesi olan toplam 90 biyopsi materyali kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Toplam 212 biyopsi materyalinde epidermal değişiklikler, dermal değişiklikler ve lenfositik atipi olmak üzere 3 ana başlık altında 13 farklı histopatolojik değişken incelendi.

**Bulgular:** Histopatolojik olarak değerlendirilen 13 farklı değişken içerisinde, çok değişkenli analiz yöntemi ile bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve bu kriterlere eşlik eden uygunsuz epidermotropizmin MF erken dönemi için bağımsız tanısal faktörler olduğu ve diğer histolojik bulgulara göre ayırıcı güçlerinin daha fazla olduğu sonucuna ulaşıldı. Bunun yanı sıra Pautrier mikroabsesi ve belirgin lenfositik atipinin MF erken dönem lezyonlarında nadir görülmesine rağmen özgüllük oranlarının %100 olması nedeniyle ayırıcı güçlerinin oldukça kuvvetli olduğu saptandı.

**Sonuç:** Klinikopatolojik korelasyon sağlandığı takdirde, elde edilen bulgular eşliğinde bazal tabakada lenfosit dizilimi, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve bunlara eşlik eden uygunsuz epidermotropizmin MF erken dönem tanısı için güvenilir histopatolojik kriterler olarak kullanılabilirler düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Mikozis fungoides; patoloji; tanı

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:217-227**

## Abstract

**Objective:** Our aim to determine the frequency of histopathologic features in the biopsies diagnosed as mycosis fungoides (MF) early stage and to evaluate the value of diagnostic criteria of MF early stage claimed to be reliable by several published data.

**Material and Methods:** One hundred twenty two skin biopsies which were clinically suspected of MF and pathologically evaluated and reported as consistent with MF early stage were included in this study. Totally 90 skin biopsies which were histopathologic simulators of MF early stage and/or clinically suspicious for MF were also included in this study. Thirteen different histopathologic parameters classified as epidermal changes, dermal changes and lymphocytic atypia were reviewed in total 212 skin biopsies.

**Results:** Histopathologic evaluation of 13 different parameters by employing multivariate logistic analysis has shown the presence basal alignment of lymphocytes, the fact that epidermal lymphocytes are larger than dermal lymphocytes and accompanying disproportionate epidermotropism are independent diagnostic factors. Those factors also have more differential diagnostic powers. On the other hand, due to their specificity of 100%, differential diagnostic power of Pautrier microabscesses and prominent lymphocytic atypia has been established albeit the rare occurrence of these at MF early stage.

**Conclusion:** We thought that, the presence of basal alignment of lymphocytes, epidermal lymphocytes are larger than dermal lymphocytes and disproportionate epidermotropism were reliable histopathologic features for diagnosis of MF early stage when the clinicopathologic correlation was provided.

**Key Words:** Mycosis fungoides; pathology; diagnosis

**M**ikozis fungoides (MF), en sık görülen primer kutanöz T hücreli lenfoma formu olup tüm non Hodgkin lenfomaların

%1'inden azını oluşturmaktadır.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> Her hastalık gibi MF'de tam gelişmiş lezyonlarında kolaylıkla tanı almaktadır.<sup>3</sup> Ancak hastalığın erken döneminde tanınması, bu lezyonların tedavi ve prognozlarını önemli ölçüde değiştirmektedir.<sup>4</sup> Buna rağmen er-

Geliş Tarihi/Received: 10.11.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 04.07.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ahmet Tuğrul ERUYAR  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Patoloji Bölümü, ANKARA  
ate7678@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17

ken dönem olgularda klinik ve histolojik tanı verebilmek dermatolog ve patoloğlar için oldukça zor ve can sıkıcıdır. Çünkü bu dönemde gözlenen klinik ve histolojik bulgular tamamen nonspesifik olabileceği gibi, birçok selim inflamatuvar deri hastalığının bulgularını da 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.<sup>5-12</sup> 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) en önemli histopatolojik özellik olduğunu göstermişlerdir.<sup>12</sup> Daha sonra araştırmacılar birçok farklı histopatolojik değişkeni inceleyerek ve/veya histopatolojik özelliklerin duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırarak tanı için diagnostik olabilecek histopatolojik kriterleri belirlemek ve sayılarını arttırmak amacıyla birçok çalışma yapmışlardır.<sup>5-12</sup> Tüm bu çalışmaların sonucunda MF erken dönem için diagnostik olduğu ileri sürülen bazı histolojik kriterler belirlenmiştir. Bu çalışmadaki amacımız MF erken dönem lezyonlarında gözlenen histopatolojik bulguların sıklığını belirleyerek daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda tanısal açıdan güvenilir oldukları iddia edilen bulguların histopatolojik önemini değerlendirmektir.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2000-2005 yılları arasında, klinik olarak MF düşünülen, patoloji raporlarına göre MF erken dönem ile uyumlu olarak değerlendirilen ve rapor edilen 51 olguya ait 122 biyopsi materyali

dahil edildi. Olguların 46'sının aynı anda farklı alandan alınmış biyopsisi, 5'inin ise farklı zamanlarda alınmış biyopsileri mevcuttu. Bunun yanı sıra MF erken dönem ile benzer histopatolojik görünüme sahip ve/veya klinik olarak MF şüphesi olan toplam 90 biyopsi materyali kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. 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 roze'den oluşmaktaydı.

Her bir punch biyopsi materyaline ait formalin fikse, parafine gömülü bloklardan hematoksilen & eozin boyalı preparatlar tekrar incelendi. Bu preparatlar içerisinde her bir punch biyopsi materyali için lezyonun en iyi temsil edildiği 3 kesit değerlendirilmek üzere işaretlendi. Toplam 212 biyopsi materyalinde epidermal değişiklikler, dermal değişiklikler ve lenfositik atipi olmak üzere 3 ana başlık altında 13 farklı histopatolojik değişken igözden geçirildi (Tablo 1).

Bu histopatolojik değişkenlerin büyük bir kısmı, daha önce yapılmış çalışmalardan derlendi ve bu çalışmalardaki tanımlamalar baz alınarak incelendi.<sup>3,4,7,8,11-15</sup> Bu tanımlar aşağıda belirtilmektedir.

#### I. Epidermal değişiklikler:

##### 1-Keratinizasyon bozukluğu;

Epidermis yüzeyinde fokal ve/veya epidermis boyunca devamlılık gösteren parakeratotik odakla-

**Tablo 1.** Histopatolojik inceleme için belirlenen ve 3 ana başlık altında incelenen değişkenler.

Epidermal değişiklikler	Dermal değişiklikler	Lenfositik atipi
Keratozis	Papiller dermiste fibrozis	Lenfositik atipi belirsiz veya Ø
Epidermal kalınlık	Papiller dermiste ödem	Lenfositik atipi belirgin
Spongiyozis	Papiller dermiste kaba kollajen	Kıvrımlı nükleus varlığı
Nekrotik keratinosit varlığı	Melanofaj varlığı	Epidermal lenfositler > dermal lenfositler
Epidermotropizm paternleri	Eozinofil varlığı	
	Plazma hücresi varlığı	
	Dermal lenfositik infiltrasyon	

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

2-Epidermis kalınlığı 4 alt başlıkta değerlendirildi:

Normal kalınlıkta epidermis = epidermis kalınlığında değişiklik olmaması,<sup>12</sup> biyopsi materyalinde izlenen epidermin tamamının hiperplastik olması = düzenli hiperplazi gösteren epidermis,<sup>12</sup> biyopsi materyalinde izlenen epidermin bir kısmının hiperplastik, bir kısmının ise normal ve/veya atrofik olması = düzensiz hiperplazi gösteren epidermis,<sup>12</sup> biyopsi materyalinde izlenen epidermin tamamının incelmış olması ve atrofi göstermesi = atrofik (düz) epidermis olarak kabul edildi.<sup>12</sup>

3-Spongiozis varlığı;

Epidermisi oluşturan keratinositler arasında intersellüler alanlarda boşluk olmaması = spongiozis yokluğu, epidermiste mikrovezikülasyonlar oluşturmadan intersellüler alanlarda boşluklar olması = hafif spongiozis varlığı,<sup>8</sup> epidermiste mikrovezikülasyonlar oluşturacak şekilde intersellüler alanlarda boşluklar olması = şiddetli spongiozis varlığı olarak değerlendirildi.<sup>8</sup>

4-Nekrotik keratinosit varlığı;

Epidermiste en az iki tane nekrotik keratinosit izlenmesi nekrotik keratinosit (+) olarak kabul edildi.<sup>12</sup>

5- Epidermotropizm paternleri;

En az 4 lenfositin bazal tabaka boyunca, dermoepidermal bileşkenin epidermal kısmında dizilim göstermesi = bazal tabakada lenfosit dizilimi (BTLĐ),<sup>7,12</sup> bir veya daha fazla lenfositin gruplar oluşturarak epidermis içerisinde yer alması = intraepidermal lenfosit varlığı (İEL),<sup>12</sup> 4 veya daha fazla lenfositin epidermis içerisinde birbirlerine temas ederek veya yakın durarak ve etraflarında berrak bir halo oluşturarak kümelenmesi = Pautrier mikroabsesi (PM) olarak değerlendirildi<sup>7,11</sup> (Bu küme içerisinde dejenere keratinosit gibi başka hücrelerin veya materyalin bulunması durumunda Pautrier mikroabsesi olarak kabul edilmedi<sup>8</sup>). Pagetoid dağılım gösteren lenfositlerin epiderminin

tüm tabakaları boyunca gözlenmesi = pagetoid epidermotropizm (PE),<sup>8,12</sup> epidermis içerisinde izlenen lenfositlerin herbirinin nükleusları etrafında berrak boşluklara sahip olması = çevresinde halo oluşturan intraepidermal lenfosit varlığı (HL),<sup>12</sup> zemininde spongiozisin izlenmediği veya çok hafif spongiozisin gözlemediği alanlarda çok sayıda lenfositin epidermis içerisinde yer alması = uygunsuz epidermotropizm (UE) olarak kabul edildi.<sup>4,8,12,14</sup>

II. Dermal değişiklikler:

1-Papiller dermiste fibrozis varlığı; fibroblast sayısının göreceli artışına bağlı olarak değerlendirildi.<sup>13</sup>

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

3-Papiller dermiste kaba kollajen varlığı; normalden daha kalın kollajen bantlarının birbirlerine ve uzamış retelere paralel olarak uzanım göstermesi ve kollajen bantların tek tek lenfositlerin etraflarını sarması olarak değerlendirildi.<sup>7</sup>

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 infiltrasyonunun içerisinde plazma hücresi gözlenmesi olarak değerlendirildi.

7-Dermal lenfositik infiltrasyon (DLİ) ise 3 grupta değerlendirildi:

Hafif DLİ: Sadece süperfisyal perivasküler alanda lokalize hafif yoğunlukta lenfositik hücre infiltrasyonu,

Orta derecede DLİ: Süperfisyal perivasküler ve interstisyel alanda lokalize orta derecede yoğun lenfositik hücre infiltrasyonu,

Şiddetli DLİ: Tüm papiller dermisi kaplayan ve/veya retiküler dermise uzanım gösteren yoğun lenfositik hücre infiltrasyonu.

**Tablo 2.** Tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere ait duyarlılık ve özgüllük oranları.

	MF Grubu (n= 122)	Kontrol Grubu (n= 90)	Duyarlılık (%)	Özgüllük
BTLD	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	64.3
Kaba kollajen	45	15	36.9	83.3
Lenfositik atipi	39	0	31.9	100
Kıvrımlı nükleus	80	31	34.4	62.2
Epidermal lenf. > Dermal lenf.	37	3	27.9	96.7

**BTLD:** Bazal tabakada lenfosit dizilimi; **İEL:** İntraepidermal lenfosit varlığı; **PM:** Pautrier mikroabsesi; **PE:** Pagetoid epidermotropizm; **HL:** Halo intraepidermal lenfosit; **UE:** Uygunsuz epidermotropizm.

### III. Lenfositik atipi:

İntraepidermal ve/veya dermal lenfosit çapının bazal keratinosit nükleusundan küçük olması = lenfositik atipi belirsiz veya yok,<sup>8,14</sup> intraepidermal ve/veya dermal lenfosit çapının bazal keratinosit nükleusuna eşit ve/veya büyük olması = belirgin lenfositik atipi,<sup>8,14</sup> lenfosit nükleusunun düzensiz konturlara ve/veya katlantılı nükleusa ve/veya serebriform özelliklere sahip olması = kıvrımlı nükleus,<sup>15</sup> epidermiste yerleşim gösteren lenfositlerin çaplarının dermal yerleşimli lenfositlerin çaplarına göre daha büyük olması = epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması.<sup>3</sup>

### İstatistiksel Analiz

Değerlendirilen değişkenler 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 hesaplandı. Tek değişkenli risk kestirimleri doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler (Tablo 2), çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Ayrıca MF e özgü oldukları öne sürülen histopatolojik değişkenlerin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü incelendi. Bunun için histomorfolojik tanı altın standart olarak kabul edildi. P<0.05 için sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo 3.** Epidermal değişikliklerin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları.

Epidermal değişiklikler	MF n= 122 (%)	Kontrol grubu n= 90 (%)
<b>Keratozis</b>		
Parakeratozis	54 (44,3)	58 (64,4)
Ortokeratozis	17 (13,9)	40 (44,4)
<b>Epidermal Kalınlık</b>		
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)
<b>Spongiozis</b>		
Spongiozis Ø	49 (40,2)	15 (16,7)
Hafif spongiozis	68 (55,7)	15 (16,7)
Şiddetli spongiozis	5 (4,7)	60 (66,6)
Nekrotik Keratinosit	31 (25,4)	43 (48,3)
<b>Epidermotropizm pateralleri</b>		
BTLD	75 (61,5)	13 (14,4)
İEL	111 (91,0)	78 (86,7)
PM	23 (18,9)	0 (0)
PE	6 (1,9)	5 (5,6)
HL	49 (40,2)	23 (25,6)
UE	41 (33,6)	5 (5,6)

Kısaltmaların açıklamaları Tablo 1'de verilmiştir.

### Bulgular

Değerlendirmeye alınan toplam 212 biyopsi materyalinde 3 ana başlık altında incelediğimiz 13 histopatolojik değişkene ait sonuçlar sırasıyla tablolarda gösterilmektedir (Tablo 3, Tablo 4, Tablo 5).

MF erken dönem tanısında güvenilir histolojik bulgular oldukları öne sürülen ve çalışma-

**Tablo 4.** Dermal değişikliklerin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımları.

Dermal değişiklikler	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)

DLİ: Dermal lenfositik infiltrasyon.

**Tablo 5.** Lenfositik atipinin MF ve kontrol gruplarındaki dağılımı.

Lenfositik atipi	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 (35.6)	34 (37.48)
Epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması	34(27.9)	3 (3.3)

mızda tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere ait duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2’de gösterilmektedir.

Bu sonuçlara göre İEL haricinde diğer tüm değişkenlerin duyarlılığı düşük, buna karşın özgüllükleri yüksek bulundu. Bu sonuçlar, histolojik

bulguların herbirinin MF’ e spesifik olduğunu ve herbirinin ayırıcı güçlerinin yüksek olduğunu göstermekte idi.

Tek değişkenli analiz yöntemlerinde anlamlı farklılıklara sahip değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon yöntemi ile analizleri sonucunda, BTLD (Resim 1), epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması (Resim 2) ve UE in diğer değişkenlere göre ayırıcı güçlerinin daha yüksek olduğu bulundu (Resim 3). Ayrıca bu değişkenlerin herbirinin bağımsız tanısal özellikler olduğu gösterildi (Tablo 6).

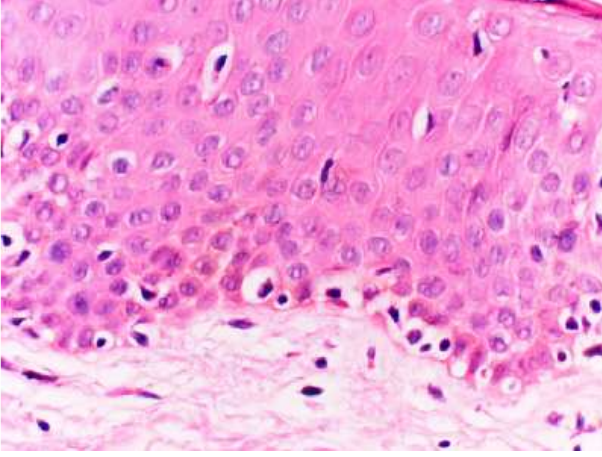
### Tartışma

Çalışmamızda tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyan histopatolojik değişkenler içinde özellikle BTLD, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması, UE, PM ve belirgin lenfositik atipiyeye ait sonuçlar dikkat çekicidir.

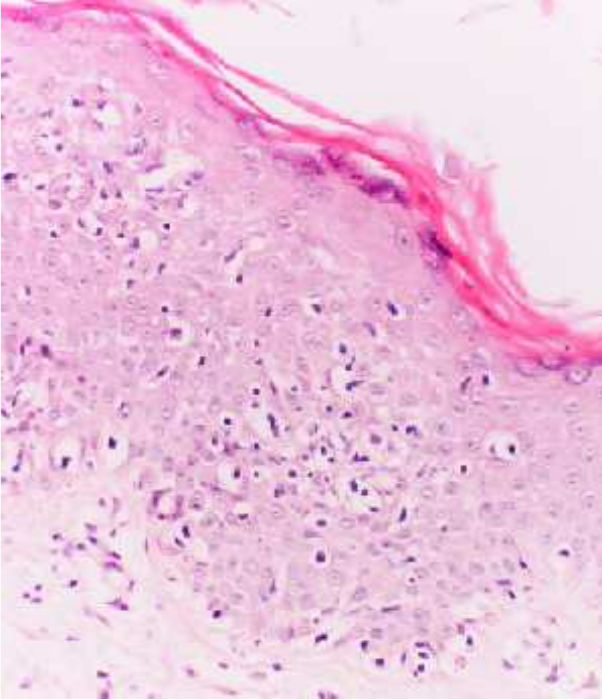
Oyuncak askerler veya inci tanesi dizilimi gibi benzetmeler ile tarif edilen BTLD’nin, lenfositlerin, bazal tabaka boyunca komşu Langerhans hücreleri ile etkileşimleri sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir.<sup>14</sup> Çalışmamızda MF grubunda BTLD görülme oranı %61.5, kontrol grubunda görülme oranı ise %14.4 idi. İki grup arasında tek değişkenli analiz yöntemi ile ayırıcı güce sahip olduğu gösterilen bu değişkenin, duyarlılığı %61.5, özgüllüğü ise %85.6 olarak hesaplandı. BTLD’ne ait elde edilen sonuçlar, bu değişkenin MF in selim dermatozlardan ayırımında önemli bir güce sahip olduğunu, ancak tek başına MF’i saptamada çok da yeterli olmadığını düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirlerinden oldukça farklılık göstermektedir. Örneğin Naraghi ve ark. BTLD’nin duyarlılığını %79, özgüllüğünü

**Tablo 6.** Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre bağımsız tanısal histolojik bulgular.

Histolojik kriterler	İstatistiksel anlam	Odds oram	%95 güven aralığı	
			En düşük	Enyüksek
Bazal tabakada lenfosit dizilimi	p= 0.000	7.585	3.639	15.811
Uyumsuz epidermotropizm	p= 0.001	6.318	2.191	18.219
Epidermal lenfosit > dermal lenfosit	p= 0.004	6.709	1.815	24.791



**Resim 1.** Epidermiste bazal tabakada lenfosit dizilimi (BTLD) (H.E. x 200).



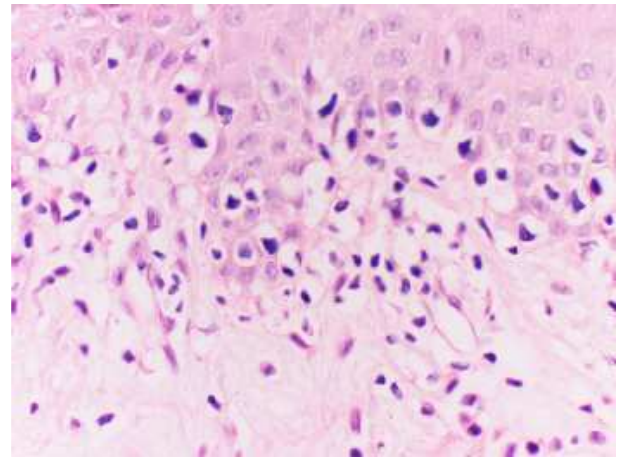
**Resim 2.** Epidermal yerleşimli lenfositlerin dermiste lokalize lenfositlerden daha büyük olması (H.E. x 400).

ise %12.5<sup>11</sup> bulmuşlar, EORTC grubu ise duyarlılığı %45.8, özgüllüğü ise %100 olarak belirlemiştir.<sup>8,11</sup> Buna karşın “International Society of Cutaneous Lymphoma” (ISCL) grubu BTLD’nin MF erken dönemi için duyarlılığını %17, özgüllüğünü ise %93 olarak göstermiştir.<sup>3</sup> Glusac, literatürde yer alan 3 farklı kör çalışmada değerlendirilen değişkenleri karşılaştırdığı makalesinde, BTLD için

ortaya çıkan bu değişik sonuçların sebebi olarak tanım farklılığını ileri sürmektedir.<sup>14</sup> Örneğin ISCL, BTLD’ni; en az dört lenfositin devamlılık göstererek bazal tabakada dizilmesi olarak tarif ederken,<sup>3,14</sup> EORTC grubu çok açık olmamakla birlikte lenfositlerin birbirine bitişik reteller boyunca devam etmesi olarak tanımlamaktadır.<sup>8</sup> Smoller ve ark.nın Stanford Üniversitesi’nde yaptığı çalışmada kullanılan tanım ise her x20 BBA’nda en az 5 lenfositin bazal tabakada dizilmesidir ki,<sup>9</sup> bu tanımın kullanıldığı diğer çalışmalarda<sup>6</sup> elde edilen bulgu, BTLD’nin MF için çok duyarlı olduğu fakat MF e spesifik olmadığı sonucunu ortaya koymuştur.<sup>3,13</sup> Dolayısıyla, sonuçların karşılaştırılabilmesi oldukça zor ve anlamsızdır. Ayrıca BTLD’nin nasıl değerlendirildiği konusunda açıklamanın yapılmadığı çalışmalar<sup>4,11</sup> elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştıran bir diğer faktördür.

Biz çalışmamızda ISCC’nin tanımlamasına göre değerlendirme yaptık ve sonuçlarımızın bu tanımın kullanıldığı çalışmalar ile benzer olduğunu gözlemledik.<sup>3,12,14</sup> Ayrıca kullandığımız tanımlama, EORTC grubunun tanımının bir kısmını oluşturduğundan, sonuçları karşılaştırmak mümkün olabilir. Sonuç olarak BTLD’nin MF’i, MF dışı lezyonlardan ayırmada kullanışlı bir özellik olduğu ve şüpheli lezyonlarda, varlığının MF lehine yorumlanabileceğini düşünmekteyiz.

Epidermal lenfositlerin, dermal lenfositlerden daha büyük olması ise çalışmamızda MF grubu

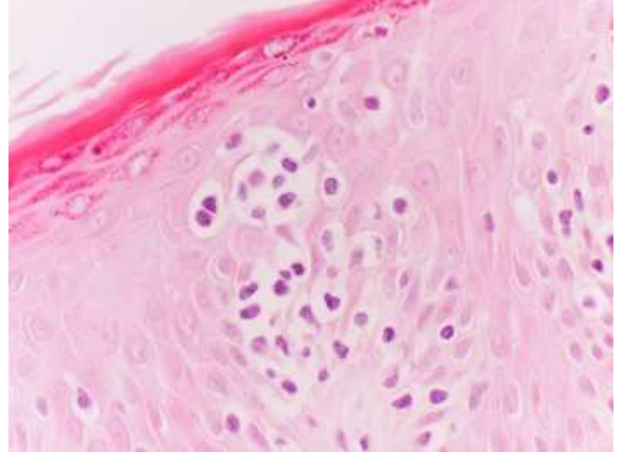


**Resim 3.** Uygun olmayan epidermotropizm (UE) ve pagetoid epidermotropizm (PE) (H.E. x 200).

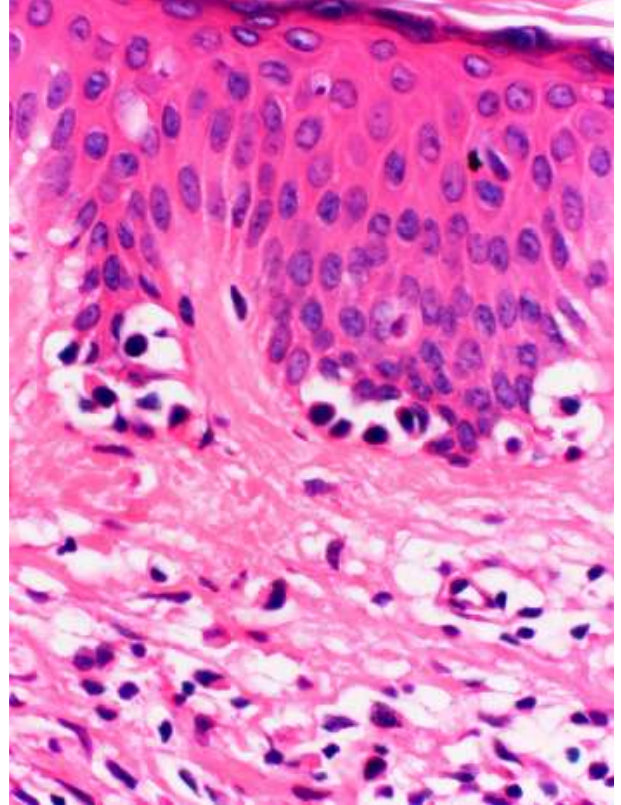


içerisinde %27.9, kontrol grubu içerisinde ise %3.3 oranında saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık kaydedildi ( $p < 0.001$ ). Smoller ve ark.nın çalışmasında bu oranlar sırasıyla MF için %20, kontrol grubu için %0, ISCL grubunun çalışmasında ise MF için %17, kontrol grubu için %3 olarak bildirilmiştir.<sup>9,14</sup> Shapiro ve Pinto ise her ne kadar bu değişkeni değerlendirmese de, atipiye ait incelemelerinde epidermal lenfositlerin dermal lenfositlere oranla daha büyük olduklarını gözlemlemiş ve bu sonucu makalelerinde vurgulamıştır.<sup>6</sup> Literatürde özellikle bu değişkenin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği 2 çalışma ile sonuçlarımız uyumlu idi.<sup>3,9</sup> Bu değişkene ait duyarlılık oranımız %27.9, özgülük oranımız %96.7 olarak hesaplandı. Naraghi ve ark. ise duyarlılık oranını %41, özgülük oranını ise %100 olarak bildirmektedir.<sup>11</sup> Bu sonuçlar epidermal lenfositlerin dermal lenfositlere oranla daha büyük olmasının MF lezyonlarını saptama konusunda çok duyarlı olmadığını ancak, varlığı durumunda özellikle selim deri hastalıklarından ayırımında çok güvenilir ve kullanışlı bir histolojik kriter olduğu çıkarımını ortaya koymaktadır. Aslında bu özellik neoplastik hücrelerin epidermise doğru ilerleme eğilimini göstermektedir.<sup>3,14</sup> Glusac'ın da belirttiği gibi bu histolojik bulguya ait sonuçlar erken dönem lezyonlarda çok az oranda neoplastik hücrenin varlığını göstermektedir.<sup>3</sup> Dolayısıyla değerlendirdiğimiz birçok histolojik bulgunun muhtemelen tek başına tümöre ait olmadığı fakat tümöre karşı gelişen reaksiyon paternleri ile ilgili olduğu ortaya çıkmaktadır.

Göreceli olarak spongiözis yokluğu ile birlikte intraepidermal lenfosit varlığı olarak tarif edilen UE, ilk kez Sanchez ve Ackermann tarafından MF erken dönem tanısında en güvenilir kriter olarak ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda UE, MF li biyopsilerin %33.6'sında gözlenirken, kontrol grubunun %5.6'sında izlenmiştir. Duyarlılık %33.6, özgülük %94.4 olarak hesaplanmıştır. Tek değişkenli analiz yöntemi ile UE açısından MF ile kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Ancak bu değişkeni belirlemek ve tanımlamak oldukça zor ve subjektif olduğundan birçok çalışmada değerlendirilmeye alınmamıştır. Smoller ve ark. ve ISCL



**Resim 4.** Pautrier mikroabsesi (PM) (H.E. x 400).



**Resim 5.** Epidermis bazalinde dizilim gösteren lenfositlerde belirgin atipi (H.E. x 400).

grubu bu kriteri değerlendirirken, inceleyen patoloğların subjektif izlenimlerine güvenmiştir.<sup>9,14</sup> UE'e ait sonuçlarımız, ISCL grubunun elde ettiği sonuçlar (duyarlılık %37, özgülük %87)<sup>3</sup> ile uyum-

lu bulundu. Ancak Naraghi ve ark.nın duyarlılığı %75 oranında bulması,<sup>11</sup> bu değişkenin oldukça subjektif olduğunu göstermektedir. Genel olarak bakıldığında, subjektif bir kriter olmakla birlikte özgülüğünün yüksek olması ayırıcı gücünün de yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak duyarlılık oranlarının birbirlerinden farklı olması bu değişkenin tanısasal doğruluk oranını (%59.4) düşürmektedir. Bu nedenle tek değişkenli analiz sonucuna göre UE nin tanı amacıyla tek başına güvenli bir kriter olmayacağını düşünmekteyiz.

Literatürde MF'e spesifik bir histolojik özellik olarak değerlendirilen PM'nin görülme oranları %4-37 arasında değişmektedir.<sup>4-6,8,11,14,16</sup> Bu çalışmalarda PM için kullanılan iki tanım mevcuttur. Nickoloff ile Santucci ve ark.nın kullandığı tanım, içerisinde dentritik hücre olsun ya da olmasın, birbirleri ile yakın temas halinde bulunan, uniform sitolojik özelliklere sahip atipik lenfositlerin oluşturduğu kümelerdir.<sup>5,8</sup> Ayrıca çevre keratinositlerde herhangi bir sitopatik değişiklik olmaması ve/veya bu boşluklar içerisinde plazma ile fibrin depositleri izlenmemesi gereklidir.<sup>5,8</sup> Smoller ve ark. Shapiro ve Pinto, Naraghi ve ark. ve ISCL grubu ise PM ni; çevrelerinde berrak bir boşluğun izlendiği birbirlerine yakın olarak izlenen en az 4 lenfositten oluşan kümelenmeler olarak tanımlamaktadırlar.<sup>6,9,11,14</sup> Biz çalışmamızda ikinci tanıma göre PM ni değerlendirdik. Buna göre PM ni, sadece 32 biyopsi materyalinde (%10.8) gözledik (Resim 4). Bu biyopsi materyallerinin hepsi MF grubuna ait olup bu grup içerisindeki görülme oranı (duyarlılığı) %18.9 olarak bulundu. Kontrol grubu içerisinde tanımladığımız kriterlere uygun PM'ye rastlanmadığı için özgüllük %100 olarak hesaplandı. EORTC grubunun yaptığı çalışmada ise PM sadece %4 oranında saptanmış olup duyarlılığı %4.2, özgülüğü ise %100 olarak bildirmektedir.<sup>8</sup> Bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında, duyarlılığın nispeten daha düşük gözlenmesi, değerlendirilen biyopsi örneği sayısının (24 biyopsi) az olması ve olguların biyopsilerine ait sadece ilk kesitlerinin incelenmesinden kaynaklanmaktadır. Nickoloff tanımlayıcı çalışmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi, en diagnostik morfolojiye sahip lezyona ait biyopsi materyalinin birden fazla

kesitini incelediğinden, PM görülme oranını %29 olarak bulmuştur.<sup>5</sup> Bizim PM'ni değerlendirme kriterimiz ile aynı olan tanımlayıcı çalışmada ise PM görülme oranı %17'dir.<sup>6</sup> Smoller ve ark.nın kör çalışmasında MF'li biyopsilerde %37 oranında PM gözlenmiş, buna karşın kontrol grubunda ise %2 oranında PM saptanmıştır.<sup>9,14</sup> ISCL grubunun bildirdiği oran ise %17'dir.<sup>14</sup> Naraghi ise MF erken dönem lezyonların %37.5'sinde PM saptanmış ve PM'ye ait duyarlılık oranını %37.5, özgülük oranını ise %100 olarak tespit etmiştir.<sup>11</sup> Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, PM'nin var olması durumunda, o lezyonun MF olma ihtimalinin %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, PM ile karıştırılabilecek olmasıdır. Mikrovezikülasyonlar genellikle vazo şeklinde olup, granüler ve keratinöz tabaka sınırına doğru ağzlaşırlar.<sup>8</sup> Kullanılan tanımlamalara bağlı kalınması ve titizlikle uygulanması durumunda başta spongiotik dermatitler olmak üzere PM ne benzer histolojik görünümünün görüldüğü lezyonlar kolaylıkla ekarte edilebilir.

Santucci ve ark., Suchi'nin periferik T hücreli lenfomalar için kullandığı terminolojiye bağlı olarak, 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 değişkeni epidermis ve dermiste ayrı ayrı inceleyerek lenfositik atipiyi değerlendirmişlerdir.<sup>8</sup> 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 (Resim 5). Biz çalışmamızda Santucci ve ark.nın 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 tanılı biyopsi örneği 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 ve ark.nın çalışmasında ise epidermiste lokalize orta-büyük lenfosit varlığı için duyarlılık %100, özgüllük ise %92.3 olarak bildirilmiştir.<sup>8</sup> Dermis lokalizasyonu için ise bu değişken 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.<sup>8</sup> İki çalışmayı karşılaştırdığımızda, genel olarak özgüllük oranlarının birbirleri ile uyumlu olduğunu ancak duyarlılık oranları arasında belirgin bir fark bulunduğunu gördük. Bu fark; Santucci ve ark.nın incelediği tüm MF erken dönem tanısı almış biyopsi materyallerinde bu bulguyu saptaması, buna karşılık, bizim sadece %32'sinde belirlememiz nedeniyle ortaya çıkmıştır. Bu farkın oluşmasının sebebi büyük ihtimalle Santucci ve ark.nın 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,<sup>5</sup> Shapiro ve Pinto ise 186 biyopsinin %20'sinde (orta ve belirgin atipi birleştirilerek) saptamıştır.<sup>6</sup> Bu çalışmalarda incelenen biyopsi sayılarının bizim çalışmamızda incelediğimiz MF tanılı biyopsi sayısına yakınlığı, belirgin lenfositik atipi açısından elde ettiğimiz sonucu desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda oküler mikrometre kullanmamız, dolayısıyla değerlendirmemizin Santucci ve ark.na göre daha subjektif olması bu farkın oluşmasındaki diğer bir sebep olabilir.

Santucci ve ark.nın elde ettiği bu sonuçlar MF erken dönem tanısında özellikle hücre morfolo-

jinin, yapısal görünüm kadar kullanışlı olduğu görüşünü ortaya koysa da, bizim elde ettiğimiz sonuçlarla bu görüşe katılmamız mümkün değildir. Ancak bu değişkenin 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.

İncelediğimiz histolojik değişkenler içinden tek değişkenli analiz yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık taşıyanları çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde BTLT, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden daha büyük olması ve bu kriterlere eşlik eden UE'in MF erken dönem tanısında bağımsız tanısallık faktörler olduğu ve ayırıcı güçlerinin diğer değişkenlere göre daha fazla olduğu sonucuna ulaştık. Literatürde çok değişkenli analiz yönteminin uygulandığı iki çalışma mevcuttur.<sup>8,11</sup> EORTC 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 BTLT'nin MF erken dönem lezyonlarını, MF benzeri selim deri hastalıklarından ayırabileceği gösterilmiştir.<sup>8</sup> Naraghi ve ark. ise çok değişkenli analiz yöntemi ile ayırıcı güç açısından incelediği histopatolojik değişkenlerden hiçbirinin birbirine üstün olmadığını göstermiş ve yalnız klinikopatolojik korelasyonun tanıda altın standart olduğunu iddia etmiştir.<sup>11</sup>

EORTC grubunun sonuçları ile kendi sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda sadece BTLT'nin uyumlu olduğunu görmekteyiz. EORTC grubunun epidermal orta-büyük serebriform lenfositler ve kümelenmeler oluşturan dermal orta-büyük lenfositler olarak değerlendirdiği değişken bizim çalışmamızda belirgin lenfositik atipi olarak değerlendirdiğimiz değişkene denk gelmektedir. Biz bu değişkeni kontrol grubunu oluşturan biyopsilerin hiçbirinde saptamadığımız için çok değişkenli analiz yöntemi ile değerlendiremedik. Ayrıca bizim değerlendirdiğimiz diğer 2 değişken ise

**Tablo 7.** Literatürde yer alan farklı çalışmalarda değerlendirilen histopatolojik değişkenlerin karşılaştırılması.

Değişkenler	EORTC# <sup>8</sup>	Shapiro ve Pinto <sup>6</sup>	Smoller ve ark. <sup>9</sup>	Naraghi ve ark. <sup>11</sup>	Nickoloff <sup>5</sup>	Massone ve ark. <sup>12</sup>	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
*Belirgin L. Atipi (%)	100	-	-	-	-	9	32.0
Kıvrımlı nükleus (%)	-	-	67	-	-	-	65.6
HL (%)	-	-	59	87.5	-	40	40.2
Papiller dermiste fibrozis (%)	33	60	61	95.8	94	97	47.5

#European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)

-değerlendirmeye alınmayanlar

\*EORTC grubunun tanımlamasına uygun olan atipi

EPİ.L.:Epidermal lenfositik atipi; DER.L.: Dermal lenfositik atipi; L: Lenfositik.

Diğer kısaltmalar Tablo 2'de açıklanmıştır.

EORTC grubunun çalışmasında yer almamaktaydı. Bu durum, iki çalışma arasında ortaya çıkan farklılığı açıklamaktadır.

Naraghi ve ark. çok değişkenli analiz ile elde ettikleri sonucun nedeni olarak, kendi çalışmalarında incelediği histolojik değişkenlerin birbirlerine bağımlı olması ve her bir değişkenin bir diğerinin ayırıcı gücünü azaltmasını sorumlu tutmaktadırlar.<sup>11</sup>

Netice itibarıyla, değerlendirdiğimiz birçok histolojik özellik içerisinde MF erken dönem tanısında yararlı olduğunu düşündüğümüz histolojik değişkenler önem sırasına göre şu şekilde sıralanabilir:

1. BTLD
2. Epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması
3. UE
4. PM
5. Belirgin lenfositik atipi

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 birçok bulgunun düşük duyarlılık oranlarına sahip olmasıdır.

Bu da MF in kendine has özelliklerini sergilemede çok cömert olmamasından kaynaklanmaktadır.

Ayrıca yapılan birçok çalışmada değerlendirilen değişkenlerin tanımlamalarındaki farklılık, sonuçların uyumsuz olmasına sebep olmaktadır (Tablo 7). Bunun yanı sıra incelenen histolojik özelliklerin her çalışmada değerlendirilmemesi, kıyaslama yapılmasını zorlaştırmakta ve elde edilen sonuçların doğruluğu üzerinde şüphe uyandırmaktadır. Bu nedenle biz, bu çalışmada özellikle literatürde yer alan çalışmalarda değerlendirilen histolojik özelliklerden oluşan oldukça geniş bir değişken grubu belirlemeye özen gösterdik. Burada karşılaştığımız bir diğer problem 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. Sonuç olarak klinikopatolojik korelasyon sağlandığı takdirde, MF erken dönem lezyonlarını değerlendirmede

yukarıda saydığımız histolojik özelliklerin kullanışlı ve güvenilir olduğuna inanıyoruz. Bu değişkenler içerisinde de BTLD, epidermal lenfositlerin dermal lenfositlerden büyük olması ve bu kriterlere eşlik eden UE'in MF erken dönem tanısı için güvenilir histopatolojik kriterler olarak kullanılabilirliklerini düşünmekteyiz.

### **Teşekkür**

*Bu çalışmanın İngilizce yönünden kontrolünü yapan Okan ARSLAN ve istatistiksel değerlendirmesini gerçekleştiren istatistik danışmanı Salih ERGÖÇEN'e teşekkür ederiz.*

### **KAYNAKLAR**

- Noorali S, Yaqoob N, Nasir MI, Moatter T, Pervez S. Prevalence of mycosis fungoides and its association with EBV and HTLV-1 in Pakistani patients. *Pathol Oncol Res* 2002;8:194-9.
- Leboit PE, McCalmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder DE, Elenitsas R, Jawarsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. p.805-87.
- Glusac EJ. Of cells and architecture: New approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol* 2001;28:169-73.
- Cotta AC, Cintra ML, De Souza EM, Manga LA, Vassallo J. Reassessment of diagnostic criteria in cutaneous lymphocytic infiltrates. *Sao Paulo Med J* 2004;122:161-5.
- Nickoloff BJ. Light microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10:469-77.
- Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-Cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994;18:645-77.
- Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28:174-83.
- Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Massi D, Burg G. Efficacy of histologic criteria for diagnosing early mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2000;24:40-50.
- Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am Surg Pathol* 1995;19:1423-30.
- 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;149:513-22.
- 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.
- Massone C, Kodama K, Helmut 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;29:550-60.
- Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1997. p.838-56.
- Glusac EJ. Criterion by criterion, Mycosis fungoides. *Am J Dermatol* 2003;25:264-9.
- Yeh YA, Hudson AR, Prieto VG, Shea CR, Smoller BR. Reassessment of lymphocytic atypia in the diagnosis of mycosis fungoides. *Mod Pathol* 2001;14:285-8.
- Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1277-311.