

ARAŞTIRMALAR

Mycosis Fungoidesli Hastalarda Tedavi Sonuçları

TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Dr.Mustafa ALTINBAŞ*, Dr.İbrahim BARIŞTA*, Dr.Gülten TEKUZMAN*. Dr.Eşmen BALTALI*,
Dr.Necati ALKIŞ*, Dr.İbrahim GÜLLÜ*, Dr.Nilüfer GÜLER*, Dr.Aytaç GÖKÖZ**, Dr.Fikret KÖLEMEN***

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, «Erişkin Onkoloji Ünitesi, "Patoloji ABD, "Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Onkoloji Ünitesinde 1974-1992 tarihleri arasında izlenen mycosis fungoidesli 30 hastanın tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tedavide kullanılan yöntemler tek ajan kemoterapisi, kombine kemoterapi ve fototerapi (PUVA) idi. Bu üç tedavi yöntemi arasında remisyon oranları açısından fark bulunamadı ($p>0.05$). Komplet cevap oranı düşük bulunmakla birlikte, 80 aylık izlemde hastaların %68.7'sinin hayatta olduğu tespit edildi. Tedaviye cevap-sız hastalığı olan olgularda prognoz en kötü olduğu gözlemlendi. Bulgularımız, ağır ve kombine kemoterapiler yerine; başarılı sonuçlar elde edilebilen tek ajan kemoterapilerinin ve/veya fototerapinin tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mycosis Fungoides, Kemoterapi, Fototerapi

T Klin Dermatoloji 1994, 4:1-4

SUMMARY

'Thirty consecutive patients with histopathologically proven mycosis fungoides who had been followed in Hacettepe University Department of Medical Oncology between 1974 and 1992 were retrospectively analyzed for treatment results and outcome. The treatment modalities were chemotherapy (either single agent or combined) and phototherapy (PUVA). The remission rates attained with these modalities were not statistically different ($p>0.05$). Although the complete remission rate was low, patients achieving partial remission or stable disease had acceptable survival figures. The overall survival rate was 68.7% in 80 months indicating the indolent course of the disease. Preferring single-agent chemotherapies and/or phototherapy seems reasonable, unless intensive chemotherapy regimens having profound side effects prove to prolong the disease-free and overall survival rates.

Key Words: Mycosis Fungoides, Chemotherapy, Phototherapy

Turk J Dermatol 1994, 4:1-4

Mycosis Fungoides (M.F.) etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, klinik görünümü nedeniyle bu ismi alan malign bir cilt hastalığıdır (1). M.F., 45 yaşından sonra ve erkeklerde, kadınlara göre daha fazla görülmektedir (2,3). Bir "T" hücreli lenfomadır (4). Kan, deri ve lenf nodundaki tümöral hücrelerin immünohistokimyasal boyama ile CD3+ ve CD4+ fenotipine sahip oldukları görülür (5,6). Hastalık eritem, plak ve tümör evreleri gösterir (4,7,8). "Sezary Sendromu'nda anormal hiperkromatik ve çok kıvrımlı mononükleer hücreler (Sezary Hücreleri) perifer kanında görülür ki, buna M.F.'in lösemik formu da denir (9,10).

Geliş Tarihi: 07.01.1994

Kabul Tarihi: 24.02.1994

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ALTINBAŞ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erişkin Onkoloji Ünitesi
ANKARA

M.F.'li hastalarda uygulanan yoğun kemoterapiler sonucu ağır yan etkiler ortaya çıkabilmesi, bu tür tedavilerin yerini konservatif uygulamalara bırakmasına yol açmıştır (11). Erken evrelerde remisyon mümkün olabilmekte, buna karşın daha geç evrelerde semptomatik tedaviler ile yaşamın uzatılması amaçlanmaktadır (2). Lezyon olan bölgelere radyoterapi verilmesi (fraksiyone 2-4 Gray), hastalarda sistemik yan etki olmaksızın uzun süre remisyon hali sağlar (7). Kemoterapötik bir ajan olan nitrojen mustardın tek başına %78'e varan etkinliğinden söz edilmektedir (12). İlerlemiş ve yukarıda bahsi geçen uygulamalara cevapsız kalmış olgularda düşük doz metotrexate (15-50 mg/hafta İM/İV) veya folinik asit ile birlikte yüksek doz methotrexate ve eğer hastanın kliniği gerektiriyorsa COP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) gibi kombine kemoterapiler uygulanabilir (1,2,7,12,13). İleri evrelerde intensif kemoterapi ile uzun süreli yaşam sağlandığı iddia edil-

mektedir (14), Ağır infiltrate deri lezyonları fototerapi (PUVA) ile gerileyebilmektedir (2,11,15). Hastalığın T lenfositleri ve immün sistem ile olan ilgisi anlaşıldıktan sonra immünoterapi uygulamaya girmiştir (7,12). immünomodülatör etkisi olan alfa interferon buna en önemli örnektir (16). T Hücreli lenfomalarca interferonun tedavi semalarındaki yeri ve hastaların yaşam süresini arttırıp attırmadığı uzun dönemli çalışmalar sonunda belli olmaktadır.

Bu retrospektif çalışmada; 1974-1992 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Bölümünde mycosis fungoides tanısı ile izlenmiş olgularda tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve elde edilecek sonuçlardan önümüzdeki yıllarda bu hastalığa yapılacak tedavi yaklaşımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Ünitesine 1974-1992 yılları arasında başvuran ve hisfopatolojik olarak Mycosis Fungoides tanısı alan 30 hasta cins, yaş, takip süresi, tedavi türü, tedaviye alınan cevap, hastaliksız yaşam, toplam yaşam ve son durumları açısından retrospektif olarak incelendi. Tedavide kullanılan fototerapi ve kemoterapi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Tedavi sonrası tekrarlanan histopatolojilerin başlangıç ile kıyaslaması yapıldı. Hastalarda klinik düzleme yanında histolojik iyileşme olup olmadığına bakıldı.

Eritem ve plak evrelerindeki hastalara haftada üç kez PUVA veya haftada bir kez 25-50 mg methotrexate İM/IV verildi. Cevap alınamayan olgularda PUVA yerine methotrexate veya methotrexate yerine PUVA olarak değişiklik yapıldı. Yine de cevap alınamayan olgular ve tümör evresindeki olgulara ise 3 haftada bir COP kemoterapisi verildi.

Tedavi sonuçları tam iyileşme (complete remission [CRD, kısmi iyileşme (partial remission [PR]), stabil hastalık (stable disease [SD]) ve cevapsız hastalık (no response [NR]) şeklinde değerlendirildi. Takip süresince hastaların tedavi cevapları, hastaliksız yaşam (disease-free survival [DFS]) ve toplam yaşam (overall survival [OS]) olarak değerlendirilerek yaşam eğrileri çıkarıldı (17). Prognostik parametrelerin hastaliksız yaşam (DFS) ve toplam yaşam (ÖS) üzerine etkileri log-rank testi ile araştırıldı (18,19).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın 15'i erkek, 15'i kadındı. Yaş aralığı 15-84, median yaş 46 idi. Hastaların 13 (%43.3)'ü plak safhasında idi. Birinci basamak tedavide, 12 hastada methotrexate, 14 hastada PUVA, 4 hastada kombine kemoterapi (COP) kullanıldı. Tedavi sonuçları Tablo 1 'de sunulmuştur.

Birinci basamak tedavileri ile elde edilen sonuçlar hiçbir tedavi şeklinde %50'ye ulaşamamıştır. Fakat Plif-

VA verilen ve cevap alınamayan 8 olgunun 5'inde (%67.5) PUVA sonrasında verilen methotrexate ile cevap sağlanmıştır. Bu 5 olgunun 2'si eritem, 3'ü plak safhasındaki hastalardır. Methotrexate'in birinci basamak olarak verildiği olgularla, PUVA sonrası verildiği olgulardaki cevap oranı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubunun tümünün hastaliksız yaşam (DFS) ve toplam yaşam (OS) açısından incelenmesi sonucu elde edilen yaşam eğrisinin incelenmesinde (Şekil 1). 80.ayda hastaliksız yaşam %45, toplam yaşam %68.7 bulunmuştur.

Hastalarda yaşam süresini etkileyen prognostik faktörler, farklı prognostik parametrelere sahip gruplar arasında long-rank testi ile karşılaştırılarak Tablo 2'deki sonuçlar elde edilmiştir.

TARTIŞMA

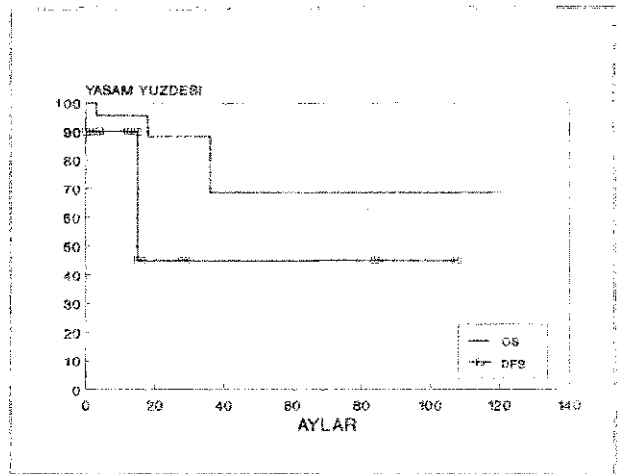
Mycosis fungoides etiyopatogenezli hakkındaki immünolojik çalışmalar, helper "T" hücrelerinin (T4) ciltteki malign proliferasyonunun söz konusu olduğunu telkin etmektedir (5). Bu nedenle, son yıllardaki çalışmalarda başlangıç evrelerinde (eritem ve plak), immünomodülatör bir ajan olan alfa interferon denenmiş ve hastalıkta

Tablo 1. Mycosis Fungoidesli olgularda tedavi sonuçları*

Tedavi Şekli	Sayı	Cevap*
Methotrexate (Haftada 1 kez 25-50 mg İM veya IV)	12	3
PUVA (Haftada 3 kez)	14	8
COP Kemoterapisi (3 haftada 1 kür)	4	2

*Bu tabloda birinci basamak tedavi sonuçları verilmiştir.

"Cevaplar toplam cevap (overall response [CR+PR]) olarak verilmiştir.



Şekil 1, Mycosis Fungoidesli hastalarda yaşam eğrisi. Toplam Yaşam (Overall Survival), DFS: Hastaliksız Yaşam (Disease-Free Survival)

Tablo 2. Mycosis Fungoideste prognostik faktörler

Prognostik Faktörler	p Değerif
Cins (Erkek, Kadın)	0.76933
Yaş (45 yaş altı, 45 yaş üstü)	0,25403
Tedavi Şekli (Kemoterapi, PUVA)	0.41410
Tedaviye Cevap (CR, PR, SD, NR)	0.03820*

CR:Complete Remission (Tam İyileşme), PR: Partial Remission (Kısmi İyileşme), SD: Stable Disease (Stabil Hastalık), NR: No Response (Cevapsız Hastalık).

*Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma log-rank testi ile yapılmıştır.

•Cevapsız hastalıkta (NR) prognoz kötü bulunmuştur.

etkili olduğu bildirilmiştir (16,20). Tümör evresinde sistematik kemoterapi veren merkezler olduğu gibi, yüksek doz interferon veren merkezler de vardır (21-23). İnterferonun MF'li hastalarda yaşam süresini uzatıp uzatmayacağı, prospektif randomize çalışmalar sonucunda ortaya çıkacaktır.

Bazı araştırmacılar, cilt lenfomalarını son yıllarda ayrı bir grup olarak nitelendirilmeye başlanan "mucosa-associated lymphoid tissue" (MALT) lenfomalarına dahil etmek istemektedirler (24). Yeni yayınlarda MALT lenfomaları grubunda yer alan primer "B" hücreli cilt lenfomalannın, "skin-associated lymphoid tissue" (SALT) lenfomaları olarak adlandırılması önerilmektedir (25). MALT Lenfomaları daha ziyade "B" lenfosit orijinlidir; cilt lenfomaları ise daha çok "T" hücre orijinli olduğu için bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır (26,27).

Düşük grade'li lenfomalarda takip sırasında daha yüksek grade'li lenfoma formları gelişebilmektedir (28). Bizim serimizde de, M.F.'li bir olguda 12 aylık bir remisyon dönemi sonrasında agresiv lenfoma gelişmiş ve intensif kemoterapilere rağmen hasta kaybedilmiştir.

Eritem ve plak safhasındaki hastalarda birinci basamak methotrexate tedavisi ile cevap oranı düşük iken (Tablo 1), PUVA sonrası methotrexate ile %67.5'lik cevap oranı dikkatimizi çekmiştir. İstatistiksel fark olmaması gruptaki hasta sayısının düşük olmasına bağlı olabilir. Erken evrelerdeki cilt lezyonlarının tedavisinde fototerapinin (PUVA) etkili olduğu bilinmektedir (15,29,30). Hasta grubumuzda methotrexate sonrası PUVA'nın daha etkili olması tesadüfi olabileceği gibi, methotrexate'in fotosensitizer etkisi de söz konusu olabilir.

Hasta grubumuzda tam iyileşme (CR) 5 olguda (%16.6), kısmi iyileşme (PR) 7 olguda (%23.3), stabil hastalık (SH) 6 olguda (%20) saptandı. Toplam 12 olgu (%40) ise tedaviye cevapsız kaldı. Tedaviye cevapsız olan grupta toplam yaşam (OS) diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.0382). Tam iyileşme oranının bu denli düşük olması, buna mukabil yaşam eğrisinde 80.ayda hastaların %68.7'sinin yaşıyor olması, hastalığın kronik seyirinin bir göstergesidir. Lite-

ratürde tüm evreler için median yaşam süresinin 10-14 yıl olduğu belirtilmektedir (13), Kombine kemoterapinin, tek ajan kemoterapisine üstün olduğuna ve hastalarda yaşamı uzattığına dair kesin deliller mevcut değildir (6,31-33). Bu bilgiler ışığında MF'de intensif kemoterapi şemalarının kullanılması tartışmalı hale gelmekte ve hastalıkta etkili olduğu bilinen methotrexate ile fototerapinin kombine kullanımı ön plana çıkmaktadır.

Mycosis fungoides tedavi ekibinde Patolog. Dermatolog, Medikal Onkolog ve Radyasyon Onkologları bir arada yer almalı; hastalar multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmelidir. Önümüzdeki yıllarda hastalığın multidisipliner yaklaşımla tedavi prensiplerinin buna göre düzenlenmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Saylan T, Mikozis fungoides. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T, eds. Dermatoloji. İstanbul: Anka Ofset, 1985:737-40.
2. Braun-Falco O, Plevig G, Wolff HH. Maligne lymphome der Haut (Mycosis Fungoides). In: Braun-Falco O, Plevig G, Wolff HH, eds. Dermatologie und Venerologie. 3th ed. Berlin: Springer Verlag, 1984:931-6.
3. Lawrence W. Cancer Management. Grune and Straffen 1977:291-2.
4. Bingöl Ö. Deri kanserleri. In: Küçükso N, Ruacart Ş, eds. Klinik Onkoloji. Ankara: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu, 1978:419-38.
5. Lutzner M, Edelson R, Schein P, et al. Cutaneous T-cell lymphomas: The Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. Ann Intern Med 1975; 51:61-72.
6. Epstein EH, Levin DL, Croft JO, Lutzner M. Mycosis fungoides. Medicine 1972; 51:61-72.
7. Berk Ö. Mycosis fungoides. Onkolojide Genel ilkeler ve Tedavi Olanakları. Ankara: GATA Yayınevi, 1986:693-9.
8. Greither A. Systemische bösertige Geschwülste der Haut. In: Greither A, editor. Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer Verlag, 1975:203-5.
9. Epstein EH. Mycosis fungoides: Clinical course and cellular abnormalities. J Invest Dermatol 1980; 76:103-6.
10. Lutzner M. Ultrastructure of an abnormal cell in Sezary s syndrome. Blood 1968; 31:719-23.
11. Bunn PA, Hoppe RT. Cutaneous lymphomas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993:1928-37.
12. Greenspan EM. Clinical Cancer Chemotherapy. New York: Raven Press, 1975:35-40.
13. Zackheim HS. Cutaneous lymphoma, leukemia, and related diseases. In: Orkin M, Maibach OI, Dahl MV, eds. Dermatology. International edition: Appleton and Lange, 1991:523-30.

14. Stein RS. Mycosis fungoides with pulmonary involvement: A complete remission. *Arch Dermatol* 1978; 114:247-9.
15. Roenigk HH Jr. Photochemotherapy for mycosis fungoides: Long-term follow-up study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:889-73.
16. Covelli A, Cavalieri R, Coppla G, et al. Recombinant leukocyte α interferon (IFN- α) as initial therapy in mycosis fungoides (MF) and Sezary syndrome (SS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1987; 6:189a.
17. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Stat Soc [B]* 1972; 34:187-220.
18. Mantel N. Evolution of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1984:80-90.
19. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. New York: Chapman and Hall, 1984:80-90.
20. Vonderheid EC, Thompson R, Smiles KA, et al. Recombinant interferon alfa-2b in plaque phase mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987; 123:757-63.
21. Zakem MH, Davis BR, Adelstein DJ, et al. Treatment of advanced stage mycosis fungoides with bleomycin, doxorubicin, and methotrexate with topical nitrogen mustard (BAM-M). *Cancer* 1986; 58:2611-6.
22. Hallahan DE, Griem ML, Griem SF, et al. Combined modality therapy for tumor stage mycosis fungoides: Results of a 10-year follow-up. *J Clin Oncol* 1988; 6:1177-83.
23. Kohn EC, Steis RG, Sausville EA, et al. Phase II trial of intermittent, high-dose recombinant interferon α 2a in mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1990; 8:155-60.
24. Peistring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, et al. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 1991; 96:738-45.
25. Giannotti B, Santucci M. Skin-Associated Lymphoid Tissue (SALT)-related B-cell lymphoma (Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma). *Arch Dermatol* 1993; 129:353-5.
26. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated tissue, A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-6.
27. Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53:2512-24.
28. Acker B, Hoppe RT, Colby TV, et al. Histologic conversion in the non-Hodgkiit's lymphomas. *J Clin Oncol* 1983; 1:11-6.
29. Akin M, Giirgey E, Mikoziis fungoideste PUVA tedavisi, XIII.Ulusal Dermatoloji Kongresi, Adana: Çukurova Tıp Fakültesi, 1990:397-411.
30. Deviş E, Koioğyan A, Tüzüner N ve ark. Parapsöriazis ve mikoziis fungoides olgularında PUVA tedavisi. XIII.Ulusal Dermatoloji Kongresi. Adana: Çukurova Tıp Fakültesi, 1990:413-9.
31. Sanıra GP, Kağan AR. Mycosis fungoides. In: Haskell CM, ed. *Cancer Treatment*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990:718-25.
32. Kuzel TM, Roenigk HH, Rosen ST. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: A review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Clin Oncol* 1991; 9:1298-313.
33. Nemlioğiu F, Aydemir EH, Ekber E, Akman N. Mikoziis fungoides olgularında COPP tedavisi, Lepra Mecm 1980; 11:248-57,