

Tıbbi Patoloji: Teori, Metodoloji ve Uygulama

**Editör
Prof. Dr. Salim Güngör**

Tıbbi Patoloji: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-7078-19-3

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
---------------------	----------

Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarından “Fibroadenoma”

Zeliha Çelik

BÖLÜM 2.....	13
---------------------	-----------

Mycosis Fungoides: Clinical and Pathological Perspective

Seda Tas Ayçiçek



BÖLÜM 1

Memenin Fibroepitelyal Lezyonlarından ‘Fibroadenoma’

Zeliha Çelik¹

Fibroepitelyal lezyonlar, hem epitel hem de stromal bileşenlerin çoğalmasından meydana gelen heterojen bir bifazik neoplazm grubudur. Fibroadenom, filloides tümörler ve hamartomlar bu bölümde ele alınır. Yaygın görülen iyi huylu bifazik tümör olan fibroadenom, terminal duktal lobüler birimden kaynaklanan ve hem epitel hem de stromal elementlerin çoğalmasıyla meydana gelen iyi sınırlı bir meme neoplazmdır. Epidemiyolojik olarak fibroadenom en sık doğurganlık çağındaki kadınlarda, özellikle de 30 yaşından küçüklerde görülür, ancak her yaşta karşılaşılabılır (WHO, Meme Tümörleri, 2019, 5.Edisyon, ss.163-171).

Fibroadenomlar, adölesan popülasyonunda memenin en sık görülen iyi huylu tümörlerinden biridir. Tüm meme kitlelerinin %68'ini ve biyopsi yapılan tüm meme lezyonlarının %44-94'ünü oluştururlar. Fibroadenomlar, asemptomatik kitlelerden memede önemli estetik bozulmalara neden olabilecek ağırlı ve hızla büyüyen tümörlere kadar değişebilir (Lee ve Soltanian, 2025, ss.159-63)

KLİNİK ÖZELLİKLER:

Fibroadenom tipik olarak ağrısız, tek, sert, yavaş büyüyen, hareketli, 3 cm çapın altında iyi tanımlanmış bir nodül olarak kendini gösterir. Aynı memede veya her iki memede eş zamanlı olarak ortaya çıkan çok sayıda nodül görülebilir ve özellikle ergenlik döneminde ortaya çıktığında çok büyük boyutlara (20 cm'ye kadar) ulaşabilir. Tarama mamografisi ile, küçük elle muayene edilemeyen fibroadenomlar radyolojik nodüler dansiteler veya kalsifiye lezyonlar olarak keşfedilmektedir. Fibroadenomlar menarş öncesi nadirdir ve en çok adölesan kızlarda ve 35 yaşından küçük kadınlarda görülür. Semptomatik fibroadenomlar yaşlı kadınlarda nadirdir. Dev (> 5 cm) fibroadenomlar nadirdir. Fibroadenomlar jinekomasti olan erkeklerde de gelişebilir. Juvenil fibroadenomlar daha sık görülür, büyük olabilirler ve hızla büyüyebilirler. Çoğu fibroadenom sporadiktir (WHO, Meme Tümörleri, 2019, 5.Edisyon, ss.163-171).

MAKROSKOPİ

Fibroadenomlar cerrahi olarak kolayca çıkarılan, genel olarak oval ve iyi sınırlıdır. Kesit yüzeyi gri veya beyaz, sert, lastiksi, hafif lobüledir ve yarık benzeri boşluklara sahiptir (**Resim-1**). Varyasyonlar, stromal komponentteki

¹ Uzm. Dr., Konya Numune Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konya, Türkiye
ORCID: 0000-0001-5104-8950

hyalinizasyon ve miksoid değişim miktarına bağlıdır. Sklerotik lezyonlarda kalsifikasyon yaygındır (WHO, Meme Tumorleri, 2019, 5.Edisyon, ss.163-171).

PATOGENEZ

Fibroadenomlar hormona duyarlıdır ve hamilelik sırasında hızla büyüeyebilir. Epitel ve stroma klonal değildir, ancak stromal genişleme alanlarında monoklonalite gösterilmiştir. 16, 18 ve 21 numaralı kromozomların sayısal anormallikleri bildirilmiştir, ancak tutarlı bir sapma bulunmamıştır. Dizileme çalışmaları, fibroadenomların yaklaşık %60'ının (miksoid çeşidi hariç) düzensiz östrojen sinyalizasyonu ve hücre dışı matris organizasyonu ile ilişkili olan MED12 mutasyonlarını barındırdığını göstermektedir. Fibroadenomdaki MED12 mutasyonlarının spektrumu, uterinleiomyomlarda bildirilenle neredeyse aynıdır. MED12 ekson 2 mutasyonları somatiktir ve stromal hücrelerde tespit edilirken, epitel kompartmanında hiçbir MED12 mutasyonu görülmez. Filloid tümörünün aksine, fibroadenomlarda kanser sürücü geni ve TERT promotör mutasyonları nadirdir. Bu genomik farklılıklar, fibroadenomları filloid tümörlerinden ayırt etmede potansiyel klinik kullanım olabilir (WHO, Meme Tumorleri, 2019, 5.Edisyon, ss.163-171).

HİSTOPATOLOJİ

Fibroadenomlar temelde stromal ve epitelyal yapıların proliferasyonundan meydana gelen bifazik bir tümördür. Baę doku glandüler alanlara invajine olduğunda ‘‘ İntrakanaliküler’’, düzgün yuvarlak veya oval glandüler düzen ana yapıyı oluşturduğunda ‘‘ Perikanaliküler ‘‘olarak adlandırılır (**Resim-2**). Sıklıkla aynı lezyonda her iki büyüme paterni de görülür. Ayrım pratikte anlam taşımaz. Tübüller, myoepitelyal bir hücre tabakası üzerinde yerleşen yuvarlak, uniform nükleuslu, küboidal veya alçak kolumnar hücrelerden oluşmaktadır. Stroma genellikle asid mukopolisakkaritten zengin gevşek bağ dokusundan oluşur ancak bazen parsiyel veya total olarak yoğun fibröz dokudan oluşabilir. İğsi hücreler baskın olarak aralarına dağılmış fibroblastlardır. Elastik doku yoktur (Aker, 2017, ss.1665-68)

Stromanın hyalinizasyonu, kalsifikasyon/ ossikasyonu yaşlı hastalarda daha çok görülür. Stromada ayrıca reaktif natürde multinükleer dev hücreler görülebılır. Fibroadenomlarda miksoid değişiklik bulunabilir ancak multiple ve belirgin miksoid değişiklik gösteren fibroadenomlar tespit edildiğinde kardiyak miksoma, kutanöz hiperpigmentasyonları da içeren Carney Kompleksini akla getirmek gerekir. Gebelik esnasında hemorajik infark meydana gelebilir. Apokrin metaplazi fibroadenomların yaklaşık %15’ inde bulunur. Sklerozan adenozis olguların %10’ unda bulunur. Skuamöz metaplazi nadir görülen bir durumdur. Çok miktarda bulunması durumunda filloides tümör olasılığı düşünölmelidir.

Epitelyal sellülarite klinik olarak kısmen önemsiz olarak addedilebilir ancak stromalsellülarite daha dikkatli incelenmelidir (Aker, 2017, ss. 1665-68)

Fibroadenomlar seyrek mitoz aktivitesi içerir (10 büyük büyütme alanında <3) (Cerrahi Patolojide Ayırıcı Tanılar, 2018, s. 176)

Fibroadenomlar duktal hiperplazi, atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi ve duktal karsinoma in situ içerebilir. İn situ karsinomlar vakaların çoğunda fibroadenomla sınırlıdır. Fibroadenomda invaziv tümör tespit edilebilir ama bu durum çoğunlukla bitişik dokudaki bir karsinomun fibroadenomun içine doğru olan bir uzantısıdır. Stromal komponent görünüm ve sellülarite açısından değişkenlik gösterebilir. Stromada mitoz çok yaygın olmamakla birlikte özellikle adölesan ve genç kadınlardaki lezyonlarda görülebilir. Stromal hipersellülarite belirgin olduğunda “ Sellüler Fibroadenoma ” denilmekle birlikte stromanın hipersellüler olduğunu söylemek için kesin kabul görmüş ana esaslar yoktur. Ayrıca bu lezyonlar Filloides tümörle ayırıcı tanıya girer. Fibroadenomların stromasında yağ dokusu, psödoanjioamatöz stromal hiperplazi, düz kas, kıkırdak ve kemik gibi heterolog elemanlar görülebilir (Meme Biyopsilerinin Yorumu, 2015, ss. 171-182)

Fibroadenoma Varyantları

Kompleks Fibroadenoma

Fibroadenomlar 3 mm'den daha büyük kistler, sklerozan adenozis, epitelyal kalsifikasyonlar veya papiller apokrin değişiklik içeriyorsa “ Kompleks Fibroadenoma ” adı verilir. Bir çalışmada kompleks fibroadenomların normal fibroadenomlara göre daha yüksek oranda sonradan meme kanseriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (rölatif risk yaklaşık 3.0)(Meme biyopsilerinin yorumu, 2015, ss.171-182)

Juvenil Fibroadenoma

Daha stromal sellülarite içeren ve normal tipte fibroadenomlarda görülene göre daha şiddetli derecede epitelyal hiperplazi ile karakterizedir. Hızlı büyüyebilir, boyutları çok artabilir ve memede belirgin şekil bozukluğu yapabilir (Meme biyopsilerinin yorumu, 2015, ss.171-182)

Ortalama 13 yaşında meydana gelen dev genç fibroadenomlar, tüm fibroadenomların yaklaşık %0,5'ini oluşturan çoklu ve bilateral olabilir. Bu tümörlerin patogenezi, artan östrojen stimülasyonu, artan östrojen reseptörü duyarlılığı ile karakterize edilen ergenlik döneminde hormonal değişikliklerle yakından bağlantılıdır. Bu hormonal faktörler, dev genç fibroadenomlarda gözlenen hızlı büyüme ve önemli boyutta çok önemlidir. Dev fibroadenom meme, meme dokusunu korumak için zorlu bir ameliyattır. Bilateral dev fibroadenom nadirdir, olağandışıdır. Dev genç meme fibroadenomları 10 cm'den

fazla çap anlamına gelir. Dev Juvenil meme fibroadenomları 500 g'dan fazla ağırlık anlamına gelir. 10-18 yaşı arası bireylerde ortaya çıktığında, bu tümörler dev genç fibroadenomlar olarak adlandırılır. Bu lezyonların büyüklüğü, meme dokusunu korumak ve kabul edilebilir kozmetik sonuçları sağlamak çocuğun fizyolojik ve psikolojik refahı için çok önemli olduğu için cerrahlar için zorlu bir görev teşkil eder (Al Hakkak ve diğ, 2024, s. 121).

Memenin dev olmayan fibroadenomları oldukça yaygındır ve nüfusun yaklaşık %12'sinde görülür. Buna karşılık, dev fibroadenomlar yalnızca %0,5 ila %2'sini temsil eder ve bu da nadir olduklarını gösterir (Yusuf ve diğ, 2024, s. e71375).

Fibroadenomların alt kategorileri arasında basit fibroadenom, dev genç fibroadenom ve multisentrik fibroadenom bulunur. Fibroadenomların %70-90'ı, en yaygın fibroadenom türü olan basit fibroadenomlardır. Dev genç fibroadenomlar, fibroadenomun nadir bir varyantıdır. Memenin en az beşte dördünün yerini alan dev fibroadenomlar cilt ülserasyonları ve venöz tıkanıklık ile ilişkilidir. Afrikalı-Amerikalı kadınlardır. Dev fibroadenom, adölesan kadınlarda tek taraflı makromastinin en yaygın nedenidir. Multisentrik fibroadenomlar, memenin farklı kadrantlarında meydana gelen çoklu fibroadenomlardır. Multisentrik fibroadenom insidansı tüm fibroadenomların yaklaşık %10-25'idir. Fibroadenomlar iyi huylu meme kitleleri olmasına rağmen, fibroadenomlu kadınların meme kanseri için 2,17 kat daha fazla risk altındadır. Bir fibroadenom örneğinden kaynaklanan malignite insidansı nadirdir ve %0,002 ile %0,125 arasında değişmektedir (Lee ve Soltanian, 2025, ss. 169-63)

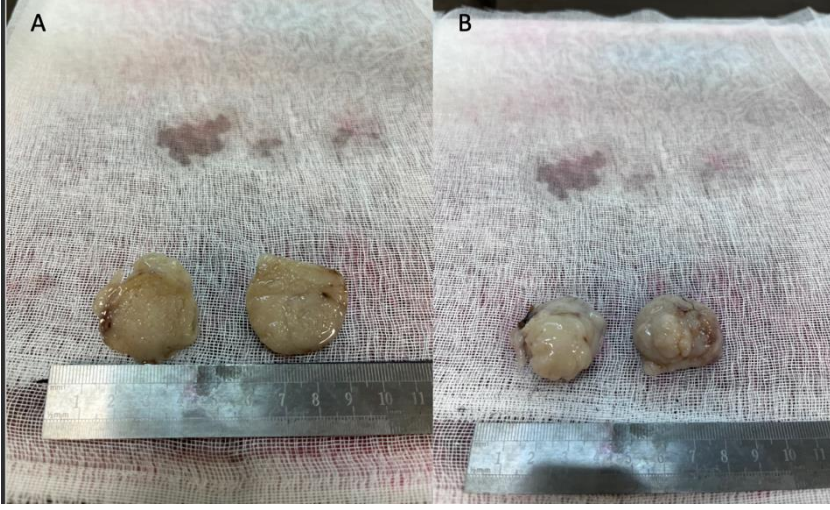
Filloides tümörler, tüm meme tümörlerinin %1'inden daha azını oluşturan memenin oldukça nadir görülen fibroepitelyal neoplazmalarıdır. Ultrason veya mamografi gibi görüntüleme tekniklerinin yanı sıra histolojik yöntemler kullanılarak filloides tümörler ve fibroadenomlar arasında ayırıcı tanı yapılır. Filloides tümörleri, her biri farklı bir nüks ve metastaz riski taşıyan iyi huylu, borderline ve kötü huylu tipler olarak sınıflandırılır. Tüm meme tümörlerinin %1'inden daha azını oluşturduğundan ve genellikle orta yaşlı kadınlarda bulunduğundan, genellikle hızlı büyür ve nüks etmeye veya metastaz yapmaya eğilimlidir. Tüm filloides tümörlerin %80'i iyi huylu ve sınırdadır (Kazlauskaitė ve Schmeil, 2025, ss. 190-205).

Bu tümörler tipik olarak 30-70 yaşı arası kadınlarda görülür. Bununla birlikte, bu tümörler ergenlik öncesi ve sonrası kızlarda ve erkeklerde tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmalarına göre, malign filloides tümörler belirgin stromal hiperselülerite ve hücresel pleomorfizm, ≥ 10 mitoz/ 10 büyük büyütme alanı, stromal aşırı büyüme ve infiltratif marjlar sergiler (Testa ve diğ, 2018, s. 959).

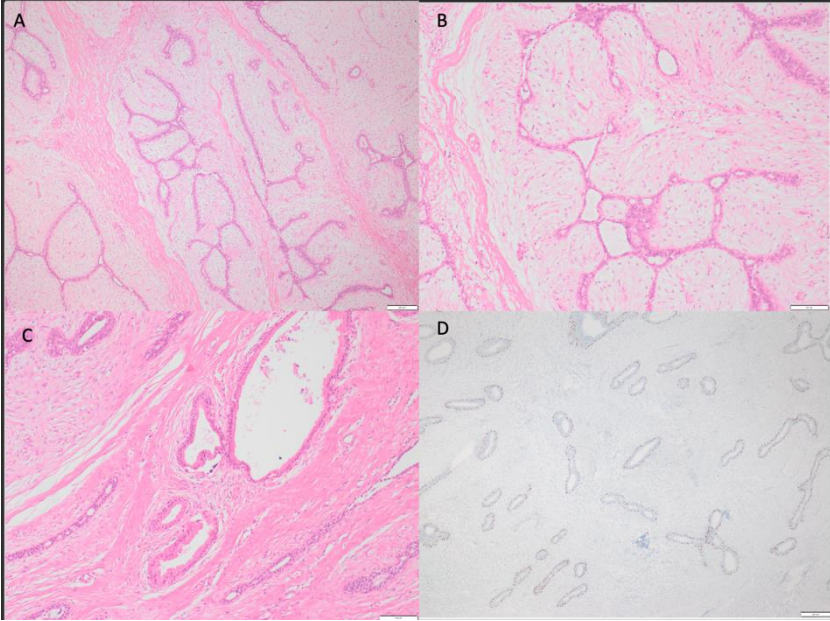
KAYNAKLAR

- World Healht Organization (WHO), (2019) 5. Edisyon, *Meme tümörleri*, Memenin Fibroepitelyal Tümörleri ve Hamartomlar, (Bölüm Editörleri: Tan PH.ve Tse G.) (ss 163-171)
- Lee M, Soltanian HT. Breas tfibroadenomas in adolescents: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther.* 2015 Sep2;6:159-63. doi: 10.2147/AHMT.S55833.
- Aker, H. (2017). *Meme, Benign Proliferatif Meme Hastalığı içinde* (ss. 1665-68). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi
- Epstein JI. *Cerrahi patolojide ayırıcı tanılar* (2018) Fibroepitelyal Lezyonlar içinde (ss.175-181), (Kösemehmetoğlu, K. Çev.)Ankara: Dünya Tıp Kitabevi
- Schnittt SJ. ve Collins LC. *Meme biyopsilerinin yorumu*,(2015) Fibroepitelyal Lezyonlar içinde (ss. 171-182), (Karavelli, FŞ. ve Kapucuoğlu, N. Çev.) İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi
- Al Hakkak SMM, Al Faham FSM, Awwady AN, Al Hakkak MS, Al Wadees AA. One of the biggest and heaviest juvenile bilateral breast fibroadenoma: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024 Aug;121:109954. doi: 10.1016/j.ijscr.2024.109954.
- Yusuf DA,Wael A, George S, Eid R. A Unique Case of a Massive Fungating Fibroadenoma of theBreast: Clinical and Pathological Insights. *Cureus.* 2024 Oct 13;16(10):e71375. doi: 10.7759/cureus.71375.
- Kazlauskaitė J, Schmeil I. From Fibroadenoma to Phyllodes Tumor: Case Analysis of Borderline and Giant Breast Tumors with Literature Review. *Acta Med Litu.* 2025;32(1):190-205. doi: 10.15388/Amed.2025.32.1.4.
- Testa I, Salvatori C, Prestipino M, Laurenti ME, Gerli P, Di Cara G, Principi N, Esposito S, Bertozzi M. Inflamed Phylloides Tumour in a Girl: A Challenging Diagnosis in Paediatric Breast Lesions. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 May 11;15(5):959. doi: 10.3390/ijerph15050959.

RESİMLER



Resim-1: Makroskopik görünüm. A-Lobüle konturlu ve gri kesit yüzeyine sahip Fibroadenoma. B. Fibroadenoma'nın düzgün yüzeyle parlak dış kısmı (Konya Numune Hastanesi patoloji laboratuvarına ait bir spesmen fotoğraflanmıştır).



Resim-2: A-B: Hematoksilen eozin boyamada intrakanaliküler büyüme paterni gösteren fibroadenoma (x40, x100), C: Fibroadenoma olgusunda Apokrin Metaplazi gösteren glandüler yapılar (x100), D: İmmünohistokimyasal p63 boyama ile myoepitelyal hücre tabakalarında (+) ekspresyon (x40). (Konya Numune Hastanesine patoloji laboratuvarına ait materyalden fotoğraflanmıştır).



BÖLÜM 2

Mycosis Fungoides: Clinical and Pathological Perspective

Seda Tas Ayçiçek¹

Mycosis fungoides (MF) is the most common cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) (Girardi, Heald, & Wilson, 2004). In 1806, French physician Baron Jean-Louis Alibert described the rash on his 56-year-old patient and named the disease mycosis fungoides (MF), meaning “fungal disease resembling a fungus” (Alibert, 1806). Despite more than two centuries having passed since its first description, the diagnosis of MF and other CTCL subtypes remains challenging, as these diseases are rare and their clinical presentations often overlap with common dermatoses such as eczema and psoriasis.

1. EPIDEMIOLOGY

Mycosis fungoides typically affects adults between the ages of 55 and 60 and is more common in men than women, with a male-to-female ratio of 1.6:1 (Latzka & Trautinger, 2023). The disease is rare in the pediatric population, with childhood MF accounting for 0.5–7% of all MF cases (Kempf, Kazakov, Belousova, Mitteldorf, & Kerl, 2015). The global incidence of the disease is estimated at 5–6 per 1,000,000 (Kaufman et al., 2020).

2. ETIOPATHOGENESIS

Although the etiology of MF has not been fully elucidated, it is thought to develop as a result of a multifactorial process involving environmental, immunological, and genetic factors (Beyer, Möbs, Humme, & Sterry, 2011). However, studies have failed to consistently identify environmental or viral-related risk factors for cutaneous lymphoma subtypes (Whittemore et al., 1989). T cell dysfunction and changes in cytokine profiles play a role in the immunopathogenesis of MF. In the early stages of the disease, the Th1 cell response is dominant, with production of cytokines such as interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-2 (IL-2) prominent. This cytokine profile plays a role in limiting tumor progression by enhancing the antitumor immune response in the tumor microenvironment. In later stages of the disease, a shift toward a Th2 cell profile is observed. During this phase, there is a significant increase in IL-4, IL-5, and IL-10 levels. This Th2-dominant response supports tumor cell proliferation while

¹ MD., Department of Medical Pathology, Meram State Hospital, Konya, Turkey
ORCID: 0000-0001-6756-7915

simultaneously suppressing the cellular immune response and contributing to disease progression (Wong, Mishra, Hake, & Porcu, 2011). In addition, recent genetic and molecular studies have shown that mechanisms such as tumor suppressor gene deletions (e.g., p53, PTEN) and activation of the JAK/STAT and NF- κ B pathways play a role in the pathogenesis of MF (Beyer et al., 2011; Latzka & Trautinger, 2023).

3. CLINICAL FINDINGS

Mycosis fungoides is generally a slow-progressing lymphoma that classically evolves through three stages: patch, plaque, and tumor. Lesions from these stages may be observed simultaneously. However, in cases where only plaque and tumor stages are present without the patch stage, other cutaneous lymphomas should be carefully considered in the differential diagnosis (Miyashiro & Sanches, 2023; Yamashita, Abbade, Marques, & Marques, 2012). In the early phase of the disease, involvement is limited to the skin, whereas in advanced stages, lymph node and internal organ involvement may occur. Lesions are most frequently located in sun-protected areas such as the trunk and thighs (Jawed, Myskowski, Horwitz, Moskowitz, & Querfeld, 2014). Pruritus is the most common symptom and has been reported in approximately 80% of MF patients (Miyashiro & Sanches, 2022). In the earliest stage of MF, known as the premycotic stage, skin lesions are generally pink-red, slightly scaly, non-infiltrative in nature, and exhibit non-specific clinical features. Due to their similarity to inflammatory dermatoses, early diagnosis of the disease is challenging, with the average time from symptom onset to diagnosis reported as 3–4 years (Arulogun et al., 2008; Kim, Liu, Mraz-Gernhard, Varghese, & Hoppe, 2003; van Doorn et al., 2000). These lesions may remain stable for extended periods, regress spontaneously, or progress to the plaque stage. Plaque lesions are typically reddish-brown, with an increase in diameter and dermal infiltration observed. In advanced stages, lesions may transform into tumors; during this phase, they present as nodules or papules larger than 1 cm, erythematous-purplish in color, and occasionally crusted or ulcerated (Engin, Uzun, Kutlubay, & Tüzün, 2016).

4. CLINICAL VARIANTS

The World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) has identified and classified three different MF variants: folliculotropic MF, pagetoid reticulosis, and granulomatous slack skin, which have different clinical behaviors and prognoses than classic MF (Willemze et al., 2019). Additionally, numerous variants exhibit similar clinical behavior to classic MF. These include erythrodermic, hyperpigmented,

hypopigmented, poikilodermic, pigmented purpuric dermatosis-like, vesiculobullous, dyshidrotic, ichthyosiform, syringotropic, granulomatous, interstitial, and papular variants. Because these variants exhibit mostly similar clinical and pathological features to classic MF, they are classified under the same heading in the WHO 2022 classification (Alaggio et al., 2022).

5. HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

MF is a lymphoma characterized by cutaneous infiltration of atypical T lymphocytes, called "Sezary cells" or "mycosis cells," which have an affinity for the skin. Histopathological diagnosis of MF is challenging, especially in the early stages; a discordance rate of up to 48% among pathologists has been reported in these stages (Guitart et al., 2001). Another diagnostic challenge is that pre-biopsy medication use can alter histopathological findings. Therefore, it is recommended to discontinue all topical and systemic treatments 2–4 weeks before biopsy (Pimpinelli et al., 2005).

Histopathological findings in the **patch** phase of mycosis fungoides are generally mild and nonspecific and can be easily overlooked. The epidermis may be of normal thickness, hyperplastic, or atrophic, and focal parakeratosis and areas of hyperkeratosis may be present on the surface. Epidermal spongiosis is minimal or absent. Atypical, irregular lymphocytes surrounded by a clear halo within the epidermis are characteristic but may not be seen in very early lesions. Epidermotropism, characterized by T-lymphocyte colonization of the epidermis, is a histological hallmark of MF. Although the presence of a Pautrier microabscess, characterized by sharply defined groups of four or more lymphocytes within the epidermis, is considered characteristic for the diagnosis of MF, the number of lymphocytes demonstrating epidermotropism in the patch phase may be low, and Pautrier microabscesses are not always present. A band-like lymphocytic infiltrate is usually present in the dermis with a superficial perivascular localization, and fibroplasia is observed in the papillary dermis (Gulin, Ilic, & Ceovic, 2024).

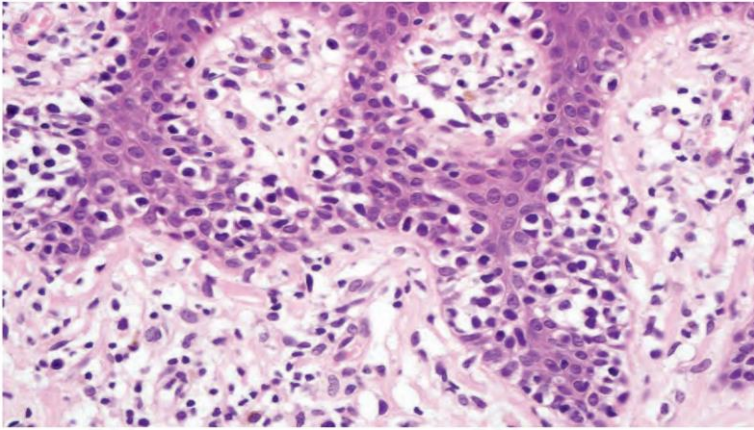


Figure 1: Patch-stage MF showing atypical lymphocytes with prominent perinuclear halos within the epidermis (H&E) (Calonje et al., 2018)

In the **plaque** stage, atypical lymphocytes are more common, approximately 10 to 30 μm in diameter, and their nuclei are often indented, prune-like, or cerebriform. Perivascular infiltration extends from the papillary dermis to the superficial reticular dermis. Infiltration is also seen around periadnexal and pilosebaceous follicles. In addition to lymphocytes, the infiltrate may also be accompanied by a small number of eosinophils and plasma cells. This is a result of a shift in immune function from Th1 to Th2 (Gülseren, 2025). Epidermotropism is prominent, and Pautrier microabscesses are common, with a prevalence of 17–37.5% (Gru, Schaffer, & Robson, 2023). The epidermis appears more acanthotic and often shows psoriasiform hyperplasia.

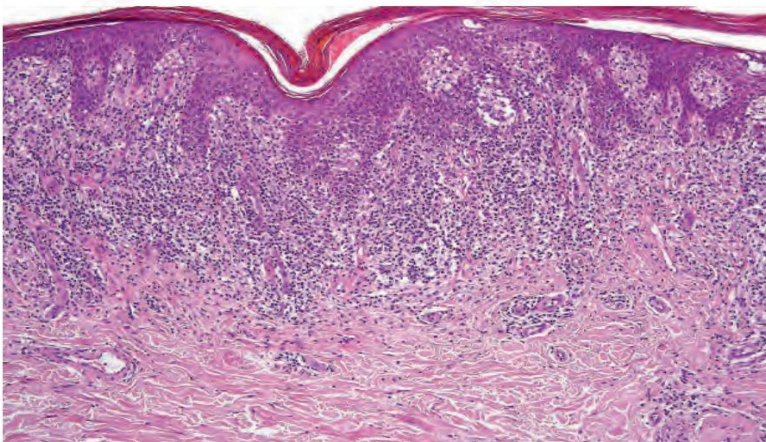


Figure 2: Plaque-stage MF showing band-like infiltrates of atypical lymphocytes in the upper dermis (H&E) (Calonje et al., 2018)

The histopathologic appearance in the **tumor** stage is much more distinct than in previous stages. Lesions are usually ulcerated. The dermal infiltrate increases in density and depth. A diffuse lymphoid cell infiltration is observed throughout the papillary and reticular dermis, which may extend into the subcutaneous tissue. Epidermotropism is usually absent or minimal. Pautrier microabscesses are rare in this stage. Cells exhibit an increased proliferation rate, and typical and atypical mitotic figures are frequently observed. Large-cell transformation is observed in more than 50% of patients in the tumor stage. Large-cell transformation is defined as the presence of cells with a blastoid appearance, prominent nucleoli, and four or more times the size of a lymphocyte in more than 25% of the infiltrate (Cerroni, Rieger, Hödl, & Kerl, 1992). Large cell transformation is associated with poor prognosis, and median survival in these patients ranges from 11 to 36 months (Cerroni et al., 1992; Diamandidou, Colome-Grimmer, Fayad, Duvic, & Kurzrock, 1998).

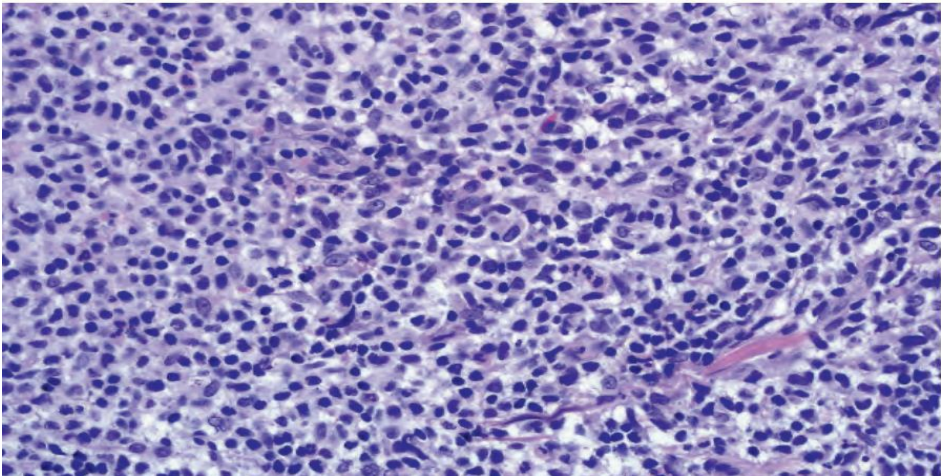


Figure 3: Tumor-stage MF showing a uniform atypical lymphoid infiltrate in the dermis (H&E) (Calonje et al., 2018)

6. IMMUNOHISTOCHEMICAL FINDINGS

The immunohistochemical profile of MF generally reflects a mature T-cell phenotype. The cells in the infiltrate are largely CD4-dominant T lymphocytes, leading to a significant increase in the CD4:CD8 ratio. However, less frequently, CD4-, CD8+, or CD4-, CD8- morphologies can also be observed (Gülseren, 2025). Neoplastic T cells observed in MF, unlike reactive T cells, lose the expression of certain surface markers to varying degrees. Loss of CD2, CD3, and CD5 by more than 50% is considered a reliable clue in the diagnosis of MF. Loss of CD7 alone is not sufficient for diagnosis, as its expression can frequently be lost in reactive conditions. This loss should be greater than 90% to be considered significant for MF (Amorim et al., 2020; Calonje et al., 2018). Antigen deficiencies generally begin in epidermal T cells and manifest over time in dermal T cells as well (Amorim et al., 2020). Focal or widespread CD30 positivity can be detected in cases of large-cell transformation (Gülseren, 2025). Although the T-cell population in MF is typically Th phenotype, it can acquire a cytotoxic phenotype in the tumoral phase through the expression of cytotoxic molecules such as TIA-1, perforin, and granzyme B (Gülseren, 2025).

7. MOLECULAR CRITERIA

Molecular diagnosis of mucosis fungoides is a valuable option, especially in early-stage lesions when histopathological and immunohistochemical findings are insufficient for diagnosis. The most widely used method today is the detection of T-cell receptor (TCR) gene rearrangement by polymerase chain reaction (PCR). Detection of monoclonal rearrangements in the TCR- γ and TCR- β gene regions supports the presence of a neoplastic T-cell population (Gülseren, 2025). Monoclonality can be expected in almost all cases of MF tumor stage, 50-100% of cases of plaque stage, and 50-78% of cases of patch stage (van Doorn et al., 2000). However, this finding alone is not diagnostic; Monoclonality can also be observed in a number of inflammatory dermatoses, including discoid lupus erythematosus, lichen planus, lichen sclerosus, and pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Gülseren, 2025). Therefore, it is recommended that the findings be evaluated together with clinical, histopathological, and immunophenotypic findings. Additionally, targeted next-generation sequencing (t-NGS) technologies have been developed to detect TCR gene rearrangements and somatic mutations (Gülseren, 2025).

8. DIAGNOSTIC CRITERIA

MF is a complex neoplastic process that requires a multidisciplinary approach, including a comprehensive evaluation of clinical, histopathological,

immunohistochemical, and molecular findings for accurate diagnosis. The diagnostic process is often time-consuming; due to the nonspecific appearance of early-stage lesions, repeated biopsies and long-term clinical follow-up may be necessary.

In the early patchy phase of mycosis fungoides, also known as the premycotic phase, the histopathological picture is nonspecific and shows findings overlapping with inflammatory dermatoses. Therefore, to facilitate accurate diagnosis and ensure standardization in MF, the International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the EORTC have proposed an algorithm based on clinical, histopathological, molecular, and immunopathological criteria (Table 1) (Pimpinelli et al., 2005). According to this algorithm, a diagnosis of MF can be made when a total score of four or more is obtained from different categories. If a patient meets two core criteria, including clinical and pathological findings, and at least two additional criteria, an early diagnosis of MF can be made without the need for immunohistochemical and molecular analyses. However, even if a patient meets immunohistochemical and molecular criteria, additional clinical and/or pathological findings are still required.

Table 1: Algorithm for the diagnosis of early MF (Pimpinelli et al., 2005)

Criteria	Major (2 points)	Minor (1 point)
Clinical Persistent and/or progressive patches and plaques plus: (1) Non-sun-exposed location (2) Size/shape variation (3) Poikiloderma	Any 2	Any 1
Histopathologic Superficial lymphoid infiltrate plus: (1) Epidermotropism without spongiosis (2) Lymphoid atypia*	Both	Either
Molecular/biologic clonal TCR gene rearrangement	NA†	Present
Immunopathologic (1) CD2,3,5 less than 50% of T cells (2) CD7 less than 10% of T cells (3) Epidermal discordance from expression of CD2,3,5 or CD7 on dermal T cells	NA†	Any 1

*Lymphoid atypia is defined as cells with enlarged hyperchromatic nuclei and irregular or cerebriform nuclear contours.

†Not applicable since it cannot fulfill any major criteria.

9. CLINICAL COURSE AND PROGNOSTIC PARAMETERS

The prognosis of MF depends primarily on the stage of the disease, the size and type of lesions, and the presence of extracutaneous disease. Patients with limited patch/plaque lesions have a similar life expectancy to the same age group without the disease; however, when patches and plaques affect more than 10% of the body surface, approximately 20% of patients die within 10 years. While the 10-year survival rate is 42% in the tumor stage, this rate drops to approximately 20% with lymph node involvement (Engin et al., 2016).

Various prognostic parameters are used to predict the clinical course of MF. In the early stages, the Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIPi) associates age over 60, male gender, plaque-like skin lesions, and the presence of folliculotropism with an unfavorable prognosis. Histopathologically confirmed dermatopathic lymph nodes are also considered poor prognostic indicators. In advanced stages, the Cutaneous Lymphoma International Consortium (CLIC) criteria are prominent in prognostic assessment; these include age over 60, stage IV disease, high blood LDH levels, and large cell transformation in lesions, all of which are associated with a poor prognosis (Lee, 2023).

10. TREATMENT

MF treatment is determined by the stage of the disease and the extent of the lesions. Successful treatment requires accurate staging, a multidisciplinary approach, and personalized treatment. While there is no curative treatment for the disease, the primary goals of treatment are to control the disease, reduce symptoms, and maintain quality of life. Generally, topical treatments, phototherapy, and localized radiotherapy are preferred in the early stages, while systemic treatments, immune modulators, and biological agents are used in advanced stages and treatment-resistant cases (Engin et al., 2016).

REFERENCES

- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. de O., Berti, E., ... Calaminici, M. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748.
- Alibert, J. L. M. (1806). Description des maladies de la peau observees a l'hospital Saint-Louis et exposition des meilleures methodes suivies pour leur traitement. *Barrois l'aine et Fils*, 113.
- Amorim, G. M., Quintella, D. C., Niemeyer-Corbellini, J. P., Ferreira, L. C., Ramos-e-Silva, M., & Cuzzi, T. (2020). Validation of an algorithm based on clinical, histopathological and immunohistochemical data for the diagnosis of early-stage mycosis fungoides. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(3), 326–331.
- Arulogun, S. O., Prince, H. M., Ng, J., Lade, S., Ryan, G. F., Blewitt, O., & McCormack, C. (2008). Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(8), 3082–3087.
- Beyer, M., Möbs, M., Humme, D., & Sterry, W. (2011). Pathogenesis of Mycosis fungoides. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 9(8), 594–598.
- Calonje, J. E., Brenn, T., Lazar, A. J., & Billings, S. D. (2018). *McKee's pathology of the skin*, 2 volume Set E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Cerroni, L., Rieger, E., Hödl, S., & Kerl, H. (1992). Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 16(6), 543–552.
- Diamandidou, E., Colome-Grimmer, M., Fayad, L., Duvic, M., & Kurzrock, R. (1998). Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 92(4), 1150–1159.
- Engin, B., Uzun, A., Kutlubay, Z., & Tüzün, Y. (2016). Mikozis fungoides güncel. *Dermatoz*, 7(1), 1–9.
- Girardi, M., Heald, P. W., & Wilson, L. D. (2004). The pathogenesis of mycosis fungoides. *New England Journal of Medicine*, 350(19), 1978–1988.
- Gru, A. A., Schaffer, A., & Robson, A. (2023). *Hematopathology of the skin: clinical & pathological approach*. Lippincott Williams & Wilkins.

- Guitart, J., Kennedy, J., Ronan, S., Chmiel, J. S., Hsiegh, Y., & Variakojis, D. (2001). Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *Journal of Cutaneous Pathology*, 28(4), 174–183.
- Gulin, S. J., Ilic, I., & Ceovic, R. (2024). The Prognostic Value of Histopathological Features in Early-Stage Mycosis Fungoides: Insights from a Retrospective–Prospective Cohort Study. *Dermatopathology*, 11(2), 161.
- Gülseren, D. (2025). Histopathological Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Turkish Journal of Dermatology*.
- Jawed, S. I., Myskowski, P. L., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 205-e1.
- Kaufman, A. E., Patel, K., Goyal, K., O’Leary, D., Rubin, N., Pearson, D., ... Goyal, A. (2020). Mycosis fungoides: developments in incidence, treatment and survival. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(10), 2288–2294.
- Kempf, W., Kazakov, D. V., Belousova, I. E., Mitteldorf, C., & Kerl, K. (2015). Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(9), 1696–1709.
- Kim, Y. H., Liu, H. L., Mraz-Gernhard, S., Varghese, A., & Hoppe, R. T. (2003). Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Archives of Dermatology*, 139(7), 857–866.
- Latzka, J., & Trautinger, F. (2023). Mycosis fungoides and Sézary syndrome–Review and outlook. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(4), 386–391.
- Lee, H. (2023). Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood Res*, 58(S1), 66–82.
- Miyashiro, D., & Sanches, J. A. (2022). *Characteristics and outcomes of 727 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from a Brazilian cohort*. Wiley Online Library.
- Miyashiro, D., & Sanches, J. A. (2023). Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Frontiers in Oncology*, 13, 1141108.

- Pimpinelli, N., Olsen, E. A., Santucci, M., Vonderheid, E., Haeffner, A. C., Stevens, S., ... Glusac, E. (2005). Defining early mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(6), 1053–1063.
- van Doorn, R., Van Haselen, C. W., van Voorst Vader, P. C., Geerts, M.-L., Heule, F., de Rie, M., ... Willemze, R. (2000). Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Archives of Dermatology*, 136(4), 504–510.
- Whittemore, A. S., Holly, E. A., Lee, I.-M., Abel, E. A., Adams, R. M., Nickloff, B. J., ... Gibney, C. (1989). Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 81(20), 1560–1567.
- Willemze, R., Cerroni, L., Kempf, W., Berti, E., Facchetti, F., Swerdlow, S. H., & Jaffe, E. S. (2019). The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 133(16), 1703–1714.
- Wong, H. K., Mishra, A., Hake, T., & Porcu, P. (2011). Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *British Journal of Haematology*, 155(2), 150–166.
- Yamashita, T., Abbade, L. P. F., Marques, M. E. A., & Marques, S. A. (2012). Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87, 817–830.