



CryOmega®

**çok kullanımlı
disposable
kriocerrahi cihazı**

**Dokudaki
Temas
-89°C**



-89°C ★ **N₂O** ★
★ **YENİ!** ★ **Disposable** ★
★ **Çok** ★
★ **Kullanımlı** ★



Mikozis Fungoidesde Tedavi Yaklaşımları

Doç. Dr. Burhan ENGİN, Dr. Orkhan BAİRAMOV, Uzm. Dr. Zekayi KUTLUBAY, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Mikozis Fungoidesde Tedavi Yaklaşımları

Mikozis fungoides (MF) derinin primer T hücreli lenfomalarının en sık görülen formu olup 3 evreye ayrılır: yama, plak ve tümör evreleri. Lezyonlar genelde sınırlı yama ve plak şeklinde başlar ve yavaş progresyon göstererek sistemik tutulumu kadar ilerleyebilir. Tedavi seçenekleri mikozis fungoidesin klinik evrelemesine bağlıdır. Erken evre mikozis fungoides tedavisi çoğunlukla deriyi hedef alan tedaviler olup; yerel glukokortikoidler, yerel nitrojen mustard, yerel karmustin, total deri elektron ışınlanması, PUVA, dar band UVB, UVA-1'i içermektedir. Ekstrakorporeal fotoforez, interferonlar, retinoidler, denileukin diftitox, histon deasetilaz inhibitörleri ve monoklonal antikorlar gibi sistemik tedaviler genellikle ileri evre olgularda kullanılır. Yeni ve etkili tedavi yöntemleri nedeniyle mikozis fungoides prognozu son birkaç yıldır belirgin iyileşme göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides, evreleme

ABSTRACT

Treatment Options in Mycosis Fungoides

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of primary cutaneous lymphomas which is divided into 3 stages: patch, plaque and tumor. The lesions often begin as limited patches and plaques which can progress to systemic involvement. Treatment options depend upon the clinical staging of MF. The treatment of early-stage MF mostly targets the skin; including topical glucocorticoids, topical nitrogen mustard, topical karmustin, total skin electron-beam radiotherapy, PUVA, narrow band UVB, UVA-1. Systemic treatments such as extracorporeal photopheresis, interferons, retinoids, denileukin diftitox, histone deacetylase inhibitors and monoclonal antibodies are used generally in advanced cases. Due to the new and effective treatment modalities the prognosis of mycosis fungoides has significantly improved over the last several years.

Key Words: Mycosis fungoides, staging

Giriş

Mikozis fungoides derinin primer T-hücreli lenfomaların en sık rastlanılan olup CD4+ hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. Yama, plak ve tümör evreleri görülür. Hastanın yaşam süresi hastalığın klinik evresine göre birkaç aydan yıllar, bazen on yıllara kadar değişir. Mikozis fungoides tedavi yaklaşımında hastalığın evresi, hastanın genel durumu ve yaşı önemlidir. Bu güne kadar farklı tedavi seçenekleri monoterapi veya kombinasyon şeklinde uygulanmış, farklı klinik ve histopatolojik yanıt gözlenmiştir.

Mikozis fungoides tedavisi deriyi hedef alan tedaviler, sistemik tedavi (kemoterapi dışında) ve sistemik kemoterapi şeklinde 3 başlık altında incelenebilir.

Deriyi hedef alan tedaviler; yerel kortikosteroidler, yerel kemoterapi (nitrojen mustard, karmustin), total deri elektron ışınlanması radyoterapisi ve fototerapi (PUVA, dar band UVB, UVA-1) şeklindedir. Kemoterapi dışında sistemik tedavi seçenekleri olarak ekstrakorporeal fotoforez, interferonlar (interferon- α), retinoidler (etretinat, asitretin, beksaroten), denileukin diftitox, histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, depsi-peptid) ve alem-tuzumab kullanılabilir. Sistemik kemoterapide genelde 6 kür olarak CHOP (siklofosamid, hidroksidaunorubisin, onkovin, prednizon) tedavisi uygulanır (1).

Evrelere Göre Tedavi Yaklaşımı

KMikozis fungoideste evreye göre (Tablo 1) tedavi yaklaşımı aşağıdaki gibi ele alınabilir. Erken evrede yerel veya intralezyonel kortikosteroidler, dar band UVB ve eğer bunlar etkili olmazsa PUVA tedavisi uygulanır.

Tablo-1 Mikozis fungoidesin klinik evrelemesi (34)

Evre
T1 Yamalar, plaklar, veya her ikisi birlikte (deri yüzeyinin <% 10)
T2 Yamalar, plaklar, veya her ikisi birlikte (deri yüzeyinin >% 10)
T3 Bir veya daha fazla tümör
T4 Eritroderma
N0 Tutulum yok
N1 Lenf nodları klinik olarak büyümüş, ama histolojik tutulum yok
N2 Lenf nodları klinik olarak palpe edilmiyor, ama histolojik tutulum mevcut
N3 Lenf nodları klinik olarak büyümüş ve histolojik tutulum mevcut
M0 Viseral tutulum yok
M1 Viseral tutulum var
B0 Dolaşan atipik hücreler (Sezary hücreleri) yok
B1 Dolaşan atipik hücreler (Sezary hücreleri) var
Evre grupları
IA T1N0M0
IB T2N0M0
IIA T1-2N1M0
IIB T3N0-1M0
IIIA T4N0M0
IIIB T4N1M0
IVA T1-4N2-3M0
IVB T1-4N0-3M1

Evre 1a-2a (yama/plak) MF tedavisinde PUVA, nitrojen mustard, yerel karmustin, dar band UVB (yalnızca yama varsa), yerel kortikosteroid veya yerel beksaroten (eğer yalnızca sınırlı yama/ince plak varsa), radyoterapi (tek lezyonlarda) ve total deri elektron ışınlanması gibi (generalize kalın plaklarda) tedavi seçenekleri kullanılabilir (1-7).

Evre 2b (tümör) tedavisinde PUVA veya nitrojen mustard+ radyoterapi (eğer birkaç lezyon varsa), total deri elektron ışınlanması; nükslerde PUVA+ İFN-α, PUVA+ asitretin veya oral beksaroten; ikinci basamak tedavi olarak da denileukin diftitox, histon deasetilaz inhibitörleri uygulanabilir. İnatçı tümörlerde radyoterapi uygulanabilir (1, 8-15).

Evre 3 (eritroderma) hastalarda ekstrakorporeal fotoferez (ECP) monoterapi olarak veya etkisizse İFN-α kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Düşük doz klorambusil ve prednizon, düşük doz metotreksat tedavisi de etkili olabilir. Deriyi hedef alan tedavilerden PUVA, nitrojen mustard, radyoterapi; ikinci basamak tedavilerden ise oral beksaroten, denileukin diftitox, histon deasetilaz inhibitörleri etkili bulunmuştur (1, 16-18).

Evre 4 (nodal, viseral tutulum) tedavisinde sistemik kemoterapi, denileukin diftitox, İFN-α, retinoidler, PUVA, nitrojen mustard, allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu gibi tedavi seçenekleri mevcuttur (1, 19, 20).

Deriyi Hedef Alan Tedaviler

Yerel Kortikosteroidler

Genelde erken evre lezyonlarda (yama, ince plak) kullanılsa da bazen geç evre lezyonlarda adjuvan tedavi olarak kullanılır. Kortikosteroidler epidermisteki Langerhans hücre sayısını azaltır ve bu hücrelerin malign T hücrelerince kronik stimülasyonunu engeller. Ayrıca T lenfositlerde apoptozu tetikler. Genelde güçlü yerel kortikosteroidler kullanılır. Yapılan bir çalışmada 79 hasta üzerinde yerel kortikosteroidlerin etkinliğine bakılmış, iyi sonuçlar alınmış ancak yanıtın kısa süreli olduğu görülmüştür (2).

Nitrojen mustard

Erken evre mikozis fungoides tedavisinde çok etkilidir. Nitrojen mustard, enjektabl tozun su veya yağ bazı ile karışımı şeklinde uygulanan bir alkilleyici ajandır. Su bazlı karışım stabil olmayıp, hemen kullanılması gerekmektedir. Yağ bazlı karışım ise stabildir ve birkaç ay kullanılabilir. Deri irritasyonu ve allerjik kontak dermatit yapar, ayrıca gebelerde kullanılması sakıncalıdır. Uzun süreli kullanımda melanom dışı tümör riskini arttırır. Bir çalışmada 64 hasta üzerinde 6 ay süreyle betametazon krem ve %0.02 nitrojen mustard uygulanmış ve %58 klinik tam remisyon gözlenmiştir. Bu hastaların 18'inde şiddetli irritasyon gelişmiştir (3-5).

Karmustin

Erken evre yama ve plak lezyonlarında en fazla 2-4 hafta kullanılır (1). Miyelosupresyon ve telenjiyektazi gibi yan etkileri vardır. Apisarnthanarax ve ark.'ları karmustinin maksimum tolere

edilebilir dozunu değerlendirmek için 21 hastaya intravenöz O6-benzylguanine sonrası yerel karmustin uygulamış ve %76 genel klinik yanıt gözlemiştir (6).

Radyoterapi

Total deri elektron ışınlanması (TSEB) deriyi sınırlı mikozis fungoides olgularında çok etkili olup 8-10 haftalık bir dönemde toplam 36Gy şeklinde uygulanır (1, 7). Nitrojen mustard, kortikosteroid ve PUVA tedavilerinden farklı olarak deriyi daha iyi penetre olur. Eritem, pullanma, geçici saç ve tırnak kaybı, ter bezleri fonksiyonlarında bozukluk gibi yan etkileri mevcut olup hafif seyirlidir. Yapılan bir çalışmada sistemik tutulum olmayan evre T2-T3 hastalarda %60 oranında tam remisyon gözlenmiştir (7).

İmikimod

Toll-like reseptör agonisti olup TNF-α ve İFN-α ekspresyonunu sağlar. Sınırlı sayıda yama ve plak üzerinde klinik ve histolojik iyileşme sağlayabilir. MF tedavisinde kullanımı konusunda elimizde olgu sunumları şeklinde veriler mevcuttur (8).

TG-1042

İFN-γ eksprese eden adenovirüs vektörü (replikasyon defektif) olup lezyon içine uygulandığında Th1 yanıtını tetikler. Plak lezyonlarda %46 etkili olduğu bildirilmiştir. Ateş, injeksiyon yerinde reaksiyonlar ve lenfopeni gibi yan etkileri bellidir (9).

308nm Ekzimer Lazer

Az sayıda lezyonu olan mikozis fungoides hastalarında, dar band UVB'ye tercih edilebilir. Deneyimi sınırlı olup fototerapiye üstünlüğü bilinmiyor (10).

Fotodinamik tedavi

Az sayıda yama ve plaklar için uygun bir tedavi yöntemidir. Fotoduyarandırıcı olarak 5-aminolevülinik asit (ALA) kullanılır. Penetrasyonu yeterli olmadığı için tümörlerde etkili olmayıp eritem, ödem, ağrı ve postinflamatuar pigmentasyon gibi yan etkileri mevcuttur (11).

PUVA

Erken evre hastalarda standart tedavi yöntemi olup bu hastalarda tama yakın remisyon gözlenir. Tümöral ve eritrodermik evredeki hastalarda ise etkinliği tartışmalıdır. Dar band UVB ve geniş band UVB'ye göre daha az irritasyon ve eritem yapar ve daha iyi tolere edilir. Daha az nüks gözlenir. Tedaviye 2-4 seans/hafta şeklinde remisyon sağlanana kadar devam edilir ve malignite riski açısından 200 seans veya kümülatif doz 1200 J/cm² ile sınırlandırılır (1). Bir çalışmada 40 hasta 28 ay boyunca takip edilmiş. Bu hastalara en az 58 seans PUVA tedavisi uygulanmış ve %80-90 klinik yanıt gözlenmiş (12, 13).

Dar band UVB

Erken evre mikozis fungoides tedavisinde kullanılır. İyi tolere edilir ve nüksleme sıklığı PUVA'dan daha fazladır (1). Erken evrede olan 22 hastaya 22-48 seans dar band UVB uygulanmış ve 2 yıl boyunca takip edilmiş. Tedavi sonrasında 18 hastada tam

klinik remisyon, 9 hastada ise tam histopatolojik remisyon gözlenmiştir. Yapılan 4-48 aylık takipte yalnızca 7 hastada nüks gözlenmiştir (14).

UVA-1

Psoralen gerektirmemesi ve fototoksik reaksiyonlarının, karsinojenik etkisinin PUVA'dan daha az sıklıkla rastlanması olumlu yönlerinden olup belirli merkezlerde uygulanır. Yüksek doz UVA-1'in uzun dönem yan etkileri bilinmemekle birlikte dar band UVB'den farklı olarak dermisin tüm katlarına penetre olur. Tedavi başarısı 4 hastada 29-40 seans UVA-1 tedavi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış tam klinik remisyon olarak gözlenmiştir (15).

Sistemik Tedaviler (kemoterapi dışında)

Ekstrakorporeal fotoferez

Ekstrakorporeal fotoferez kanın santrifüj yoluyla ayrıldıktan sonra plazma ve kırmızı kanın anında hastaya geri verildiği, lökositlerden zengin "Buffy Coat"un ise metoksalen ilave edildikten sonra UVA ile temas sonrası tekrar hastaya verildiği bir tedavi yöntemidir. Derinin T hücreli lenfomasının tedavisinde yardımcı olarak 1988 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. En iyi yanıt Sezary sendromunda alınır. Monoterapi şeklinde veya interferon, beksaroten ile kombine edilerek uygulanabilir. Hematom, bulantı, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kateter ilişkili sepsis, disemine mantar, herpes infeksiyonu, yüzeysel tromboflebit gibi yan etkileri mevcuttur. Bir çalışmada %60 klinik tam yanıt alınmıştır (16).

İnterferonlar

En sık kullanılan biyolojik yanıt düzenleyici olan İNF-α ilk tercih edilebilecek sistemik tedavi yöntemlerindedir. Makrofajlar ve dendritik hücreler üzerine immüdüzenleyici etkisi mevcuttur. Antiviral, antiproliferatif etkisi mevcut olup antitümöral etki mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir (1). Doğrudan hücre aracılı sitotoksitesi güçlendirir. Haftada 3 kez 3-9 milyon ünite dozunda deri altına uygulanır. Grip benzeri semptomlar, bulantı, saç kaybı, depresyon, kemik iliği supresyonu gibi yan etkilere yol açabilir (17, 18).

Etretinat

Geç evre ve Sezary sendromu olan hastalarda uygulanır. İn vivo çalışmada bu birlikteliğin keratinositler tarafından antijen ekspresyonunu uyardığı ve Langerhans hücrelerinin sayısını etkilemeksizin dermiste sitotoksik hücre sayısını çoğalttığı saptanmıştır. İnterferon ve PUVA ile kombine daha etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (18).

Asitretin

Monoterapi şeklinde veya İFN ve PUVA ile kombine olarak uygulanabilir. Bir çalışmada 32 hastaya 10-50mg (çoğu hastaya 25mg) günlük doz şeklinde asitretin verilmiş. Bu hastalar ortalama 28 ay takip edilmiş ve genel klinik yanıt %59 olarak gözlenmiştir (19).

Beksaroten

Beksaroten, retinoid X reseptör (RXR) üzerinden etkili olup FDA tarafından derinin T hücreli lenfomasında onaylanan tek retinoiddir. Yerel ve oral kullanılabilir. Hipertrigliseridemi (pankreatit eşlik edebilir), hiperkolesterolemi, hipotiroidizm, başağrısı gibi yan etkileri sık bildirilmiştir (20).

Denileukin diftitox

Denileukin diftitox bir füzyon proteini olup IL-2 ile bağlantılı difteri toksinidir. CD25 eksprese eden malign T hücrelerine etkili olup T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerine yüksek afinite de bağlanır, protein sentezi inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olur (1). 1999 yılında T hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almıştır. Kapiller sızıntı sendromu, ateş, sıvı retansiyonu gibi yan etkileri mevcuttur (21, 22).

Vorinostat

Histon deasetilaz inhibitörü olup 2006'da dirençli deri lenfomasında FDA onayı almıştır. Enzim inhibisyonu ile birçok genin ekspresyonunu baskılayarak hücre proliferasyonu, farklılaşma, migrasyon ve apoptoz üzerine etki eder. Yaklaşık %35 oranında klinik yanıt görülmesine rağmen, tam klinik yanıt çok nadirdir (1). Diyare, halsizlik, bulantı (GIS semptomları), pulmoner emboli, geri dönüşlü trombositopeni, QT intervalinde uzama gibi yan etkileri mevcuttur. İnfeksiyonlarda artış bildirilmemiştir (1). Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği 74 hasta günlük 400mg şeklinde 12 ay takip edilmiş, bunlardan yalnızca 13 hasta tedaviyi tamamlamış ve %29.7 genel klinik yanıt alınmıştır. Bunlardan 61'i evre 2b ve daha yüksek evreli hastalar olmuştur (23, 24).

Romidepsin (Depsipeptid)

Yeni histon deasetilaz inhibitörü olup 2009 yılında FDA tarafından T hücreli lenfoma tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Romidepsin hücre siklusunu bozarak, apoptozu tetikleyerek ve anjiogenezi inhibe ederek etkisini gösterir. Klinik şartlarda 15mg/m² dozlarla, 4 haftalık kürler şeklinde IV uygulanır. Bulantı, kusma, pireksi, trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, anoreksi, infeksiyon, hipomagnezemi, diyare gibi yan etkileri mevcuttur. Bir çalışmada 5 hastaya romidepsin ve lokalize deri elektron ışınlanması tedavi kombinasyonu yapılmış ve bu hastalarda romidepsinin yan etkileri, toksisitesi çok az gözlemlenmiştir. Bu hastalarda hızlı ve uzun süreli iyileşme gözlemlenmiştir (25, 26). Panobinostat (LBH589) ve belinostat (PDX101) diğer histon deasetilaz inhibitörleridir.

Zanolimumab

Monoklonal antikor yapısındaki ajanlar CD4, CD52, CCR4 gibi tümör hücre yüzeyinde bulunan belirteçleri hedef alırlar. Zanolimumab anti CD4 antikorudur olup derinin dirençli ve periferik T hücreli lenfomalarında etkilidir. Faz II çalışmaları devam etmektedir. Bunun dışında romatoid artrit, psoriasis, melanom tedavisinde kullanılabilir (27).

Alemtuzumab

Anti CD52 antikorudur olup B ve T hücreli lenfoma tedavisinde etkilidir ve antikor bağlantılı hücre sitotoksitesi tetikler.

Alemtuzumab haftada 3 kez 30mg IV şeklinde uygulanır. Bulantı, kusma, hipotansiyon, halsizlik, bronkospazm, anemi, nötrojeni, trombositopeni, konjestif kalp yetmezliği, nedeni bilinmeyen ateş, fırsatçı infeksiyonlar gibi (sitomegalovirüs, herpes virüs, mycobacterium pneumonia, aspergilloz) yan etkileri mevcuttur (28, 30). Eritrodermik lenfomada (%69) plak veya tümörlere (%40) göre daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (28-30).

Sistemik kemoterapi

Mikozis fungoidesin lenf nodu, viseral tutulum, veya diğer tedavilere yanıtız progresif tümoral evresinde sistemik kemoterapi yapılabilir (1). Bu tedavi genelde 6 kür CHOP rejimi şeklinde siklofosfamid (750mg/m²), doksorubisin (50mg/m²), vinkristin (maksimum doz 2,0mg), prednizolon (100mg/gün- her kürün ilk 5 günü) dozlarında uygulanır (31). Tek ajan kemoterapi şeklinde gemsitabin, doksorubisin, pralatreksat kullanılabilir. Pralatreksat tedaviye dirençli periferik T hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almıştır. Lenfoma hücrelerinde metotreksata göre 10 kat daha fazla sitotoksiteye neden olduğu belirtilmiştir (32). Faz II çalışmada 30mg/m² dozlarında uygulama sonrasında %25-50 klinik yanıt gözlenmiştir (32). Bunların dışında araştırma aşamasında olan lenalidomid (talidomid analoğu, antiproliferatif, antianjiyogenik etkili), TLR-9 aktive eden oligonükleotid (antitümoral yanıt), proteozom inhibitörleri (lenfomada apoptozu indüklemek), CCR4 antikor (KW-0761) (hücrel sitotoksite) gibi ajanlar da bildirilmiştir (33).

Sonuç

Mikozis fungoides'in tedavi seçiminde hastalığın evresi önemli olmakla beraber hastanın tedavi için uygunluğu da göz önünde bulundurulmalıdır. Yalnızca deri tutulumu olan hastalarda yerel tedavi seçenekleri, lenf nodu ve viseral tutulumu olan hastalarda ise sistemik tedavi uygulanabilir. Sistemik tedavi yerel tedaviyle ve sistemik kemoterapiyle kombine şekilde kullanılır. Tedaviye dirençli geç evre hastalarda palyatif tedavi denenebilir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarda farklı tedavi seçenekleri sonrasında farklı klinik ve histopatolojik yanıt gözlenmiştir. Bazı olgularda erken evrede MF tanısını koymak oldukça zordur. Bunun için, doğru tanı koymak, doğru evreleme ve sınıflandırma yapmak için dikkatli olmak, klinik, histolojik, immünogenetik değerleri birlikte değerlendirmek çok önemlidir.

Kaynaklar

- 1.Willemze R. Cutaneous T- cell lymphoma. Dermatology'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. New York, Elsevier Limited, 2012; 2017-2036.
- 2.Zackheim HS, Kashani-Sabet M, AminS. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998; 134: 949-954.
- 3.de Quatrebarbes J, Estève E, Bagot M ve ark. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. Arch Dermatol 2005; 141: 1117-1120.

4.Lessin SR, Duvic M, Guitart J ve ark. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma: PositiveResults of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel Mechlorethamine, 0.02%, Gel in Mycosis Fungoides. Arch Dermatol 2012; 15: 1-8.

5.Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 416-428.

6.Apisarnthanarax N, Wood GS, Stevens SR ve ark. Phase I clinical trial of O6-benzylguanine and topical carmustine in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides type. Arch Dermatol 2012; 148: 613-620.

7.Navi D, Riaz N, Levin YS ve ark. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. Arch Dermatol 2011; 147: 561-567.

8.Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaques tage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 275-280.

9.Dummer R, Eichmüller S, Gellrich S ve ark. Phase II Clinical Trial of Intratumoral Application of TG1042 (Adenovirus-interferon-γ) in Patients With Advanced Cutaneous T-cell Lymphomas and Multilesional Cutaneous B-cell Lymphomas. Mol Ther 2010; 18: 1244-1247.

10.MeisenheimerJL. Treatment of mycosis fungoides using a 308-nm excimer laser: two case studies. Dermatol Online J 2006 10; 12: 11.

11.Fernández-Guarino M, Jaén P. Photodynamic therapy and plaque phase mycosis fungoides. G Ital Dermatol Venereol 2011; 146: 457-461.

12.Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literaturere view. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 39-50.

13.Sánchez MA, González T, Gaitán MF ve ark. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. Int J Dermatol 2011; 50: 1086-1093.

14.Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, GuillotB. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrow band ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. Dermatology 2009; 218: 1-6.

15.Olek-Hrab K, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A ve ark. Ultraviolet A1 phototherapy for mycosis fungoides. Clin Exp Dermatol 2012. doi: 10.1111/ced.12001.

16. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. Dermatol Ther 2003; 16: 337-346.

17.Nikolaou V, Siakantaris MP, Vassilakopoulos TP ve ark. PUVA plus interferon α2b in the treatment of advanced or refractory to PUVA early stage mycosis fungoides: a case series. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 354-357.

18.Torii H, Kaneko T, Matsuyama T, Nakanishi H, Harada S. Interferon-alpha (INF-alpha) and etretinate in the treatment of mycosis fungoides. J Dermatol 1994; 21: 767-770.

19.Cheeley J, Sahn RE, Delong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 247-254.

20.Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D ve ark. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol 2001; 19: 2456-2471.

21.Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Oncology (Williston Park) 2007; 21: 18-23.

22.Talpur R, Duvic M. Treatment of mycosis fungoides with denileukin diftitox and oral bexarotene. Clin Lymphoma Myeloma 2006; 6: 488-492.

23.Sato A. Vorinostat approved in Japan for treatment of cutaneous T-cell lymphomas: status and prospects. Onco Targets Ther 2012; 5: 67-76.

24.Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM ve ark. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25: 3109-3115.

25.VanderMolen KM, McCulloch W, Pearce CJ, Oberlies NH. Romidepsin (Istodax, NSC 630176, FR901228, FK228, depsipeptide): a natural product recently approved for cutaneous T-cell lymphoma. J Antibiot (Tokyo) 2011; 64: 525-531.

26.Jain S, Zain J. Romidepsin in the treatment of cutaneous T-cell

lymphoma. J Blood Med 2011; 2: 37-47.

27.Mestel DS, Beyer M, Möbs M ve ark. Zanolimumab, a human monoclonal antibody targeting CD4 in the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. Expert Opin Biol Ther 2008; 8: 1929-1939.

28.Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M ve ark. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. Eur J Haematol 2003; 71: 250-256.

29.Gautschi O, Blumenthal N, Streit M ve ark. Successful treatment of chemotherapy refractory Sézary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). Eur J Haematol 2004; 72: 61-63.

30.Weder P, Anliker M, Itin P, Bargetzi M. Familial cutaneous mycosis fungoides: successful treatment with a combination of gemcitabine and alemtuzumab. Dermatology 2004; 208: 281-283.

31.Wang L, Xia ZJ, Huang HQ, Lu Y, Zhang YJ. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in the treatment of stage IE/ IIE extranodal natural killer/ T cell lymphoma, nasal type: 13-year follow-up in 135 patients. Int J Hematol 2012; 96: 617-623.

32.Foss F, Horwitz SM, Coiffier B ve ark. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012; 12: 238-243.

33.Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood 2009 12; 114: 4337-4353.

34.Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. N Engl J Med 2004; 350: 1978-1988.