

Kutanöz T Hücreli Lenfoma Tedavisinde Yenilikler

Innovative Treatment of Cutaneous T Cell Lymphoma: Review

Emel ÖZTÜRK DURMAZ,^a
Sedef ŞAHİN^a

^aDermatoloji AD,
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Emel ÖZTÜRK DURMAZ
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
emelerkek@hotmail.com

ÖZET Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL)'lar, klonal matür T hücrelerinin deriye infiltrasyonu ile seyreden heterojen bir non-Hodgkin lenfoma grubudur. En sık görülen alt tipleri mikozis fungoides ve Sézary sendromudur. KTHL için birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Klasik olarak erken evrelerde topikal steroidler, topikal nitrojen mustard, topikal karmustin, fototerapi (PUVA, banyo PUVA, geniş bant veya dar bant UVB) kullanılırken, ileri evrelerde oral retinoidler, total vücut elektron demet tedavisi, interferon- α , ekstrakorporeal fotoferez, konvansiyonel radyoterapi, kemoterapi ve bu yöntemlerin çeşitli kombinasyonları denenenmektedir. Hastalığın hâlen kökten tedavisi yoktur ve hastaların bir kısmı mevcut tedavilere dirençlidir. Mevcut tedavi yöntemlerinin çoğu için randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenlerle yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar için en ideali basamaklı yaklaşımı benimsemiş interdisipliner (dermatoloji, onkoloji, patoloji, radyasyon onkolojisi ve hematoloji) merkezlerin bulunmasıdır. Son yıllarda KTHL tedavisi konusunda yapılan araştırmaların sayısı artmış ve yeni ajanlar Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından KTHL tedavisi için onay almaya başlamıştır. Bir grup yeni ajan için ise faz III çalışmalar hâlen devam etmektedir. Yeni ajanların ortak yönünün immün sistemi baskılamaktan ziyade güçlendirmeleri olduğu söylenebilir. Özellikle ileri evre KTHL hastalarının bu yeni ajanların kullanıldığı çalışmalara katılmak üzere cesaretlendirilmesi önerilmektedir. Bu makalede, KTHL'de kullanılan güncel ve deneysel tedavi seçeneklerinin etki mekanizmaları, etkinlik ve güvenilirlik profilleri gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikozis fungoides; lenfoma, non-Hodgkin; lenfoma, T-hücreli, kutanöz; lenfoma, T-hücreli, periferik; Sezary sendromu

ABSTRACT Cutaneous T cell lymphoma (CTCL) encompasses a heterogenous group of non-Hodgkin lymphomas characterized by cutaneous infiltration of clonal mature T lymphocytes. The most common variants are mycosis fungoides and Sézary syndrome. A vast amount of treatment options are available for CTCL. Classically topical steroids, topical nitrogen mustard, topical carmustine, phototherapy (PUVA, bath-PUVA, wide-band and narrow-band UVB) are employed in the earlier stages, whereas oral retinoids, total body electron beam therapy, interferon- α , extracorporeal photopheresis, conventional radiotherapy, chemotherapy and a combination of these regimens are reserved for later stages. However, there is no curative therapy and some patients are refractory to the current list of therapeutics. In addition, randomized, double-blind, placebo-controlled studies are still lacking for most of the current modalities. Therefore, development of new therapeutic regimens for CTCL is a prerequisite. The most ideal approach for patients with CTCL is the foundation of outpatient CTCL centers based on interdisciplinary collaboration (dermatology, oncology, pathology, radiation oncology and hematology) and a step-wise algorithmic therapeutic scheme. The last decades have witnessed an increasing number of publications on CTCL therapy and several new agents have received Food & Drug Administration (FDA) approval for CTCL therapy. For some of these new agents, phase III studies are still ongoing. The efficacy mechanism common to these new agents is augmentation of the immune response, as compared with the immune suppression effect exerted by some of the older agents. It is recommended that patients with late stage CTCL be encouraged to take part in studies where these new agents are being tested. This manuscript provides updated information on novel and experimental treatment modalities in CTCL, focusing on their mechanism of action, efficacy and safety profiles.

Key Words: Mycosis fungoides; lymphoma, non-Hodgkin; lymphoma, T-cell, cutaneous; lymphoma, T-cell, peripheral; Sezary syndrome

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) için çok sayıda tedavi alternatifi sayılabilmekle birlikte, günümüzde kökten iyileştirici bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.¹⁻³ Mikozis fungoides (MF) ve Sézary sendromu (SS) tedavisinde kullanılan çoğu ajan veya yöntem için randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalar da hâlen eksiktir.^{4,5}

Mikozis fungoides tedavisi, genel olarak deriye yönelik tedaviler ve sistemik tedaviler olmak üzere 2 geniş kategoride incelenebilir.² Erken evre hastalıkta deriye yönelik konservatif tedaviler uygun ve yeterliyken, ileri evre hastalıkta sistemik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.²⁻⁶ Tedavide en önemli hedefler hastanın immün yanıtının ve hayat kalitesinin korunması, uzun süreli remisyon ve sağkalım sağlanmasıdır.^{2,4,7,8} İmmünite MF patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalığın ileri evrelerinde immün yanıtı güçlendirici tedaviler, deneysel dahi olsalar, öncelikle tercih edilmeli ve immün baskılanma yaratan kemoterapi gibi yöntemlerden daha önce kullanılmalıdır.^{3,5}

Son yıllarda KTHL tedavisi konusunda araştırmaların sayısı artmış ve yeni ajanlar Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından KTHL tedavisi için onay almaya başlamıştır.² Genel olarak bu yeni ajanların en temel ortak yönlerinin immün yanıtı güçlendirmek olduğu söylenebilir. Daha etkili ve kesin tedaviler bulunana dek konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda bu yeni ajanların kullanılması önerilmektedir. Dirençli, nüks eden, standart tedaviye yanıtız, eritrodermik veya SS'li KTHL hastaları bu yeni ajanların denendiği kontrollü klinik çalışmalara katılmak üzere cesaretlendirilmelidir.^{4,9}

Bu makalede, MF ve SS tedavisindeki güncel ve deneysel tedavi seçenekleri gözden geçirilmektedir. Konusu geçen ajanların çoğu henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Yurt dışında piyasada bulunanlar hasta tarafından şahsi olarak veya Sağlık Bakanlığı kanalı ile resmi yollardan temin edilebilmektedir. Bir kısım ajan ise henüz deneme aşamasındadır ve faz II-III çalışmaları devam etmektedir. Bu ajanların temini ise henüz mümkün değildir ve bu makalede yalnızca bilgilendirme amaçlı olarak yer almaktadırlar.

DERİYE YÖNELİK TEDAVİLER

FOTODİNAMİK TEDAVİ

Foto dinamik tedavi (FDT), bir fotoduyarlandırıcı ajanın ışık veya lazer kaynağı ile aktive edilmesi prensibine dayanır.⁹⁻¹¹ Fotoduyarlandırıcı olarak %20 aminolevulinik asit (ALA: Levulan®) veya %20 metil aminolevulinat (MAL: Metvix® krem) kullanılabilir.^{12,13}

Fotoduyarlandırıcı ajan temel olarak malign hücrelerce alınır ve fotoaktivasyonu singlet oksijen ve reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin üretimi ile sitotoksositeye neden olur.^{10,11,14} T ve B lösemi/lenfoma hücrelerinin normal T ve B hücrelerine göre ALA ile yapılan FDT'ye hassas olduğu gösterilmiştir.^{13,15,16} Deri lenfomalarında malign T hücreler ALA'yı içeri alarak fotoaktif olmakta ve hücre içinde ROS üretimi ile apoptozise uğratılabilmektedir.⁹

Bu dayanak ile şu ana dek 30 evre IA-IIIB MF hastasında FDT kullanılmış ve etkili, iyi tolere edilen bir tedavi olduğu gözlenmiştir.^{2,9-13,15-17} Yapılan çalışmalarda 6 ay-1 yıl içinde 1-5 seans sonrası tam yanıt (CR) oranı %50-100, parsiyel yanıt (PR) oranı %20 ve toplam yanıt (OR) oranı %70-100 olarak bildirilmiştir.^{9,12,13,15} %38-50 oranında nüks olabilmekle birlikte, 1-2 yıl süren remisyonlar sağlanabilmektedir.^{9,13,16} FDT daha çok tek lezyonlu veya az lezyonlu MF'de etkilidir.^{2,10,15,16} Gizli bölge hastalığında da kullanımı önerilmektedir.^{2,10,16} Dirençli MF'de de etkili olabilmektedir.^{2,9,10,16} Yama-plak lezyonlarında tümörlerden daha etkilidir.^{2,17} Follikülotropik MF'de ise etkili değildir.¹⁶

FDT uygulama açısından basit bir teknik olup yan etkileri eritem, ödem, ağrı, vezikülasyon ve yanıklıdır.¹⁵⁻¹⁷ Generalize fotoduyarlılığa neden olmaktadır. Uzun dönemde nadir olarak hipo ve hiperpigmentasyon, skar oluşumu ve alopesi görülebilmektedir.^{16,17}

FDT'nin MF tedavisindeki en önemli dezavantajları kesinleştirilmiş tedavi protokollerinin bulunmaması; inkübasyon zamanı, doz, seans sayısı, tedavi aralıkları gibi konuların belirsiz olmasıdır.^{10,12,15} Fotoduyarlandırıcı çeşitleri, bekleme süresi (3-6 saat), ışık kaynakları ve kullanılan doz

literatürde çeşitlilik göstermektedir.^{9,12} Ayrıca FDT, her merkezde bulunabilen veya kolay ulaşılabilen bir tedavi yöntemi değildir.⁹

TOPIKAL REKSİNOİDLER

Beksaroten jel (Targretin®) topikal olarak %1'lik jel formülasyonunda mevcuttur ve Haziran 2000'de FDA tarafından erken evre MF'de kullanımı onaylanmıştır.^{4,18-20}

Günde 2-4 kez lezyonel deri üzerine, en az 6-12 ay kullanımı önerilmektedir.¹⁹ Uygulama sıklığı ve konsantrasyonu arttıkça klinik etkisi de artmaktadır.²¹

Yapılan çalışmalarda MF'de beksaroten jelin CR oranı %8-21, PR oranı %42, OR oranı ise %44-76 şeklinde bildirilmiştir.^{4,18,21-24} Ortanca yanıt süresi 2 yıldır.^{24,25} Özellikle sınırlı sayıda yama ve plağı olan, evre IA-IIA MF hastalarında, alopesi musinoza veya lenfomatoid papülozis hastalarında etkilidir.^{5,21} El-ayak MF'sinde de kullanılabilir.²³

Beksaroten jel yama-plak lezyonlarında topikal steroidlerle ve tümöral lezyonlarda intralezyonel interferon-alfa (IFN- α) ile kombine edilebilmektedir.²¹

En önemli yan etkisi olguların %70'inde görülen deri irritasyonu, kaşıntı ve ağrıdır.^{4,22,26} Bu nedenle yalnızca lezyonel deriye temas ettirilmesi ve normal deri üzerine kullanımından kaçınılması ya da normal derinin vazelin ile korunması gerekmektedir.¹⁹ İritasyon durumunda ise uygulama sıklığının azaltılması, topikal steroidlerin eklenmesi veya kullanımına ara verilmesi önerilmektedir.^{21,22} Gebelikte beksaroten jel kullanımı kontrendikedir.¹⁹

TOPIKAL RETİNOİDLER

Tazaroten (Tazorac®) RAR-selektif sentetik retinoidlerden biridir.²¹

%0,1 formülasyonda tazaroten jelin evre IA-IB MF hastalarında 6 aylık kullanımla CR oranının %35, OR oranının ise %58 olduğu bildirilmiştir.²¹ Bu oranlar topikal beksaroten ile benzeşmektedir.^{21,24}

En önemli yan etkisi olguların %84'ünde görülen yerel irritasyondur.²¹

TOPIKAL İMİKİMOD (ALDARA®)

İmidazokinolin türevidir bir TLR7/8 agonisti olan imikimod, potent antiviral ve antitümöral immün modülatör özellikler barındırmakta ve bazı sınırlı evre IA-IIA MF hastalarında etki gösterebilmektedir.^{4,6,27}

İmikimod TLR7/8 aktivasyonu yolu ile IFN- α , IFN- γ ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) üretimini artırmakta ve malign T hücrelerinde apoptozise neden olmaktadır.^{6,27}

MF tedavisinde imikimod %5 krem günlük olarak veya haftada 3 gün, en az 12 hafta boyunca kullanılmaktadır.²⁸

Olgu raporlarında ve olgu serilerinde şu ana dek 20 MF hastasında imikimod kullanılmıştır.^{9,29} Yapılan çalışmalarda CR oranının %50-75, PR oranının %16-25, OR oranının ise %66-100 olduğu bildirilmiştir.^{27,28} İmikimod özellikle tek (penis, kalça) veya az lezyonlu MF'de ve gizli bölge hastalığında (genital, aksilla) etkilidir.^{3,9,27} Dirençli MF'de de etkili olabilmektedir. Standart tedavilere yanıtız MF hastalarında ve CD30+ büyük hücreli anaplastik lenfomada etkinliği gösterilmiştir.^{9,27}

İmikimod ve IFN- α arasında sinerji bulunması nedeniyle her iki ajanla kombine tedavi önerilmektedir.^{9,27}

Topikal imikimod eritem, vezikülasyon, erozyon ve kaşıntı gibi yan etkilere yol açabilmekte ve tedaviye ara verilmesini gerektirebilmektedir.⁹ Pahalı olması ve toksisitesi nedeniyle lezyonları yaygın olan MF hastalarında kullanımı problem yaratmaktadır.⁴

MONOKROMATİK EKZİMER LAZER

"Xenon-chloride" lazeri UV 308 nm (UVB) dalga boyunda monokromatik ışın verir. Hâlen psöriyazis ve vitiligo için FDA onayı bulunmaktadır.⁹

MF'de monokromatik ekzimer lazer (MEL)'in etkinliğine dair yayınlar bulunmaktadır.⁹ Olgu serilerinde CR oranı %80-100, PR oranı %14-20 ve OR oranı %100 olarak bildirilmiştir.^{9,16} MEL özellikle tek lezyonu olan veya fototerapi alamayan MF hastalarında ve gizli bölge hastalığında etkilidir.⁹ Saçlı deri gibi zor bölgelerde yerel fototerapi veya radyoterapiden önce denenebilir.^{16,30}

En önemli yan etkisi yerel fototoksisitedir.⁹ Maliyeti ve ulaşılabilirlik zorluğu kullanımını kısıtlamaktadır.³⁰

SİSTEMİK TEDAVİLER

ORAL REKSİNOİDLER

Oral beksaroten (Targretin®), retinoid X reseptörü için yüksek afinite gösteren, yeni nesil sentetik retinoid türevidir.⁴ 1999'da FDA tarafından en az 1 sistemik tedaviye dirençli MF'de kullanılmak üzere onaylanmıştır.^{4,31}

Beksaroten malign T hücre apoptozisini sağlar, malign T hücre proliferasyonunu inhibe eder ve Th2 sitokin üretimini baskılar.^{3,6,32-34}

MF'de monoterapi olarak oral 300 mg/m²/günlük dozda en az 6 ay-2 yıl boyunca kullanılmaktadır.^{20,31} Evre IA-IIIB MF hastalarında PUVA kombinasyonu ile günlük 150-300 mg gibi nispeten düşük dozlarda kullanılabilir.⁴ Beksarotenin etkisi doz bağımlıdır, ancak doz ayarlamaları yapmak mümkündür. Yüksek doz alan ve yan etki gösteren hastalarda doz azaltılabilirken, yanıtızsız, yanıt kaybı olan veya hastalığı ilerleme gösteren hastalarda doz artırımı yapılabilir. İdeal olarak tedaviye yarı dozda başlanmalı ve doz zamanla artırılmalıdır.³¹

Yapılan çalışmalarda, beksaroten monoterapisinin MF'de CR oranının %10-29, PR oranının %57, OR oranının %20-67 olduğu bildirilmiştir.^{4,31,32,35} Remisyon süresi ortanca 8 aydır.³² Kemoterapiye dirençli MF hastalarında dahi 2-4 ayda kontrol sağlayabilmektedir.⁵ Beksarotenin MF'de idame tedavisi olarak kullanılabilirliğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır.³⁶

Beksaroten, genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir.⁵ Yüksek doz tedavi alan hastalarda %79 oranında hipertrigliseridemi ve %48 oranında hiperkolesterolemi görülebileceğinden kan lipidleri; %40 oranında santral hipotiroidi geliştirebileceğinden ise serum tiroksin seviyeleri izlenmelidir.^{4,24} Yan etkiler de doza bağımlıdır; doz azaltımı ile azalır ve tedavinin kesilmesi ile düzelirler.^{31,32,35} Hiperlipidemini direkt beksaroten etkisinden ziyade hipotiroidiye ikincil olduğu düşünülmektedir.^{24,31}

Tüm beksaroten alacak hastalarda diyet, sağlıklı beslenme ve spor önerilmelidir.³¹ Pankreatit riskini en aza indirmek için lipid seviyeleri tedavi öncesinde ve tedavi sırasında haftalık olarak kontrol edilmelidir. Hiperlipidemini engellenmesi veya tedavisi için antilipidemik ajanlar olan yüksek doz omega-3, fenofibrat, atorvastatin veya nikotinik asit kullanılabilir.^{8,21,24,31} Hipotiroidi santaldir, yani hipofiz bezinde TSH mRNA sentezinin inhibisyonuna bağlıdır ve tanısı serbest T4 değerlendirilmesi ile konur.^{20,31} Hipotiroidi tedavisi için tiroid hormon replasmanı yeterlidir.^{21,31,35} Beksarotenin diğer yan etkileri arasında deri döküntüsü, baş ağrısı, yorgunluk, lökopeni, nötropeni, anemi sayılabilir.^{5,21,24,31,37} Beksaroten tedavisi alan hastalarda sistemik yayılım ve ektrakutanöz lenfoma gelişimini bildiren yayınlar bulunmaktadır.³⁸

Beksaroten PUVA, IFN- α , denileukin diftitoks, ektrakorporeal fotoferez tedavileri ile kombine olarak da kullanılabilir.^{5,16,21,24,34,35,37,39-41} Kombinasyon tedavilerinin CR oranı %20-62, PR oranı %60, OR oranı %57-80 olarak bildirilmiştir.^{16,21,24,35,37} Etkiyi artırmak ve yan etkileri azaltmak için beksarotenin PPAR- γ , vitamin D, liorazol, flukonazol, ketokonazol ve lipozom kombinasyonu çalışmaları da sürdürülmektedir.^{21,33}

DENİLÖKİN DİFTİTOKS

(IL-2 FÜZYON TOKSİNİ: DAB₃₈₉ IL-2; ONTAK®)

IL-2R taşıyan aktive T hücrelerine etkiyen rekombinan şimerik füzyon toksinidir.^{3,4} Halen Avrupa'da bulunmamaktadır.²⁰ Orijinal olarak IL-2R (CD25) (+) malign T hücre hastalıkları için üretilmiş ve 1999'da dirençli ve nüks eden CD25 (+) KTHL'lerde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.⁴

Denilökin diftitoks (DD), difteri toksininin hücre membranını geçen ve enzimatik olarak aktif A kısmı ile interlökin-2 (IL-2)'nin füzyonu ile oluşturulmuştur. Özgül olarak aktif T hücrelerinin IL-2R'ünün α kısmına yüksek afinite ile bağlanır.^{4,39} Reseptörle-ilişkili endositoz ile T hücresi içine alınır.⁴ Hücre içinde asidifikasyon ile difteri toksininin enzimatik parçası ana molekülünden ayrılır, sitoplazma içinde uzatma faktörü 2'nin (elongation

factor 2) ADP ribozilasyonunu, mRNA sentezini ve protein sentezini inhibe eder, apoptozise ve T hücre ölümüne neden olur.^{4,8} Başka bir etki mekanizması ise CD25 (+) Treg hücrelerini azaltmasıdır.³

MF'de intravenöz (iv) yolla 1 saatte gidecek şekilde, 3 haftalık aralarla 5 gün üst üste, 9-18 mg/kg dozda, 6-8 kür şeklinde kullanılmaktadır.^{4,5,8,20,41}

İmmünohistokimyasal çalışmalara göre KTHL olgularının %50'si CD25 ekspresyon etmektedir.⁸ Hastanın lezyonlarının CD25 ekspresyonu göstermesi DD ile tedavi şansını artırmaktadır. Ancak CD25 (-) hastalarda dahi etkisi gözlenebilmektedir.^{5,26,39}

MF'de genellikle oral beksaroten ve histon deasetilaz inhibitörleri (HDACI) denendikten sonra DD tedavisine geçilmektedir.⁵ Yapılan çalışmalara göre DD'nin MF'deki CR oranı %10-13, PR oranı %20-26, OR oranı ise %30-49 civarındadır.^{3,5,8,16,30,42,43} Kaşıntıyı da hastaların %68'inde azaltmaktadır.⁸

DD'nin yan etkileri arasında infüzyona bağlı hipersensitivite reaksiyonları, %85 sıklıkta görülen ve ateş-titreme, asteni, bulantı-kusma, artralji, miyalji gibi belirtilerle seyreden grip-benzeri reaksiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, bronşit, selülit, sepsis, enfeksiyonlar, hipotansiyon, yorgunluk, diyare, anoreksi, miyalji, lenfopeni, yüz ödemi, periferik ödem, transaminazlarda hafif ve geçici yükselme, hipoalbuminemi, kaşıntı, deri döküntüsü, arteryel ve venöz tromboz, sıvı retansiyonu, tiroidit, tirotoksikozis ve hipotiroidi, görme keskinliğinde kayıp, retinopati, rabdomiyolizis ve %25 sıklıkta görülen ve hipoalbuminemi, hipotansiyon ve ödem ile seyreden vasküler kaçış sendromu sayılabilir.^{3,4,8,16,43,44} Bu yan etkiler ilk 2 siklusta belirginken, daha sonraki sikluslarda gerilemektedir.⁴³ Asetaminofen (650 mg), difenhidramin (25-50 mg), steroid (deksametazon 4 mg) premedikasyonu ve serum fizyolojik infüzyonu yan etkileri azaltmaktadır.^{4,8,16,39} Vasküler kaçış sendromunda ise yavaş hidrasyon ve diüretikler önerilmektedir.^{8,43} Hastalar difteri toksinine, IL-2'ye ya da DD'nin kendisine yönelik antikor oluşumu gösterebilmektedir, ancak bunun antitümöröl etkiyi azaltmadığı bildirilmiştir.⁸

DD beksaroten, allitretinoin, histon deasetilaz inhibitörleri (HDACI), steroidler, IFN- α ve PUVA ile kombine edilebilmektedir.^{5,8,16,39,41} Retinoid X reseptöre spesifik retinoidler (beksaroten ve allitretinoin), HDACI ve steroidler yüksek afiniteli IL-2R ekspresyonunu artırarak DD tedavisinde yanıtı iyileştirmektedir.^{4,8,16,39} Yapılan çalışmalarda DD-beksaroten kombinasyonunun CR oranının %25, PR oranının %25 ve OR oranının %67-75 olduğu bildirilmiştir.^{8,21} Bazı yayınlarda önce beksaroten ile IL-2R ekspresyonunun artırılması ve ardından DD tedavisine başlanması önerilmektedir.⁴¹

HİSTON DEASETİLİZ İNHİBİTÖRLERİ

MF'de en yakın zamanlı tedavi modellerinden biri HDACI'dır. Bu ajanlar histonların asetilasyonunu artırarak tümör baskılayıcı olan veya hücre siklusunu düzenleyen genlerin ekspresyonunu artırır.¹

Histon asil transferaz (HAT)'lar ile HDAC kromatin yapı ve organizasyonunu değiştirme ve gen ekspresyonunu etkileme açısından birbirine zıt fonksiyonları vardır. HAT'ler, kromatin yapısını açarak DNA regülatör proteinlerin erişimini ve transkripsiyonu artırırken, HDAC'ler kromozal konfigürasyonu kapatır ve transkripsiyonel baskılanmaya yol açarlar.^{42,45} HDACI tarafından HDAC inhibisyonu hücre diferensiyasyonunu artıran, hücre siklusunu ve bölünmesini inhibe eden ve hücre apoptozisini tetikleyen bir kromozomal açılmayı sağlar.^{42,46} HDACI'lar ayrıca mikrotübül fonksiyonunu inhibe edebilir, antianjiyogenik ve immün modülatör etki gösterebilirler.^{23,45,47}

Gen ekspresyonundaki epigenetik değişiklikler kanser oluşumunda önemli rol oynamaktadır.⁴² Hematolojik ve epitelyal kökenli bazı kanserlerde hipoasetilasyon söz konusudur ki bu hücre diferensiyasyonunu, hücre siklus kontrolünü, apoptozisi ve tümör supresyonunu kontrol eden genlerin ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu hastalıklarda HDACI'lar tedavide etkili olabilmektedir.⁴⁵ KTHL de bu hastalıklar arasında yer almaktadır.⁵

Vorinostat

(Suberoylanilidi hidroksamik asit: SAHA; Zolinza®)

MF'de etkili olduğu gösterilmiş bir hidroksamik asit türevi HDACI ajandır ve 2006'da FDA tarafın-

dan ilerleyici, kronik, nüks eden ve en az 2 sistemik tedaviye dirençli MF'de kullanılmak üzere onaylanmıştır.^{2,4,42,47,48} HDACI'lar arasında MF'de ilk FDA onaylı ürün vorinostat'tır.^{5,23}

Vorinostat sınıf I, II ve IV HDAC'ye bağlanarak enzim aktivitesini baskılayan pan-HDAC inhibitörüdür.^{3,23,42} Nispi olarak tümöral hücrelere spesifik bir ajandır.⁴⁵

KTHL'de oral yolla günlük 400 mg tek doz halinde kullanılmaktadır; ancak toksisite durumunda doz 300 mg/gün veya 300 mg haftada 5 gün şeklinde azaltılabilmektedir.⁴⁵

Yapılan çalışmalarda PR oranı % 38, OR oranı %30-31 olarak bildirilmiştir.^{30,42,45,48} Klinik olarak yanıtızsız olsalar dahi vorinostatın kaşıntıyı hastaların %32-58'inde azalttığı bildirilmektedir.^{5,30,45}

Vorinostatın hâlen diğer tedavi modelleri olan DB-UVB, beksaroten, IFN- α , IFN- γ , ekstrakorporal fotoferez, kemoterapi, radyoterapi ile kombinasyonu üzerine çalışmalar yapılmaktadır.^{2,5,23}

Vorinostat genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir.⁵ En sık yan etkileri diyare, yorgunluk, bulantı-kusmadır; diğer yan etkiler arasında ise uyku hali, anoreksi, pulmoner emboli, miyelosupresyon (trombositopeni, anemi), böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin artışı), tat bozuklukları, QT uzaması, proteinüri, derin ven trombozu, miyokard enfarktüsü, gastrointestinal kanama, sekonder kutanöz skuamöz hücreli karsinom, ekfoliyatif dermatit, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperürisemi, hiper ve hipoglisemi, hipokalemi, hiponatremi, hiperkalemi ve hipofosfatemi yer almaktadır.^{30,42,45,47} Hematolojik yan etkileri KTHL'li hastalarda daha sık görülmektedir.²³ Vorinostat diğer HDACI'larla kombine edilmemeli, warfarin veya valproik asit kullanan hastalarda mümkünse kullanılmamalıdır. Aritmi öyküsü olan veya antiaritmik alan hastalarda tedavi öncesi EKG görülmelidir.⁴⁵ Hayvanlarda teratojendir ve FDA kategori D olarak sınıflanmaktadır.^{45,47}

Romidepsin (Depsipeptid; FK 228; Istodax®)

Chromobacterium violaceum'dan elde edilen bisiklik pentapeptid başka bir HDACI'dır.^{3,23,42,49} Kasım 2009'da FDA tarafından en az 1 sistemik te-

daviye yanıtızsız MF hastalarında kullanılmak üzere onaylanmıştır.^{2,9,50}

Romidepsin sınıf I, II, IV ve VI HDAC inhibitörüdür.²

KTHL'de vorinostatın aksine iv yolla, 28 günlük siklusun 1, 8 ve 15. günlerinde 14 mg/m² dozda kullanılmaktadır.³⁰

Yapılan çalışmalara göre KTHL'de CR oranı %6-11, PR oranı %25-29, OR oranı %34-42 civarındadır.^{2,14,16,23,42,46,49,50} Romidepsine yanıt veren hastalarda kaşıntı %48 oranında azalmaktadır.^{9,16}

Romidepsinin hâlen KTHL'de, özellikle total vücut elektron demet tedavisi ile kombinasyon çalışmaları sürdürülmektedir.^{2,46}

Yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, yorgunluk, asteni, anoreksi, bulantı-kusma, diyare, tat değişiklikleri, miyelosupresyon (trombositopeni, granülositopeni, lenfopeni, anemi), EKG değişiklikleri (QT uzaması) ve *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu yer almaktadır.^{2,9,14,16,23,30,46,49,50} EKG değişikliklerinin belirgin ancak önemsiz olduğu bildirilmektedir.^{6,14}

Panobinostat (LBH-589®)

Vorinostata benzeyen, ancak yarı ömrü daha uzun olan bir pan-HDACI'dır.²³

Hem oral, hem de iv olarak kullanılabilir.⁵¹ Oral olarak haftanın 1, 3 ve 5. günlerinde 20 mg dozda verilmektedir.³⁰

KTHL'de faz II çalışmaları devam etmektedir. Şu ana dek CR oranı %20, OR oranı ise %60 olarak bildirilmiştir.^{23,51}

Yan etkileri arasında diyare, trombositopeni, nötropeni, kaşıntı, hipofosfatemi ve yorgunluk yer almaktadır.^{3,30} En önemli toksisitesi QT uzamasıdır.³

Bellinostat (PXD-101; CuraGen®)

Düşük molekül ağırlıklı bir sülfonamid-hidroksamid türevi HDACI'dır.²³

iv kullanımda MF'de etkisi olduğu gözlenmiştir.²³ KTHL'de iv yolla, 21 günlük siklusun 1-5. günlerinde 1000 mg/m² dozda kullanılmaktadır.³⁰

Hâlen faz II çalışmaları devam etmektedir. Şu ana dek OR oranı %30 şeklinde bildirilmiştir.³⁰

En önemli yan etkileri, yorgunluk, bulantı-kusma, baş ağrısı, diyare, konstipasyon, dispne ve flebittir.²³

ALEMTUZUMAB

(ANTI-CD52 mAb: CAMPATH-1H; CAMPATH®)

İleri evre veya dirençli MF ve özellikle SS'de kullanılan humanize IgG1k tipi anti-CD52 monoklonal antikordur.^{2,4,52,53}

CD52 çoğu T ve B hücresi, monosit, antijen sunucu hücre ve NK hücrelerin membranı üzerinde bulunan bir pan-lenfosit antijendir.^{41,52-54} CD52'ye yönelik bir monoklonal antikor olan alemtuzumabın KTHL'deki etki mekanizması malign T hücre apoptozisi, antikor-bağımlı hücrel sitotoksiste veya kompleman ile ilişkili hücre lizisi olabilir.^{41,53,54}

Alemtuzumab bir başlangıç doz ayarlama fazından sonra genellikle haftada 3 kez iv 30 mg dozda, 12 haftaya dek kullanılmaktadır.^{20,30} Yan etkilerin azaltılması için düşük dozda ve subkütan kullanımı da önerilmektedir.¹⁶ Düşük doz şemasında subkütan olarak 3 mg dozda 1. gün verilmekte, sonra günde 10 mg subkütan olarak devam edilmektedir.²

Yapılan çalışmalarda CR, PR ve OR hızları sırasıyla %0-32, %23 ve %37-55 olarak bildirilmiştir.^{3,52-54} Eritrodermi üzerindeki etkisinin plak ve tümörlerden daha fazla olduğu saptanmıştır ki eritrodermik hastalarda OR oranı %84'lere ulaşmaktadır.^{30,54} Kaşıntı üzerinde de etkilidir.⁵⁴ Ancak alemtuzumabın remisyon süresi kısa sürelidir ve uzun süreli remisyonlar yalnızca yanıt veren hastaların yarısında görülmektedir.^{5,54}

Hâlen KTHL'de alemtuzumabın diğer ajanlarla kombinasyon çalışmaları sürdürülmektedir.⁵

Yan etkileri arasında infüzyon reaksiyonları, grip-benzeri belirtiler, ateş-titre, bulantı-kusma, döküntü, kramplar, nötropeni, lenfopeni, fırsatçı enfeksiyonlar [sitomegalovirüs (CMV) ve diğer herpesvirüslerin aktivasyonu, aspergillozis, pnömosistitis, tüberkülozis], vasküler kaçak sendromu ve kardiyak toksiste (kardiyak yetmezlik, aritmi, atrial fibrilasyon) sayılabilir.^{4,52,54} Alemtuzumab

alan hastalarda antimikrobiyal (TMP-SMZ) ve CMV için antiviral (asiklovir, gansiklovir) profilaksi gereklidir.⁵ Yan etkiler bazı olgularda ölümlü sonuçlanabilmekte, bazı olgularda ise alemtuzumabın kesilmesi sonrası düzelme göstermektedir. Alemtuzumaba bağlı kardiyak yan etkiler, TNF- α , IFN- α ve IL-6 artışı ile seyreden sitokin salınım sendromuna bağlanmaktadır.⁵²

ANTI-CD4 mAb

İleri evre veya dirençli MF/SS'de kullanılan bir monoklonal antikordur.⁴ Şimerik ve saf insan formlarında üretilebilmektedir.⁵⁵ **Zanolimumab® (HuMax-CD4)** saf insan anti-CD4 IgG1 tipi monoklonal antikordur.^{5,56}

Anti-CD4 monoklonal antikorlar CD4-MHC II etkileşimini engelleyerek T hücre aktivasyonunu bloke etmektedir. Aynı zamanda antikor bağımlı hücrel sitotoksiste ile T hücre azalmasına da yol açmaktadır.^{16,56}

Zanolimumab MF'de tek ajan olarak yüksek dozda (haftalık iv 560-980 mg) kullanılmaktadır.^{5,16}

Yapılan çalışmalarda bu tedavinin CR oranı %25, PR oranı %62, OR oranı ise %50-56 olarak bildirilmiştir.^{5,16,25,55}

Zanolimumab için faz III çalışmalar devam etmekte ve kombinasyon çalışmaları planlanmaktadır.^{5,16}

Anti-CD4 mAb tedavisi kısa dönemde güvenilir bir tedavidir. Yan etkileri ateş, baş ağrısı, miyalji, bulantı-kusma ekzematöz dermatit, immün baskılanma, deri ve üst solunum yolu enfeksiyonları ve doza bağımlı olarak periferik kan CD4 (+) hücre sayısında azalmadır.^{5,25,44,55} Şimerik forma yönelik antikor oluşumu ve buna ikincil komplikasyonlar gözlemlenebilir.⁵⁵

REKOMBİNANT İNSAN IL-12 (RHIL-12®)

IL-12 anti-tümör sitotoksik T hücre yanıtında önemli bir sitokindir; T ve NK hücrelerden IFN- α üretimini tetikler.^{41,57}

MF'de IL-12 üretiminde defekt bulunmaktadır.^{41,57} MF'deki malign T hücreleri Th2 tipi sitokinler (IL-4, 5, 10) üreterek normal T hücre fonksiyonunu baskılamaktadır.⁵⁷

MF'de yama ve plak evresinde rhIL-12 subkütan olarak 50, 100, 300 ng/kg haftada 2 kez şekilde; tümör evresinde ise intralezyonel olarak 24 haftaya dek kullanılmaktadır.⁵⁷

Yapılan çalışmalarda insan rhIL-12'nin MF/SS'de CR oranı %40, PR oranı %40-50 ve OR oranı %50-80 olarak bildirilmiştir.^{6,41,57} İmmünolojik olarak rhIL-12 tedavisine pozitif yanıtın erken evre yama-plak MF hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu erken evrelerde immüntenin, tümör evre MF veya SS'ye nazaran daha iyi olması ile ilişkilendirilmektedir.⁵⁷

RhIL-12 tedavisinin yan etkileri arasında ateş, baş ağrısı, miyalji, depresyon sayılabilir.⁵⁷

FORODESİN (BCX-1777; İMMUCİLLİN H®)

Selektif pürin nükleozid fosforilaz (PNP) enzim inhibitörü olan bir pürin nükleozid analogudur.^{3,16}

Forodesin PNP inhibisyonu ile hücre içinde deoksiguanozin ve deoksiguanozin trifosfat seviyesini artırır ve T hücre proliferasyonunu inhibe eder.³ Apoptozis yolu ile T hücre azalması sağlar.¹⁶

Yapılan erken çalışmalarda iv veya oral kullanımda OR oranı %30-54 olarak bildirilmiştir.^{3,5} Remisyonları uzun sürelidir.⁵

Yan etkileri azdır ve iyi tolere edilmektedir.^{5,16} En sık yan etkiler bulantı, sersemlik, yorgunluk, periferik ödem ve baş ağrısıdır.³

BORTEZOMİB (PROTEAZOM İNHİBİTÖRÜ; VELCADE®)

NF-κB, KTHL'lerde eksprese edilir, hücre sağkalımı ve apoptozise direnç sağlar.⁵⁸ Bir NF-κB inhibitörü olan bortezomib tek ajan olarak ileri evre KTHL hastalarında etkilidir.^{5,58}

KTHL'de iv yolla, 21 günlük siklusun 1, 4, 8 ve 11. günlerinde 1,3 mg/m² dozda kullanılmaktadır.³⁰

Bir faz II çalışmada tekrarlayan veya dirençli MF'de CR oranı %17, PR oranı %50 ve OR oranı %67 olarak bildirilmiştir.^{2,30}

Bortezomibin HDACI ve 5-azasitidin ile kombinasyon çalışmaları sürdürülmektedir.^{3,5}

Miyelosupresyon riski azdır ve iyi tolere edilmektedir.⁵ Nötropeni, trombositopeni ve duyuşal nöropati en önemli yan etkileridir.³⁰

LENALİDOMİD (REVLİMİD®)

Yeni bir antianjiyogenik, antineoplastik ve immünmodülatör bir talidomid analogu ajandır.^{2,5} Tek ajan olarak ileri evre MF hastalarında etkilidir.⁵

Genellikle günde 25 mg 21 gün boyunca verilmekte, 7 gün ara sonrası tekrar küre başlanmakta ve toplam 9 kür önerilmektedir.²

KTHL'de OR oranı %28-32 olarak bildirilmiştir.^{2,30} İdame çalışmaları planlanmaktadır.⁵

Genellikle iyi tolere edilmektedir, ancak yorgunluk en önemli doz sınırlayan yan etkisidir.⁵ Anemi, lökopeni, nötropeni, deri yanması, kaşıntı, diyare, alt ekstremitte ödemi bildirilen diğer yan etkileridir. Hastaların %40'ı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır.²

METİLSİZ CG DİNÜKLEOTİDLERİ İÇEREN SENTETİK OLİGONÜKLEOTİDLER (CPG-ODN: CPG 7909: CYTOSİNE-PHOSPHATE-GUANOSİNE-OLİGODEOXYNUCLEOTİDES: PF-3512676)

CpG-ODN güçlü bir immün yanıt uyarıcı etkiye sahiptir. TLR9 eksprese eden profesyonel antijen sunucu hücreleri uyarmakta ve IFN-α üretimini artırmaktadır.^{5,59}

KTHL'de monoterapi olarak haftada bir kez subkütan 0,08-0,36 mg/kg dozda 24 hafta boyunca kullanıldığında, CR oranı %11 ve OR oranı %32 olarak bildirilmiştir.^{6,60}

CPG-ODN ve ekstrakorporal fotoferez kombinasyon çalışmaları hâlen devam etmektedir.⁶ Özellikle dendritik hücre aşları, IFN-α, IFN-γ ve IL-12 ile kombinasyonlarının etkili olabileceği düşünülmektedir.⁶⁰

Yan etkileri arasında grip-benzeri belirtiler, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, miyalji, lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi, ateş-titrete, anti-dsDNA antikor oluşumu sayılabilir.⁶⁰

PRALATREKSAT (ANTİFOLAT AJAN; FOLOTYN®)

Düşük folat taşıyıcı tip 1 için yüksek afiniteli bir yeni antifolat ajandır.⁵ Metotreksattan 14 kat daha

güçlüdür.³ Yakın zamanda FDA tarafından dirençli veya nüks eden periferik T hücreli lenfomada (PTHL) kullanımı için onaylanmıştır.^{2,30}

iv olarak haftada 15-30 mg/m² dozda en az 4-6 hafta boyunca kullanılmaktadır.²

Yapılan faz II çalışmalarında PTHL'de CR oranı %10, PR oranı %17, OR oranı ise %27 olarak bildirilmiştir.² KTHL'de ise erken çalışmalarda OR oranı %43-58'dir.³⁰

Hâlen beksaroten ve bortezomib ile kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.^{2,30}

Yan etkileri arasında %22 mukozit, %18 anemi, %22 nötropeni ve %31 trombositopeni sayılabilir.^{2,3} Vitamin B12 ve folik asit desteği ile mukozit yan etkisi azaltılabilmektedir.³

DENDRİTİK HÜCRE AŞILARI

Tümör hücre lizatları, peptidler, tümör-kaynaklı DNA veya RNA ile uyarılan dendritik hücreler aşı amaçlı olarak kullanılabilir.^{6,61}

KTHL'de haftalık intranodal dendritik hücre enjeksiyonlarının CR oranının %10, PR oranının %40, OR oranının %50 olduğu bildirilmiştir.^{6,61} Dendritik hücreler enjeksiyon öncesinde tümör parçacıkları ile uyarılmıştır.⁶⁰ Etkili antitümöral yanıt için ardışık aşılama gerekmektedir.⁶¹

Dendritik hücre aşılara IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, GM-CSF, TLR agonistleri, anti-CD40 ve anti-CTLA4 gibi immün adjuvanların eklenmesi immün yanıtı ve dolayısı ile etkinliği artırmaktadır.^{6,59}

TRANSPLANTASYON

Dirençli, ileri evre, transforme hastalık veya SS gibi seçilmiş durumlarda otolog veya allojeneik kök hücre nakli denenebilir. Şiddeti azaltılmış *allojeneik* kök hücre (ikizden veya HLA-matched donörden) nakli, özellikle yaş olarak genç ve sağlıklı MF hastalarında tam ve uzun süreli remisyonlar sağlayabilmektedir.⁵ Relaps oranı %40'tır.² Şiddeti

azaltılmış allojeneik kök hücre naklinin morbiditesi, immün baskılama etkisi ve mortalitesi nispeten az olmakla birlikte enfeksiyonlar ve graft versus host hastalığı en önemli komplikasyonlarıdır.^{2,5,9,62} *Otolog* kök hücre nakli ise başarılı sonuçlar vermemiştir; KTHL'de CR oranı ve erken relaps oranı benzerdir (%50-60).^{2,5}

Bugüne dek 60 MF/SS hastasında allojeneik kök hücre nakli yapılmış ve 3. yılda sağkalım %54 olarak bildirilmiştir.^{3,9} Allojeneik kök hücre nakli özellikle genç ve sağlıklı olan, kardeşi olan, ancak ileri evre, agresif, transforme, eritrodermik, yaygın tümörlü veya yaygın lenf bezi tutulumlu MF hastalarında düşünülecek bir tedavi seçeneğidir.^{5,9}

SONUÇ

KTHL'lerin hâlen kökten iyileştirici bir tedavisi yoktur. Hastalığın tedavisinde en önemli dayanak hastalığın evresidir. Ancak hastalığın tipi, yaygınlığı, hasta yaşı ve hayat kalitesi gibi kişisel faktörler de göz önüne alınmalıdır. Günümüzde deriye yönelik tedavilerle yapılan konservatif yaklaşım en çok tercih edilen tedavi şeklidir. KTHL hastalarında agresif kombine kemoterapi ve/veya radyoterapi gibi yöntemlerin sağkalımı artırıcı faydalarının bulunmadığı gösterilmiştir. İmmün fonksiyonun korunması hayat kalitesinin ve sağkalımın artırılması açısından önem taşımaktadır.

MF tedavisinde kullanılan çoğu ajan veya yöntem için hâlen randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışma bulunmadığı ve yeni ajanların bir kısmı için faz III çalışmalarının tamamlanmadığı bilinmelidir. Yine de özellikle dirençli ve ileri evre KTHL hastaları, immün fonksiyonu baskılamayan bu yeni ajanların denendiği kontrollü klinik çalışmalara katılmak üzere cesaretlendirilmelidir. Gelecekte KTHL hastaları için daha etkili, remisyon sağlayıcı ve hedefe yönelik tedavilerin bulunabileceği ümidi korunmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abel EA, Wood GS, Hoppe RT. Mycosis fungoides: clinical and histologic features, staging, evaluation, and approach to treatment. *CA Cancer J Clin* 1993;43(2):93-115.
- Akilov OE, Geskin L. Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma. *Skin Therapy Lett* 2011;16(2):1-5.
- Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Br J Haematol* 2011;155(2):150-66.
- Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007;14(2):102-11.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114(20):4337-53.
- Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115(4):798-812.
- Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, Tallman MS, Roenigk HH Jr, Rademaker AW, et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996;87(3):906-11.
- Kaminetzky D, Hymes KB. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics* 2008;2(4):717-24.
- Poligone B, Heald P. Innovative therapy of cutaneous T-cell lymphoma: beyond psoralen and ultraviolet light and nitrogen mustard. *Dermatol Clin* 2010;28(3):501-10.
- Coors EA, von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):363-7.
- Rook AH, Wood GS, Duvic M, Vonderheid EC, Tobia A, Cabana B. A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):984-90.
- Kim ST, Kang DY, Kang JS, Baek JW, Jeon YS, Suh KS. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):264-8.
- Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22(5):254-8.
- Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, Wright JJ, Allen SL, Kirschbaum MH, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5410-7.
- Hegyi J, Frey T, Arenberger P. Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17(2):75-8.
- Gardner JM, Evans KG, Musiek A, Rook AH, Kim EJ. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2009;21(2):131-7.
- Recio ED, Zambrano B, Alonso ML, de Eusebio E, Martín M, Cuevas J, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47(4):410-3.
- Lenane P, Powell FC, O'Keane C, Dervan P, O'Sullivan D, Bourke E, et al. Mycosis fungoides--a review of the management of 28 patients and of the recent literature. *Int J Dermatol* 2007;46(1):19-26.
- Parker SR, Bradley B. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Dermatol Nurs* 2006;18(6):566-70, 573-5.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1014-30.
- Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006;19(5):264-71.
- Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD; Worldwide Bexarotene Study Group. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5):801-15.
- Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Focus on vorinostat. *Biologics* 2007;1(4):377-92.
- Querfeld C, Nagelli LV, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(7):907-15.
- Scarlsbrick JJ. Staging and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(2):181-6.
- Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(3):325-57; quiz, 358-60.
- Martínez-González MC, Vereá-Hernando MM, Yebra-Pimentel MT, Del Pozo J, Mazaira M, Fonseca E. Imiquimod in mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2008;18(2):148-52.
- Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(2):275-80.
- Ardigò M, Cota C, Berardesca E. Unilesional mycosis fungoides successfully treated with imiquimod. *Eur J Dermatol* 2006;16(4):446.
- Li JY, Horwitz S, Moskowitz A, Myskowski PL, Pulitzer M, Querfeld C. Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res* 2012;4:75-89.
- Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol* 2006;155(2):261-6.
- Ranki A, Väkevälä L, Sipilä L, Krohn K. Molecular markers associated with clinical response to bexarotene therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):568-73.
- Sepmeyer JA, Greer JP, Koyama T, Zic JA. Open-label pilot study of combination therapy with rosiglitazone and bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):584-7.
- Coors EA, Von den Driesch P. Treatment of mycosis fungoides with bexarotene and psoralen plus ultraviolet A. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1379-81.
- Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):672-84.
- Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007;43(16):2321-9.
- Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):570-3.
- Bouwhuys SA, Davis MD, el-Azhary RA, McEvoy MT, Gibson LE, Knudsen JM, et al. Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(6):991-6.
- Talpur R, Duvic M. Treatment of mycosis fungoides with denileukin diftitox and oral bexarotene. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6(6):488-92.
- McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford

- G, Shapiro M, Rook AH, Vittorio CC. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(3):375-9.
41. Rook AH, McGinnis KS, Richardson SK, Budgin JB, Wysocka M, Benoit BM, et al. The use of cytokines, fusion proteins and antibodies to treat cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16(4):331-6.
42. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2007;12(10):1247-52.
43. Lansigan F, Stearns DM, Foss F. Role of denileukin difitox in the treatment of persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Manag Res* 2010;2:53-9.
44. Junkins-Hopkins JM. Immunomodulatory therapy of cutaneous T-cell lymphoma: a multimodality approach in advanced disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(6):1056-8.
45. Kavanaugh SM, White LA, Kolesar JM. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(10):793-7.
46. Piekarczyk RL, Robey R, Sandor V, Bakke S, Wilson WH, Dahmouh L, et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report. *Blood* 2001;98(9):2865-8.
47. Heymann WR. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma: focus on vorinostat. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):696-7.
48. Mann BS, Johnson JR, He K, Sridhara R, Abraham S, Booth BP, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2318-22.
49. Poligone B, Lin J, Chung C. Romidepsin: evidence for its potential use to manage previously treated cutaneous T cell lymphoma. *Core Evid* 2011;6:1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CE.S9084>
50. Jain S, Zain J. Romidepsin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Blood Med* 2011;2:37-47.
51. Ellis L, Pan Y, Smyth GK, George DJ, McCormack C, Williams-Truax R, et al. Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces clinical responses with associated alterations in gene expression profiles in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(14):4500-10.
52. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2004;104(3):655-8.
53. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007;92(6):784-94.
54. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003;101(11):4267-72.
55. Knox S, Hoppe RT, Maloney D, Gibbs I, Fowler S, Marquez C, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with chimeric anti-CD4 monoclonal antibody. *Blood* 1996;87(3):893-9.
56. Kim YH, Duvic M, Obitez E, Gniadecki R, Iversen L, Osterborg A, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007;109(11):4655-62.
57. Rook AH, Wood GS, Yoo EK, Elenitsas R, Kao DM, Sherman ML, et al. Interleukin-12 therapy of cutaneous T-cell lymphoma induces lesion regression and cytotoxic T-cell responses. *Blood* 1999;94(3):902-8.
58. Roncolato F, Gazzola A, Zinzani PL, Pileri SA, Piccaluga PP. Targeted molecular therapy in peripheral T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2011;4(5):551-62.
59. Wysocka M, Benoit BM, Newton S, Azzoni L, Montaner LJ, Rook AH. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood* 2004;104(13):4142-9.
60. Kim YH, Girardi M, Duvic M, Kuzel T, Link BK, Pinter-Brown L, et al. Phase I trial of a Toll-like receptor 9 agonist, PF-3512676 (CPG 7909), in patients with treatment-refractory, cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(6):975-83.
61. Maier T, Tun-Kyi A, Tassis A, Jungius KP, Burg G, Dummer R, et al. Vaccination of patients with cutaneous T-cell lymphoma using intranodal injection of autologous tumor-lysate-pulsed dendritic cells. *Blood* 2003;102(7):2338-44.
62. Prince HM, McCormack C, Ryan G, O'Keefe R, Seymour JF, Baker C. Management of the primary cutaneous lymphomas. *Australas J Dermatol* 2003;44(4):227-40; quiz 241-2.