

Mikozis Fungoides Tedavisinde Beksaroten Kullanımı

Gürol Açıkgöz (*), Yıldırım Yeniyay (**), Ercan Çalışkan (*), Osman Köse (***)

ÖZET

Mikozis fungoides (MF), hiperkromatik ve düzensiz nükleusa sahip yardımcı T hücrelerinin epidermiste ve papiller dermiste klonal proliferasyonu ile karakterize kutanöz T-hücreli bir lenfoma (KTHL)'dir. MF tedavisinde deri hedefli tedaviler ve fototerapi birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu tedavilere dirençli olgularda beksaroten en iyi alternatif tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu retrospektif çalışmada MF tedavisinde beksarotenin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2009 ve 2012 yılları arasında kliniğimizde MF nedeniyle beksaroten tedavisi almış olan 6 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve histopatolojik bulguları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 1'i evre IA, 4'ü evre IIA, 1'i evre IIB MF hastası idi. Üç hastaya oral beksaroten, iki hastaya oral beksaroten ile birlikte PUVA, bir hastaya ise topikal beksaroten tedavileri planlanmıştır. Oral beksaroten tedavisi alan tüm hastalarda hiperlipidemi ve hipotiroidi gözlenirken sadece bir hastanın tedaviye yanıt vermediği bildirilmiştir.

Beksaroten MF tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Tedavi öncesi antihiperlipidemik ilaçların başlanmasıyla tedavi dozunun optimalde olmasına olanak sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Mikozis Fungoides, Beksaroten, tedavi

SUMMARY

BEXAROTENE TREATMENT FOR MYCOSIS FUNGOIDES

Mycosis fungoides (MF) is a cutaneous T cell lymphoma (CTCL) characterized by clonal proliferation of T helper cells with irregular and hyperchromatic nuclei in epidermis and dermis. Skin targeted therapies and phototherapy are first line treatment options in MF. Bexarotene appear to be best alternative treatment option for treatment refractory patients. The present retrospective study aimed to evaluate efficiency and safety of bexarotene in the treatment of MF.

A total of 6 patients who received bexarotene therapy for MF in our clinic between 2009 and 2012 were enrolled in this study. Clinical and histopathologically features before and after the treatment were evaluated.

One patient with stage IA, four patients with stage IIA and one patient with stage IIB MF were enrolled in the study. Three patients received oral bexarotene, two patients received oral bexarotene plus PUVA and one patient received topical bexarotene therapy. While hyperlipidemia and hypothyroidism were observed in all patients who were treated with oral bexarotene therapy, only one patient was unresponsive to the treatment.

Bexarotene is an effective and safe treatment option in MF. We believe that administration of antihyperlipidemic drugs before oral bexarotene therapy will provide continuing treatment regime at optimal dosage.

Key words: Mycosis fungoides, Bexarotene, treatment

Giriş

Kutanöz T-hücreli lenfomaların (KTHL) en sık izlenen alt tipi olan mikozis fungoides (MF), hiperkromatik ve düzensiz nükleusa sahip yardımcı CD4+ T hücrelerinin epidermiste ve papiller dermiste klonal proliferasyonu ile karakterizedir. 1 Hastalık ırk ayrımı yapmaksızın, daha çok orta ve ileri yaşlardaki bireylerde izlenmektedir ve erkekler kadınlara oranla iki kat daha fazla risk altındadır. 2

MF'in tedavisinde çoğu zaman tam bir kür sağlanamamakla birlikte mevcut tedavilerin asıl amacı hastalığın ilerlemesini durdurmak, remisyonda kalmasını sağlamak ve sağkalım süresini uzatmaktır. 3 Günümüzde MF tedavisinde; deri hedefli tedaviler (topikal kortikosteroid, nitrojen mustard, karmustin, beksaroten), biyolojik yanıt düzenleyiciler (interferon alfa, asitretin ve beksaroten), fototerapi (NBUVB, PUVA), radyoterapi (RT), füzyon proteini (denileukin diftotox) ve kemoterapi (klo-rambusil, metotreksat, prednison, etoposid) kullanılmaktadır.

Beksaroten, KTHL'in tedavisinde FDA onayı almış olan retinoid X reseptörlerine (RXR) selektif 3. nesil bir retinoiddir. KTHL'in tedavisinde etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış olmamasına karşın, lipofilik bir molekül olan beksarotenin hücre çekirdeğindeki RXR'ne bağlanarak hücre diferansiasyonunu, proliferasyonunu ve apoptozisini düzenlediği bilinmektedir. 4 Ülkemizde hem oral hem de topikal formülasyonu bulunan beksaroten, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen olgularda kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada MF tedavisinde beksarotenin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için kliniğimizde MF nedeniyle beksaroten tedavisi almış olan hastaları klinik tecrübelerimiz ışığında sunuyoruz.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 2009-2012 yılları arasında MF nedeniyle kliniğimizde tedavi almış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Beksaroten tedavisi almış olan 6 hasta (4 erkek, 2 kadın) çalışmaya dahil edildi. Olguların dosyaları üzerinden yaşları, cinsiyetleri, tanı yaşları, lezyonların süresi, hastalığın evresi, almış oldukları tedaviler, tedavi dozları, tedavi süreleri, yan etkileri ve klinik yanıt süreleri incelendi (Tablo 1). İnceleme sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda beksaroten tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi.

Bulgular

MF nedeniyle beksaroten tedavisi almış olan toplam 6 hasta (4 erkek, 2 kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 35,33 yıl (ortanca 22,5 yıl, dağılım 20-77 yıl) idi. Lezyonların başlangıç yaşı ortalama 30,33 yıl (ortanca 17,5

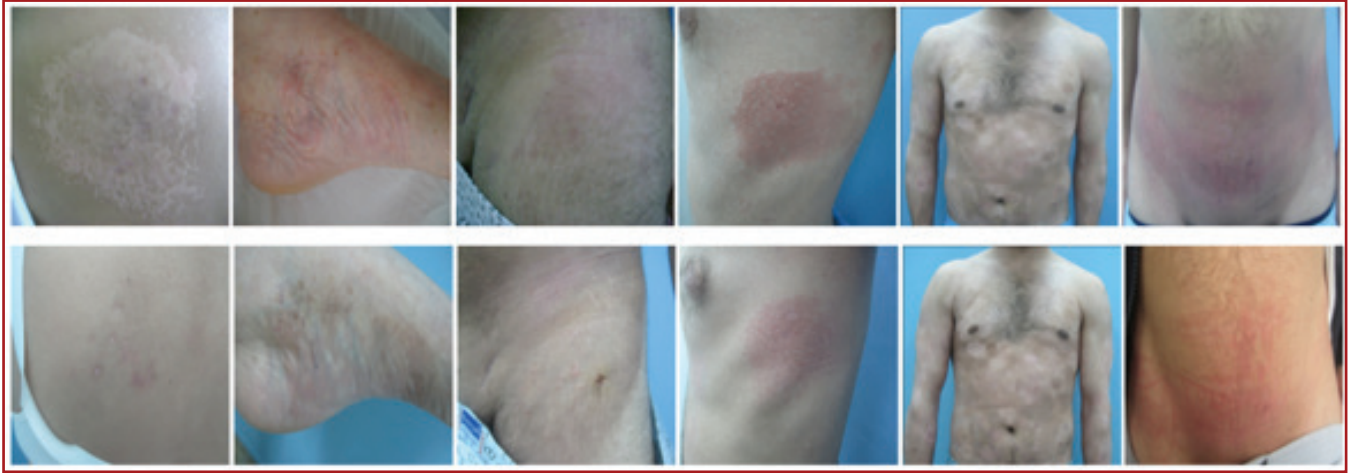
(*) Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD.

(**) Gölçük Asker Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği.

(***) Serbest Hekim

Ayrı Basım İsteği: Gürol Açıkgöz
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD.
e-mail: gacikgoz@gata.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: May 06, 2014 • Kabul Tarihi: Jul 14, 2014 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Aralık 2015



Resim 1. Hastaların tedavi öncesi lezyonlarının görünümü (1A, 2A, 3A, 4A, 5A, 6A) ve tedavi sonrası izlenen klinik düzelme (1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta No	Hastanın Yaşı	Hastanın Cinsiyeti	Evre	Başlangıç Yaşı	Lezyonların Süresi	Önceki Tedaviler
1	49	K	IIB	48	1 yıl	Topikal steroid, RT
2	77	K	IA	73	1 yıl	Topikal steroid, PUVA, Asitretin
3	20	E	IIA	14	2 yıl	PUVA, İmiquimod
4	22	E	IIA	12	10 yıl	Topikal steroid
5	21	E	IIA	14	7 yıl	Topikal steroid
6	23	E	IIA	21	2 yıl	Topikal steroid, Topikal beksarotene, PUVA

Tablo 2. Hastaların tedavi dozları ve tedavi yanıtları

Hasta No	Evre	Tedavi	Ortalama Doz	Klinik Yanıt	İdame Tedavi	Yan Etkiler
1	IIB	PUVA + Beksarotene Kaps.	150 mg/gün	4 ay	12 ay	Baş ağrısı, TG↑, KOL↑, T4↓
2	IA	Beksarotene Kaps.	150 mg/gün	4 ay	8 ay	Baş ağrısı, TG↑, KOL↑, T4↓
3	IIA	Beksarotene Jel	Günde iki kez haricen	3 ay	3 ay	Eritem, İritasyon
4	IIA	Beksarotene Kaps.	150 mg/gün	7 ay	6 ay	Baş ağrısı, TG↑, KOL↑, T4↓
5	IIA	Beksarotene Kaps.	150 mg/gün	Yok	Yok	Baş ağrısı, TG↑, KOL↑, T4↓
6	IIA	PUVA + Beksarotene Kaps.	150 mg/gün	3 ay	6 ay	TG↑, KOL↑, T4↓

yıl, dağılım 12-73 yıl) idi. Lezyonların başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre ortalama 3,83 yıl (ortanca 2 yıl, dağılım 1-10 yıl) idi. Tüm hastalar şikayetleri nedeniyle daha öncesinde farklı tedaviler (topikal kortikosteroid, topikal beksaroten, imikimod, asitretin, PUVA, RT) almıştı. Hastaların evrelemede servikal, aksiller ve inguinal US, periferik yayma ve PET taraması kullanılmış olup, bir hasta evre IA, dört hasta evre IIA ve bir hasta evre IIB olarak değerlendirilmiştir. Üç hastaya oral beksaroten, iki hastaya oral beksaroten ile birlikte PUVA, bir hastaya ise topikal beksaroten tedavileri planlan-

mıştır.

Oral beksaroten tedavisi planlanan üç hastaya tedavi dozu 300 mg/gün olarak başlanmış, tedavi başladıktan yaklaşık 1-3 hafta sonra tüm hastalarda hipotiroidi ve hiperlipidemi geliştiği gözlenmiştir. Hastalara hipotiroidi için levotiroksin (50 mcg/gün), hiperkolesterolemi için atorvastatin (10 mg/gün) ve hipertrigliseridemi için fenofibrat (250 mg/gün) tedavisi ilave edilmiştir. Ancak bu ek tedavilere rağmen hastalarda hiperlipidemi tam olarak kontrol altına alınamamış ve beksaroten

dozu 150 mg/gün olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. Tüm hastalarda izlenen yan etkiler bu tedavi rejimi ile kontrol altına alınmasına karşın bir hastanın tedavisi trigliserid düzeyi 500 mg'ın altına indirilemediğinden kesilmiştir. Bekсарoten tedavisi alan hastalarda 4-7 ay içinde klinik düzelme izlenmiştir (Resim 1).

Evre IIB olan hasta ile topikal beksaroten tedavisine yanıt vermeyen hastaya oral beksaroten tedavisi ile birlikte PUVA tedavisi uygulanmıştır. Oral beksaroten tedavisi 300 mg/gün dozunda, PUVA tedavisi ise haftada 3 seans olacak şekilde planlanmış ve tedavi başladıktan yaklaşık 1-2 hafta sonra bu hastalarda da hipotiroidi ve hiperlipidemi geliştiği gözlenmiştir. Hastalara hipotiroidi için levotiroksin (50 mcg/gün), hiperkolesterolemi için atorvastatin (20 mg/gün) ve hipertrigliseridemi için fenofibrat (250 mg/gün) tedavisi eklenmişti. Ancak hiperlipidemi tam olarak kontrol altına alınamamış ve beksaroten dozu 150 mg/gün'e düşürülmüştür. Hastalarda 3-4 ay içinde klinik düzelme gözlenmiştir (Resim 1). Doz ayarlaması histopatolojik düzelmeye göre yapılmıştır. Histopatolojik düzelme izlenen hastalarda beksaroten dozu 75 mg/gün'e düşürülmüş ve 6-12 ay süreyle tedaviye devam edilmiştir. Tedavinin sonlandırılmasıyla hastaların tümünde hipotiroidi ve hiperlipidemide gerileme saptanmıştır. Oral beksaroten tedavisi ile birlikte PUVA tedavisi uygulanan hastalarda 3 ay içinde klinik düzelme izlenmiş (Resim 1) ve bu hastalarda PUVA tedavisi klinik düzelmenin gözlenmesiyle seans sayısı azaltılarak kesilmiştir.

Bu tedavi rejimi ile yan etkileri kontrol altına alınan hastalarda 3-4 ay içinde klinik düzelme gözlenmiştir (Resim 1). Oral beksaroten tedavisi alan hastalarda klinik düzelme izlenmesine karşın tedavi dozunun düşürülmesi için histopatolojik düzelmenin oluşması beklenmiştir. Kontrol biyopsilerinde histopatolojik düzelme izlenen hastalarda beksaroten dozu 75 mg/gün'e düşürülmüş ve 6-12 ay süresince tedaviye devam edilmiştir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte tüm hastalarda bir ay içinde hipotroidi ve hiperlipidemide gerileme saptanmıştır. Oral beksaroten tedavisi ile birlikte PUVA tedavisi verilen hastalarda üç ay içinde klinik düzelme izlenmiş (Resim 1) ve bu hastalarda PUVA tedavisi klinik düzelmenin izlenmesiyle birlikte bir ay haftada iki seans, bir ay haftada bir seans ve iki ay iki haftada bir seans olacak şekilde azaltılarak kesilmiştir.

Lezyonları vücut yüzey alanının %10'undan daha azını kaplayan evre IIA MF hastasına topikal beksaroten tedavisi uygulanmıştır. Hastanın tedavi dozu günde dört kez olacak şekilde planlanmış ancak eritem ve irritasyon izlenmesi üzerine günde iki kez olacak şekilde tedavisine devam edilmiştir. Tedavinin 3. ayında hastada hem klinik hem de histopatolojik düzelme izlenmiş ve üç ay süreyle tedaviye devam edilmiştir. Tedavi süresince hastada irritasyon ve eritem dışında herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Tartışma

MF'in tedavisinde çoğu zaman tam bir kür sağlanamamakla birlikte mevcut tedavilerin asıl amacı hastalığın ilerlemesini durdurmak, remisyonla kalınmasını sağlamak ve sağkalım süresini uzatmaktır. 3 Yapılan bir çalışmada 489 hastada MF'in evrelerine göre sağkalım oranları araştırılmış ve tedaviye yanıt veren Evre IA MF hastalarında 5-10-15 yıllık sağkalım oranlarının sağlıklı kontrol grubuyla aynı olduğu bildirilmiştir.5

Retinoid X reseptörlerine (RXR) selektif bir retinoid olan beksaroten, 1999 yılında KTHL'in tedavisinde FDA onayı almıştır. Bekсарoten hücre çekirdeğindeki RXR'ne bağlanır ve

bu reseptörleri aktive eder. RXR'nün en önemli özelliği aktive edildikten sonra retinoid asit reseptörleri, D vitamini reseptörleri, tiroid hormon reseptörleri ve peroksizom proliferasyon aktivatör reseptörleri (PPAR) gibi hücre çekirdeğinde bulunan diğer reseptörler ile heterodimer oluşturmalarıdır. Oluşan reseptör-ligand kompleksleri hücre diferansiyasyonunu, proliferasyonunu ve apoptozisini kontrol eden genlerin modülasyonunu sağlayan transkripsiyon faktörleri gibi fonksiyon gösterir.4

Bunların arasında RXR-PPAR heterodimerleri beksarotenin KTHL'daki tedavi etkinliğinde ön plandadır. PPAR'nin alfa, beta ve gama olmak üzere üç farklı izotipi bulunmaktadır ve lipid metabolizmasında, epidermiste ve immün sistemde önemli bir düzenleyici faktör olarak görev yaptığı gösterilmiştir.6 Yapılan çalışmalarda PPAR-alfa'nın uyarılmasıyla epidermal keratinosit diferansiyasyonunun uyarıldığı ve proliferasyonun inhibe edildiği bildirilmektedir.7 Ayrıca PPAR-gama agonsitlerinin Tıp 2 T hücre sitokinlerinden olan IL-4'ü inhibe ettiği ve yardımcı T hücrelerin klonal proliferasyonunu baskıladığı ifade edilmektedir.8,9 RXR-PPAR heterodimerlerinin bir diğer olası etki mekanizması T hücrelerin deriye yönelimini azaltmasıdır. Aktive olan PPAR'leri TNF-α uyarımıyla endotel hücrelerinde oluşan e-selektin ekspresyonunu baskıladığı ve T hücrelerinin deriye yönelimini baskıladığı gösterilmiştir.10, 11

Beksarotenin kullanım dozu üretici firma tarafından 300 mg/m2 olarak önerilmiştir. 2001 yılında Duvic ve ark. bu doz KTHL'in tüm evrelerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.12, 13 Bekсарotenin etkinliği üzerine yapılan bu çalışmada 58 erken evre (Evre I-IIA) ve 94 ileri evre (Evre IIB-IVB) KTHL hastasının tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Hastalara 6,5 mg/m2, 300 mg/m2, 500-650 mg/m2 dozlarında beksaroten tedavisi uygulamışlar ve erken evre hastalarda yanıt oranları sırasıyla %20, %54 ve %67 olarak değerlendirilmiştir. İleri evre hastalarda ise sadece 300 mg/m2 ve 500-650 mg/m2 dozlarında tedavi uygulanmış ve yanıt oranları sırasıyla %45 ve %55 olarak saptanmıştır. Çalışmalar beksaroten dozu arttıkça tedaviye yanıt oranının arttığını ve KTHL tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir. Tedavi süresi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise tedavi etkisinin değerlendirilebilmesi için en az 8 hafta tedavi verilmesi gerektiği, en yüksek yanıtın ortalama 3 aylık tedaviden sonra izlendiği ve yanıt süresinin ortalama 8 ay olduğu bildirilmiştir.12, 14

Beksaroten tedavisi alan hastaların büyük bir bölümünde hiperlipidemi ve hipotiroidi gelişmektedir. Abbott ve ark. yaptıkları çalışmada 66 hastaya MF nedeniyle oral beksaroten tedavisi vermişler ve hastaların tamamında hiperlipidemi ve hipotiroidi geliştiğini bildirmişlerdir.14 Talpur ve ark. beksaroten tedavisi esnasında hiperlipidemi oluşumunun önüne geçmek ve tedavi standardizasyonu sağlamak amacıyla bir algoritma geliştirmişlerdir. Bekсарoten tedavisinin trigliserid yüksekliği olan hastalarda kan lipid seviyesi normal düzeye getirildikten sonra 100-200 mg/m2 dozunda başlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Trigliserid seviyesi normal olan hastalarda ise beksaroten tedavisinden 1-2 hafta önce antihiperlipidemik ilaçların başlanması ve beksaroten tedavi dozunun 300 mg/m2 olması gerektiğini belirtmişlerdir.4 Bekсарoten tedavisi alan hastalarda antihiperlipidemik tedavi için atorvastatinin 20-40 mg/gün dozunda başlanması gerektiği ve 80 mg/gün dozuna çıkılabileceği ifade edilmiştir. MF'in etyopatogenezinde sorumlu tutulan önemli faktörlerden birinin kronik antijen sunumu olması ve statin kullanımının antijen sunumunu azaltmasından dolayı, statinlerin ve beksarotenin MF tedavisinde sinerjik etki oluştur-

duğu düşünülmektedir.15

Beksaroten tedavisinde izlenen bir diğer kısıtlama ise ilaca bağlı santral hipotiroidizm gelişmesidir. Beksaroten TSH promoter aktivitesini, TSH mRNA sentezini ve TSH sekresyonunu baskılar ancak TRH sentezi üzerine bir etkisi bulunmamaktadır.16 Hastalarda buna bağlı santral hipotiroidizm oluşmakta ve tedavi başladıktan yaklaşık 2-3 hafta sonra hastalarda T4 seviyesinde düşme izlenmektedir. Beksaroten tedavisi alan hastalarda tiroid replasman tedavisinin standartizasyonu için Talpur ve ark. T4 seviyesi 0,7 ng/ml altına indikten sonra tedaviye 25-50 mcg/gün levotiroksin eklenmesi gerektiğini ve düşmenin devam etmesi halinde 25 mcg/gün dozunda artırılması gerektiğini ifade etmişlerdir.4 300 mg/m2 dozunda beksaroten tedavisi alan hastalarda 100-150 mcg/gün levotiroksin genellikle yeterli olmaktadır. Tiroid hormon replasmanı yapmanın bir diğer önemli noktası ise tiroid hormonunun kan lipid düzeyini azaltıcı etkisi bulunmasıdır. Beksarotene bağlı santral hipotiroidizm tedavi kesildikten 1-2 hafta sonra düzelmektedir.13

Biz de oral beksaroten tedavisi alan tüm olgularda, tedaviye başladıktan 1-3 hafta içinde hiperlipidemi ve santral hipotiroidizm saptadık. Bu iki yan etki beksaroten tedavisi almakta olan hastalarda en sık bildirilen yan etkilerdir.14 Oral beksaroten tedavisinde bazal lipid seviyelerine bakılmaksızın, tedaviden 1-2 hafta öncesinde antihiperlipidemik tedavi başlanması önerilmesine karşın, olgularımızda daha düşük doz beksaroten kullanmamız nedeniyle antihiperlipidemik tedaviye beksaroten ile birlikte başlanması tercih edilmiştir. Hastalarımızda kan lipid düzeyinin kontrolünde zorluk yaşanmasına karşın sadece bir olguda tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Lipid seviyesinin kontrolünde rahatlık sağlanması için tedaviye başlamadan 2 hafta önce atorvastatin 10 mg/gün ve fenofibrat 250 mg/gün tedavisi başlanması daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Oral beksaroten kullanımına bağlı gelişen santral hipotiroidizmin tedavisinde, düşük doz beksaroten tedavisi uyguladığımızdan 50 mcg/gün dozunda levotiroksin yeterli olmuştur.

Beksaroten tedavisine bağlı gelişebilecek en ciddi yan etki trigliserid yüksekliğine bağlı akut pankreatit gelişimidir. Duvic ve ark. beksaroten tedavisi alan 58 erken evre MF hastasının sadece 3'ünde (tedavi dozu ≥ 300 mg/m2) akut pankreatit izlemişlerdir.12 Oral beksaroten tedavisi verdiğimiz hastalarda yan etki olarak hipotiroidizm ve hiperlipidemiye ek olarak sadece geçici baş ağrısı bildirilmiştir. Oral beksaroten tedavisinde oluşabilecek diğer yan etkiler ise karaciğer enzimlerinde yükselme, bulantı, kusma, diare, ekfoliyasyon, letarji, miyalji, kaşıntı, hepatit, anemi, nötropeni, lökopeni, katarakt ve ekstra-kutanöz lenfomadır.14, 17 Bu yan etkilerin bizim olgularımızda izlenmemesini hasta sayımızın az olmasına ve beksaroten tedavisini düşük dozda uygulamış olmamıza bağladık. Olgularımızda izlenen tüm yan etkiler beksaroten tedavisi kesildikten bir ay sonra kaybolmuştur.

Lokalize olgularda tercih edilen topikal beksaroten tedavisi, güvenilir ve tolere edilebilir bir ajandır. Oral beksarotende izlenen hiperlipidemi ve hipotiroidi gibi yan etkilerin izlenmemesi oral formuna göre en önemli avantajlarıdır. Nitrojen mustard ve karmustin gibi deri hedefli tedavilerin aksine beksarotenin bilinen bir malinite riski de yoktur. Bir diğer deri hedefli tedavi olan topikal kortikosteroidler erken evre lezyonlarda etkili olmasına karşın bir çok hastada yıllar içinde tedavi etkinliği azalmakta ve ek tedavi gereksinimi oluşmaktadır. Bizim olgularımızın tamamı daha öncesinde topikal kortikosteroid tedavisi kullanmışlardı. Topikal beksaroten tedavisi hem etkinlik hem

de yan etki profili açısından deri hedefli tedavilere yeni bir alternatif olmaktadır. Bu tedavinin etkinliği üzerine yapılan faz III çalışmada tedaviye dirençli Evre IA, IB ve IIA MF hastalarında tedaviye yanıt oranının %44 olduğu bildirilmiştir.18

Topikal beksaroten tedavisi ile klinik bulgularda kısa sürede belirgin gerileme gözlenmektedir. Tedavinin 8. haftasında infiltrasyon ve skuamlanmada belirgin düzelme izlenmesine karşın, eritem devam etmektedir. Eritem hastalıktan bağımsız, beksaroten kullanımına bağlı gelişebilmektedir. Biz de topikal beksaroten tedavisi uyguladığımız olguda 2. ayın sonunda infiltrasyon ve skuamlanmada belirgin düzelme izlememize karşın, eritemin hala devam ettiğini gözlemledik. Breneman ve ark. erken dönem MF tanısı alan 67 hastada topikal beksaroten tedavisi uygulamışlar ve hastaların 14'ünde tam remisyon sağlamışlardır. Remisyon süresi en fazla 77 hafta olarak gözlenmiş ve ortalama bu sürenin 11 hafta olduğu bildirilmiştir.19 Bu bulgular ışığında topikal beksaroten tedavi alan olguların 3 ay aralıklarla takip edilmesi önerilmektedir.

Topikal beksarotenin yan etkileri genellikle uygulama yeriyile sınırlıdır ve bugüne kadar bildirilen yan etkileri döküntü, irritasyon, kaşıntı, uygulama yerinde ağrı, baş ağrısı ve asemptomatik retinoid eritemidir.19 İritasyon izlenen olgularda tedavi dozunun azaltılmasıyla irritasyon bulguları genellikle kaybolmaktadır. Topikal beksaroten tedavisi uygulanan hastada yan etki olarak uygulama yerinde irritasyon bulguları gözlenmiştir. Hastanın tedavi dozu günde 4 uygulamadan 2 uygulamaya indirildiğinde irritasyon bulgularının kaybolduğu izlenmiştir.

Beksarotenin KTHL'in tedavisinde tek başına etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmesine karşın yan etki profili nedeniyle kombine tedaviler (NBUBV, PUVA, interferon, denilökin diftotox, topikal nitrojen mustard ve tüm vücut derisi elektron ışınlaması) önerilmektedir. Kombine tedaviler ile amaç ilaç dozunu düşürmek ve sinerjik etki sağlayarak remisyon ve sağkalım süresini uzatmaktır.20 Singh ve ark. bildirdikleri bir olgu serisinde 8 erken dönem MF hastasında düşük doz beksaroten (75 mg/gün) tedavisi ile PUVA tedavisini birlikte kullanmışlar ve sadece bir hastada tedavi dozunun arttırmak zorunda kaldıklarını ifade etmişlerdir. Çalışma sonucunda hastaların %63'ünde tam klinik yanıt elde etmişlerdir. Ayrıca PUVA veya beksaroten tedavisinin kesilmesinden sonra hızlı rekürens izlenmesi nedeniyle idame tedavinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir. 21 Biz de kombine tedavi uyguladığımız iki olguda düşük doz beksaroten tedavisine rağmen klinik düzelmenin sağlandığını gözlemledik.

Sonuç olarak; beksarotenin MF tedavisinde etkili ve güvenilir bir ajan olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi öncesinde antihiperlipidemik ilaçların başlanması, beksarotenin daha uzun süre optimal dozda kullanılmasına olanak sağlayacağı ve tedavi etkinliğini arttıracığı kanaatindeyiz. Lokalize lezyonları olan olgularda ise oral beksarotenin yan etkilerinden kaçınmak için kullanımı daha güvenli ve daha tolere edilebilir bir seçenek olan topikal beksaroten tedavisi kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997; 90 (1): 354-71.
2. Weinstock MA: Epidemiology of mycosis fungoides.

Semin Dermatol 1994; 13 (3): 154-9.

3. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT: How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009; 114 (20): 4337-53.
4. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N et al: Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (5): 672-84.
5. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M et al: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (3): 418-25.
6. Yang XY, Wang LH, Chen T et al: Activation of human T lymphocytes is inhibited by peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) agonists. PPARgamma co-association with transcription factor NFAT. *J Biol Chem* 2000; 275 (7): 4541-4.
7. Komuves LG, Hanley K, Lefebvre AM et al: Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo. *J Invest Dermatol* 2000; 115 (3): 353-60.
8. Clark RB, Bishop-Bailey D, Estrada-Hernandez T et al: The nuclear receptor PPAR gamma and immunoregulation: PPAR gamma mediates inhibition of helper T cell responses. *J Immunol* 2000; 164 (3): 1364-71.
9. Cheng SX, Kupper T: A new rexinoid for cutaneous t-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137 (5): 649-52.
10. Nawa T, Nawa MT, Cai Y et al: Repression of TNF-alpha-induced E-selectin expression by PPAR activators: involvement of transcriptional repressor LRF-1/ATF3. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275 (2): 406-11.
11. Marx N, Mach F, Sauty A et al: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit IFN-gamma-induced expression of the T cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC in human endothelial cells. *J Immunol* 2000; 164 (12): 6503-8.
12. Duvic M, Martin AG, Kim Y et al: Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137 (5): 581-93.
13. Duvic M, Hymes K, Heald P et al: 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 (9): 2456-71.
14. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL et al: Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 160 (6): 1299-307.
15. Shimabukuro-Vornhagen A, Liebig T, von Bergwelt-Baildon M: Statins inhibit human APC function: implications for the treatment of GVHD. *Blood* 2008; 112 (4): 1544-5.
16. Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM et al: Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2496-9.
17. Bouwhuys SA, Davis MD, el-Azhary RA et al: Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (6): 991-6.
18. Apisarnthanarax N, Duvic M: Therapy options in cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1 (3): 403-20.
19. Breneman D, Duvic M, Kuzel T et al: Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002; 138 (3): 325-32.
20. D'Acunto C, Gurioli C, Neri I: Plaque stage mycosis fungoides treated with bexarotene at low dosage and UVB-NB. *J Dermatolog Treat* 2010; 21 (1): 45-8.
21. 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.