

# Kutanöz T Hücreli Lenfomada Foto(kemo)terapi

## Photo(chemo)therapy for Cutaneous T Cell Lymphoma

Esra Adışen, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara, Türkiye

### Özet

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) fototerapinin başarılı ve değerli bir tedavi seçeneği olmaya devam ettiği major dermatolojik hastalıklardan biridir. Ultraviyole (UV) ışığının KTHL'de faydalı etkisi lezyonların genellikle güneş görmeyen bölgelerde ortaya çıkması gözlemlenmiştir. Günümüzde genişband UVB, psoralenli UVA (PUVA), darband UVB ve uzun dalga boylu UVA (UVA1) şeklinde çok sayıda ışık kaynağı vardır ve tedavi için spesifik bir ışığın seçimi hastalığın evresine göre yapılmaktadır. Darband UVB yama döneminde etkili iken PUVA yaygın yama ve plak lezyonların bulunduğu evre IB ve IIA'da kullanılmaktadır. Vaka raporları ve küçük seriler UVA1'in erken dönem KTHL'de etkili olabileceğini göstermektedir. KTHL'da çeşitli fototerapi yöntemleriyle uzun süreli remisyonlar bildirilmekle birlikte relapslar da siktir. Bu yayında farklı fototerapi modalitelerinin KTHL'de etkinlikleri üzerinde durulmaktadır. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 105-11*)

**Anahtar Kelimeler:** Fototerapi, kutanöz T hücreli lenfoma, PUVA, darband UVB, UVA1, ekstrakorporeal fotoferez

### Summary

Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is one of the major dermatologic conditions for which phototherapy continues to be a successful and valuable treatment modality. The beneficial role of ultraviolet (UV) light on CTCL is suggested by the observation that lesions generally occur on non-sun-exposed areas. Currently, a number of light sources are available, namely broadband UVB, psoralen and UVA (PUVA), narrowband UVB, and long-wave UV (UVA1) and selection of the specific modality is generally based on the stage of the disease. The efficacy of narrowband UVB is limited to the patch stage, while PUVA is used for stage IB and IIA where widespread patches or plaques take place. Case reports or small series show the efficacy of UVA1 in the treatment of early-stage CTCL. Long term remission with various phototherapy modalities has been reported in CTCL while relapses are also common. The present review will focus on the efficacy of the different phototherapeutic modalities in the treatment of CTCL. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 105-11*)

**Key Words:** Phototherapy, cutaneous T cell lymphoma, PUVA, narrowband UVB, UVA1, extracorporeal photopheresis

### Giriş

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL), Hodgkin dışı T hücreli lenfomalardan olup erken evrelerde deriye sınırlıdır, ileri evreler dışında diğer organları etkilemezler. En sık formu olan mikozis fungoides (MF) yama ve plaklar şeklinde başlar. Kronik seyirlidir, geç evrelerde nodüller ve tümörler ortaya çıkarlar<sup>1-4</sup>. KTHL'de tedavinin amacı lezyonların yok edilmesi yani remisyonun sağlanması, yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve devam et-

tirilmesi, remisyon döneminin uzatılması ve mümkünse tamamen iyileştirmedir. Tedavi hastalığın evresine göre planlanmaktadır. Erken evrelerde deriye yönelik tedaviler, ileri evrelerde ise sistemik tedaviler gereklidir<sup>1-3</sup>. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sınıflamasında evre IA, IB ve IIA hastaları erken dönem KTHL şeklinde sınıflanmaktadır<sup>1</sup>. KTHL'da fototerapinin kullanımı lezyonların sıklıkla güneş görmeyen alanlarda ortaya çıkmasının gözlenmesi ile gündeme gelmiştir. KTHL'nın ultraviyole (UV) ile

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, 06500-Beşevler, Ankara, Türkiye E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



tedavisinde ilk uygulanan ışık kaynağı geniş band UVB olmuş, takiben psoralenli UVA (PUVA) ve darband UVB'nin uygulanmasına başlanılmıştır<sup>3-7</sup>.

## PUVA

KTHL tedavisinde PUVA ilk kez 1976 yılında Gilchrist ve ark.<sup>8</sup> tarafından eritrodermik, plak veya tümöral evre MF'i bulunan 9 hastada 12-76 seans şeklinde uygulanmış; olguların dört tanesinde 4,5-28 haftalık uygulama sonunda tam yanıt alınmış ve PUVA'nın MF tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir. Sonraki yıllarda MF tedavisinde PUVA'nın kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda KTHL'de fototerapi etkinliğinin değerlendirilmesinde bazı tanımlamalar kullanılmaktadır (Tablo 1)<sup>2,5,9-13</sup>.

KTHL'de PUVA, psoriasis tedavisine benzer şekilde kullanılır<sup>3,6</sup>. Genelde 0,6 mg/kg 8-metoksipsoralenin oral alımını takiben hastaya UVA uygulanır. Tedaviye başlangıç dozu, doz artışı, seans sıklığı konusunda farklılıklar bulunmakla birlikte genellikle başlangıç UVA dozu 0,5 j/cm<sup>2</sup>'dir ve indüksiyon fazında UVA dozu maksimum tolere edilen doza kadar yükseltilir. Çalışmalarda indüksiyon fazında uygulanan rejimlerde farklılıklar bulunmakla birlikte PUVA genellikle haftada 2-4 kez, sıklıkla da haftada iki kez uygulanmaktadır. Genel kural arıdışık uygulama olmamasıdır. EORTC erken evre MF'de lezyonlar kayboluncaya kadar haftada 2-3 tedavinin gerekli olduğunu belirtmiştir<sup>1</sup>. Tam yanıt oranları bu uygulamalarda farklılık göstermemektedir; farklı çalışmalarda haftada 2-4 ile tam yanıt oranı %64-89; haftada üç kez ile %42-86, haftada 2-3 uygulama ile %58-88'dir. Erken evre hastalıkta indüksiyon fazı 3-4 ay olarak belirlenmiştir<sup>7</sup>. Indüksiyon tedavisinden sonra tedavi sonlandırılır veya seans sayısı kademeli olarak azaltılarak idame tedavi yapılır<sup>1,3,6</sup>.

Çalışmalar PUVA'nın erken evre KTHL'de etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Tam yanıt sağlanma oranı evre IA'da %79-88, evre IB'de %52-59, evre IIA'da %83 ve evre III'de %46 şeklindedir.<sup>14,15</sup> Tam yanıt alınması için gerekli doz, hastalığın evresiyle ilişkilidir ve evre I hastalıkta evre II ve III'e göre daha düşüktür<sup>6,14,15</sup>. PUVA'nın MF'de histolojik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda PUVA'nın epidermal infiltratı etkili bir biçimde azalttığı, papiller dermisteki infiltrata

etkili olabildiği ancak retiküler dermisteki infiltratın belirgin olduğu durumlarda tedavi yanıtının iyi olmadığı belirlenmiştir<sup>4,12,16</sup>. EORTC; UVA'nın penetrasyonu ile ilişkili olan bu etkinlik nedeniyle PUVA'nın özellikle evre IB ve IIA için ideal olduğunu bildirmektedir<sup>1</sup>.

MF'de tedavilerin etkinliği kadar remisyon süreleri de önemlidir. Hönigsmann ve ark.<sup>17</sup> çalışmalarında 9 evre IA, 26 evre IB MF hastasında PUVA tedavisiyle, idame tedavi olmaksızın, evre IA olgularının %55'inde ortalama 20 ay, evre IB olgularının %38'inde ortalama 17 ay süreyle remisyon sağlandığını belirlemişlerdir. Evre IA'daki 9 olgudan beşinin, evre IB'deki 26 olgunun 10'unun 79 ay süreyle remisyonda olduğu görülmüştür. Querfeld ve ark.<sup>18</sup> 66 olgunun uzun dönem takibinde evre IA'daki olguların %30'unun, evre IB/IIA'dakilerin yarısının tedaviden 10 yıl sonra bile remisyonda olduğunu belirlemişlerdir. Roupe ve ark.<sup>19</sup> çalışmalarında 24 MF'li olgunun uzun dönem takibinde T1 hastalarının hepsinde tam yanıt alındığını ve bu olguların yarısının 3-18 yıllık takiplerde halen remisyonda olduğunu belirlemişlerdir. Hermann ve ark.<sup>14</sup> çalışmalarında evre IA'daki olguların %67'sinin iki yıl ve %58'inin beş yıl süreyle remisyonda olduğu görülmüştür; aynı oranlar IB'deki olgular için %41 ve %25; evre IIA'daki olgular için ise %67 bulunmuştur. Bu veriler PUVA'nın erken dönem MF'de uzun süreli remisyon sağladığını göstermektedir.

Uzun remisyon sürelerine rağmen erken evre hastalıkta relapslar siktir<sup>2</sup>. KTHL seyirinde idame tedaviye rağmen relaps gelişmesinden submikroskopik düzeyde hastalığın devam etmesi ya da derin dermal yapılarda ve folliküllerde atipik lenfositlerin bulunmaya devam etmesi suçlanmaktadır<sup>10,12,18,20</sup>. Relaps oranları evre IA'da %47 ve evre IB'de ise %75'tir<sup>5</sup>. Querfeld ve ark.<sup>18</sup> çalışmalarında PUVA ile tam yanıt alınan 66 olgunun yarısında ortalama 39 (2-127) aylık izlemde relaps izlenmiştir. Relaps görülen ve görülmeyen olguların verileri karşılaştırıldığında, tam yanıt sağlanması için gerekli süre relaps olmayan grupta dört ay, relaps olan grupta iki ay iken kümülatif doz relaps görülmeyen grupta daha yüksek bulunmuş ve araştırmacılar bu verileri yüksek doz UVA uygulamasının relapsları önlemesi veya relaps olan ve olmayan gruptaki hastalarda neoplastik hücrelerin biyolojik farklılıklarının olması şeklinde yorumlamışlardır. Rosenbaum ve ark.<sup>21</sup> çalışmalarında parapsoriasis, plak, tümöral evre ve eritrodermik MF'li 43 olgunun %58'inde tam yanıt sağlanmış, bu olguların tamamında ortalama altı ay

**Tablo 1.** Kutanöz T hücreli lenfomada fototerapi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan tanımlamalar

Tanımlama	Açıklama
İndüksiyon fazı	Lezyonların tam olarak iyileşmesi için geçen süre
Tam yanıt/ tam remisyon/ tam iyileşme	Lezyonların %90-100 oranında kaybolması En az dört hafta süreyle lezyon bulunmaması, histolojik olarak desteklenmesi
Yanıtsızlık	Lezyonlarda <%50 iyileşme
Remisyon	Klinik olarak lezyonsuz dönem*
Relaps	Yoğun PUVA ya da alternatif tedavi gerektiren klinik olarak belirgin hastalık
Histolojik iyileşme	Epidermotropizm/Pautrier mikroapselerinin yokluğu Dermis ve epidermiste atipik lenfosit bulunmaması Dermal inflamatuvar infiltratın belirgin düzeyde azalması

\* Hafif topikal tedaviyle kontrol altına alınabilen lezyonlar da remisyon dönemine dahil edilebilmektedir<sup>11</sup>

çinde relaps görülmüştür. Bu olguların 68'inin idame tedavi alması, idame tedavinin hastalığın olağan seyrini etkilemediğini düşündürmüştür.

KTHL'de PUVA ile idame tedavinin gerekliliği tartışmalıdır. İdame tedavinin amacı hastalığın mevcut durumunu korumak, minimal rezidü hastalık durumunu sağlamak, relapsı azaltmak, hastaliksız süreyi uzatmak; hastanın yaşam kalitesini korumak ve hastanın sağ kalım süresini uzatmaktır<sup>2</sup>. Çalışmaların %85'inde haftada birden, altı haftada bire kadar değişik sıklıkta ve iki yıl ile devamlı uygulama gibi farklı sürelerle idame tedavi uygulanmıştır<sup>7,18,21</sup>. Relaps olan MF'li hastalarda ikinci kez PUVA uygulaması ile alınan tam yanıt, seans sayısı ve remisyon süresinin ilk PUVA tedavisine benzer olduğunun gösterilmesi<sup>3,18,21,22</sup> idame tedavi yerine sadece relaps geliştiği dönemlerde indüksiyon tedavisinin tekrarlanmasını gündeme getirmiştir. Dummer ve ark.<sup>2</sup> ise relaps riskinin yüksek olması nedeniyle evre IB ve follikülotropik hastalık veya kalın plaklar ve büyük hücreli transformasyon görülen olgularda idame tedavi önermişlerdir. Genel olarak idame tedavinin etkinliğinin kümülatif UVA'nın yan etkileri ile dengelenmesi önerilmektedir<sup>1,3,6</sup>. Fototerapi alan MF'li hastalarda deri kanserlerinin prevalansı bilinmemektedir. Psoriasisli hastaların verileri dikkate alındığında PUVA seans sayısının 200'ün üzerinde veya kümülatif dozun 1200 j/cm<sup>2</sup> üzerinde olduğu durumlarda melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>6,23</sup>. EORTC'nin MF'in idame tedavisi konusundaki görüşü erken evre hastalıkta idame PUVA tedavisinin relapsı nadiren önlediği, bu nedenle de kümülatif dozun artmaması için idame tedavinin yapılmaması şeklindedir<sup>1</sup>. Bununla birlikte bu konuda uzlaşma sağlanmamıştır<sup>3,6</sup>.

Evre IA'da sağ kalım oranı genel popülasyondan farklı değildir. Evre IB'de ise genel popülasyondan daha düşük orandır<sup>5</sup>. Beş yıllık sağ kalım oranı evre IB'de %73-86, evre IIA'da %49-73 iken evre IIB de ise %40-65'tir<sup>5</sup>. Erken dönem KTHL'de PUVA etkili bir tedavi seçeneği olmasına karşın PUVA'nın sağ kalım oranlarına etkisi çok net bilinmemektedir<sup>1,6,18</sup>. Hastaların 15 yıla kadar takip edildiği bir çalışmada evre IA'daki olgularda (n=19) 10 yılın sonunda sağ kalım oranı %89; evre IB'dekiler (n=49) için bu oran %78; evre IIA'daki olgularda (n=6) ise %100 olarak belirlenmiş, dönemlere göre sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir<sup>14</sup>. Başka bir

çalışmada ise hastaliksız sağ kalım oranı 10 yıl sonunda IA'da %30, evre IB/IIA'da ise %50 olarak bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Çocukluk veya adölesan dönemi MF tedavisinde lokal PUVA'nın tek ya da az sayıda yama lezyonu bulunanlarda krem PUVA, daha yaygın lezyonları olanlarda ise banyo PUVA şeklinde kullanılabilmesi belirtilmektedir. Diğer fototerapi seçeneklerinin uygulanmadığı hastalarda alternatif tedavi olarak önerilen topikal PUVA'nın etkinliği sistemik PUVA ile karşılaştırılmamıştır<sup>4,24,25</sup>.

PUVA'nın interferon (IFN)- $\alpha$ 2b, retinoid ve total deri elektron demeti tedavisi ile birlikte kullanımının etkinlikleri araştırılmıştır. PUVA ile birlikte kullanılan retinoid ve IFN'nun PUVA ilişkili kutanöz karsinogenez riskini azaltabileceği buna karşın total deri elektron demeti tedavisinin bu riski artırabileceği belirtilmektedir<sup>4,6</sup>. Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın mevcut veriler, IFN- $\alpha$ 2b (9-36MU/hafta) ve PUVA kombinasyonunun; tam iyileşme oranının tek başına PUVA ile aynı ya da daha yüksek olması, tam remisyon için gereken kümülatif dozun daha düşük olması ve daha ileri evre hastalıkta etkili olması gibi avantajları olduğunu göstermektedir. 4,26-28 EORTC; PUVA/IFN kombinasyonunun ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilmesini belirtmektedir<sup>1</sup>.

## UVB

MF tedavisinde kullanılan ilk artifisyal ışık kaynağı UVB'dir. UVB'nin yama evre MF tedavisinde etkinliği 1950'lerden beri bilinmektedir<sup>10</sup>. Ramsay ve ark.<sup>29</sup> 36 erken dönem MF'li (IA ve IB) hastada çeşitli UVB kaynaklarının etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %83'ünde ortalama 22 ay süreyle tam remisyon sağlandığını göstermişlerdir. Resnik ve ark.<sup>30</sup> ise UVB tedavisiyle 34 erken dönem MF'li olguda, tam yanıtın olguların %74'ünde ortalama beş ayda sağlandığını göstermişler, 94 aylık takip döneminde olguların %23'ünün halen remisyonunda olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmaları erken evre MF'de UVB'nin etkinliğini ve bu etkinin uzun süreli olduğunu göstermekle birlikte iki çalışmada da geniş band UVB ile eritem ve irritasyonun fazla olduğu belirtilmiştir. Sonraki yıllarda darband UVB (311-312nm) erken evre MF'de kullanılmıştır (Tablo 2)<sup>5,9-11,13,20,31-36</sup>.

Tablo 2. Darband ultraviyole B ile tedavi edilen MF hastalarının tedavi ve takip bilgileri

Çalışma	Hasta sayısı	Evre ve hasta sayısı (n)	Tam yanıt	Remisyon süresi	Relaps oranı
Hofer <sup>9</sup>	6	1a;1b	%95	6 ay	%100
Clark <sup>10</sup>	8	1a (4); 1b (4)	%75	20 ay	%50
Gathers <sup>20</sup>	24	1a (12); 1b (12)	%54.2	3 ay	%80
Diederer <sup>31</sup>	21	1a;1b	%81	24.5 ay	-
Ghods <sup>32</sup>	16	1a (6); 1b(10)	%75	4.5 ay	%50
Boztepe <sup>33</sup>	14	1a (4); 1b (6); 2a (4)	%78	26 ay	-
El Mofty <sup>34</sup>	10	1a (1); 1b (9)	%70	-	-
Pavlotsky <sup>5</sup>	68	1a (32); 1b (36)	1a:%84, 1b: %78	27 hafta	%35
Gökdemir <sup>13</sup>	23	1a (6); 1b (15); 2a (2)	%91	10.9 ay	%0.05
Kural <sup>35</sup>	23	1a (10); 1b (13)	%83	17 ay	%37
Brazelli <sup>11</sup>	20	1a (10); 1b (10)	%90	8 ay	-
Perez <sup>36</sup>	23	1b	%57	-	%50

MF tedavisinde darband UVB psoriasisdekine benzer şekilde kullanılır. Çalışmalarda darband UVB'nin indüksiyon fazı haftada 2-3 kez uygulama ile ortalama 3-4 ayda tamamlanmaktadır<sup>3,7</sup>. Darband UVB erken dönem MF tedavisinde ilk kez Hofer ve ark.<sup>9</sup> tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada erken dönem MF'li altı olguda darband UVB ile ortalama altı haftalık tedavi sonunda beş olguda tam yanıt alınmış, darband UVB'nin erken dönem MF'de etkili olduğu belirtilmiştir. Sonraki yıllarda 8-68 vakalık serilerde UVB'nin erken evre MF'de etkinliği değerlendirilmiş ve olguların %54,2-91'inde tam yanıt sağlandığı bildirilmiştir. Tam yanıt için gerekli olan kümülatif UVB dozu ortalama 16,3-96,7 j/cm<sup>2</sup>'dir<sup>5,9,20,31-33</sup>.

Darband UVB'nin ışınlama zamanının kısa olması, irritasyon ve eritem yan etkilerinin geniş banddan az olması, geniş band UVB'den penetrasyonunun daha fazla olması, psoralen ilişkili yan etkilerinin olmayışı ve gebelik döneminde kullanılabilmesi gibi avantajları vardır<sup>3,4,11,20</sup>. Bununla birlikte UVB'nin PUVA'ya göre daha yüzeysel olan doku penetrasyonu nedeniyle KTHL tedavisinde kullanım alanı erken evre hastalıkla sınırlandırılmaktadır<sup>5,7,10</sup>. EORTC darband UVB'yi sadece yama döneminde önermektedir<sup>1</sup>.

Melaninin fotokoruyucu özelliğinin UV radyasyonunu absorbe edebilme yeteneğinden kaynaklandığı ve bu nedenle de koyu renk deride darband UVB'nin etkisinin daha az olduğu öne sürülmüştür<sup>20</sup>. Deri tiplerinin tedavi yanıtını etkilemediğini<sup>10</sup> ve koyu renk deride tedavi yanıtının iyi olduğunu<sup>13</sup> bildiren çalışmalar da vardır. Çalışmalarda hipopigmente MF'in darband UVB'den faydalanma oranının daha az olduğunu belirtilmektedir<sup>20</sup>.

PUVA, geniş band UVB ile darband UVB'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır<sup>5,31,34</sup>. Erken evre MF'de darband UVB'nin etkinliği PUVA'ya yakın bulunmuştur<sup>5</sup>. Diederer ve ark.<sup>31</sup> erken dönem MF'li (evre IA ve IB) 35 olguya PUVA, 21 olguya darband UVB uygulamışlardır. PUVA grubunda hastaların %71'inde ortalama 11 ayda (kümülatif doz, 283,2 J/cm<sup>2</sup>) tam yanıt alınırken, darband UVB grubunda olguların %81'inde ortalama 14 ayda tam yanıt (kümülatif doz, 31,8 J/cm<sup>2</sup>) alınmıştır. Bu çalışmada remisyon süresi PUVA grubunda ortalama 22,8 ay, darband UVB grubunda ortalama 24,5 ay olarak belirlenmiştir. Çalışmada darband UVB'nin PUVA ile benzer iyileşme oranları sağlayabildiği ve psoralen kullanılmamasının önemli bir avantaj olduğu belirtilmiştir. Pavlotsky ve ark.<sup>5</sup> 68'i darband, 43'ü genişband UVB ile tedavi edilen erken dönem MF'li olgularda ortalama 10 haftalık tedaviden sonra tam yanıt oranını darband UVB için evre IA'da %84 ve IB'de %78; genişband UVB için evre IA'da %89 ve IB'de ise %44 şeklinde belirlemiştir. Olguların %49'u yaklaşık 77 haftalık tedavisiz takip periyodunda remisyonunda kalmıştır. Bu çalışmada erken dönem MF'de UVB tedavilerinin etkinlikleri benzer bulunmuştur.

EI-Mofty ve ark.<sup>34</sup> çalışmalarında erken evre MF'li olgularda darband UVB, PUVA, psoralenli UVB'nin etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada sağ sol karşılaştırmalı yöntem kullanılmış ve bir gruba darband UVB ile PUVA, bir gruba psoralenli UVB ile PUVA uygulanmıştır. Tedavi yanıtları darband UVB/PUVA grubunda 48 seans, psoralenli UVB/PUVA grubunda 36 seans sonrası değerlendirildiğinde ilk gruptaki olguların hem darband

UVB hem PUVA ile %70'inde, ikinci gruptaki olguların psoralenli UVB ile %80'inde, PUVA ile %70'inde tam yanıt alınmıştır. Her iki grupta da histolojik düzelme oranı birbirine yakın bulunmuştur. Bu verilerle erken evre MF'de darband UVB, psoralenli UVB ve PUVA'nın benzer iyileşme oranları sağladığı ve psoralenin, UVB'nin etkisini artırmadığı belirtilmiştir.

Darband UVB tedavisi ile sağlanan remisyon süreleri 3-26 ay arasında değişmektedir, relaps oranı ise %80'lere ulaşmaktadır<sup>5,10,11,13,20,32-36</sup>. Tedaviye kısmi yanıt veren veya histolojik düzelenin tam olmadığı olgularda relaps riskinin daha fazla olduğu belirtilmektedir.<sup>10</sup> İdame tedavinin relapsları azaltacağı ve remisyon süresini uzatabileceğini savunanlar olmasına karşın, idame tedavinin gerekliliği halen tartışmalıdır<sup>6,7,9,11,33</sup>. Pavlotsky ve ark.<sup>5</sup> çalışmalarında idame tedavi alanların %33'ünde, almayanların ise %48'inde relaps izlenmişlerdir. Relaps gelişen olgularda tam yanıt sağlanma oranının yüksek (%61) olması nedeniyle, kümülatif dozun artmaması için ilk darband UVB uygulamasının kademeli şekilde sonlandırılması ve sadece relaps gelişen olgularda ikinci kür UVB'den sonra idame tedavi yapılmasını önermişlerdir. Darband UVB ile idame tedavi haftada birden ayda bire değişen sıklıkta ve bir yıldan beş yıla kadar değişen sürelerde önerilmiştir<sup>7</sup>. Tedavi araları uzadıkça tolere edilen dozun azalması ve UVB'nin sağladığı pigmentasyonun erken kaybı nedeniyle idame tedaviye hasta uyumunun zor olduğu belirtilmekle birlikte<sup>7,10</sup> aralıklı UVB'nin iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar da vardır<sup>5,33</sup>.

## UVA1

UVA1 (340-400nm) atopik dermatit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. UVA1'in atopik dermatitteki teropötik etkisi hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayan yardımcı T hücrelerinin apoptozu ile açıklanmaktadır. Bu gözlem, UVA1'in yardımcı T hücrelerinin etyopatogenezde rol oynadığı bilinen KTHL'da da etkili olabileceğini düşündürmüştür<sup>37</sup>. UVA1'in PUVA'dan yüksek dozda kullanılması ve dalga boyuyla ilişkili olarak enerjinin daha derine penetrasyon özelliği UVA1'in hem yüzeysel kapillerlerde dolaşan neoplastik hücrelere hem de ileri evre hastalıkta nodüler infiltrattaki lenfositlere etkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>37,38</sup>. Ayrıca UVA1'in psoralen ilişkili yan etkileri yoktur<sup>37</sup>. Bu gözlemler UVA1'in MF'de PUVA'ya yakın ya da daha üstün teropötik etkinlik sağlayabileceğini düşündürmüştür. Bir çalışmada 8'i evre IA, dördü evre IIB ve biri evre III'deki toplam 13 hasta 100 j/cm<sup>2</sup>/gün UVA1 ile tedavi edildiğinde, 11 olguda tam yanıt, evre IB'deki bir, IIB'deki bir olguda ise kısmi yanıt alınmıştır<sup>38</sup>. Ortalama kümülatif dozun 2149 j/cm<sup>2</sup>/gün olduğu çalışmada 7 olgunun 7,2 aylık takip döneminde remisyonunda kaldığı, dört olguda üçüncü ayda relaps geliştiği görülmüştür. Çalışmada UVA1 görmeyen bölgelerdeki lezyonların sebat ettiğine dikkat çekilerek UVA1'in deriye direkt etki gösterdiği, sistemik etkisinin olmadığı belirtilmiştir<sup>38</sup>. Bir başka çalışmada evre I MF'li üç hastada orta doz (60 j/cm<sup>2</sup>/gün) ve yüksek doz (130 j/cm<sup>2</sup>/gün) uygulamalarının her ikisi de 16-20 seansta tam iyileşme sağlamışlardır<sup>37</sup>. Bu verilerle ilk izlenimler UVA1'in erken evre MF'de hızlı



ve tam yanıt sağlama özelliği ile PUVA'ya iyi bir alternatif olabileceği ve PUVA'ya yanıt vermeyen plak ve nodüllerin UVA1'den faydalanabileceği yönündedir<sup>37,38</sup>.

## Ekstrakorporeal Fotoferez

Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF) Edelson ve ark. tarafından KTHL tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir immünoterapi yöntemidir<sup>39</sup>. EKF standart aferez yöntemi ile uygulanmaktadır. İşlem kısaca periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanması, bu hücrelerin 8-MOP içeren ortamda UVA ile karşılaştırılması ve aynı seansta hastaya bu kanın tekrar infüzyonu basamaklarından oluşur<sup>40</sup>.

FDA, 1988 yılında KTHL'nin palyatif tedavisinde EKF'nin kullanımını onaylamıştır<sup>39</sup>. Eritrodermik KTHL'de ilk sırada önerilen tedavidir<sup>1,40,41</sup>. İngiltere'de Photopheresis Expert Group'un tedavinin standardize edilmesi amacıyla yayınladığı uzlaşma raporunda EKF önerilen KTHL hastalarının özellikleri: Eritrodermi ve histolojik olarak da gösterilmiş evre III veya IVA KTHL olması zorunluluğuna ek olarak, dolaşımda klonal hastalık (PCR veya Southern Blot analizle belirlenen dolaşan T hücre klonları) veya periferik kanda Sezary hücrelerinin lenfositlerin %10'undan fazla olması veya CD4/CD8 oranının 10 ve üzeri olması şeklinde tanımlanmıştır<sup>41</sup>.

KTHL tedavisinde EKF ayda bir kez ardışık iki gün uygulanır, tedavi yanıtı üç aylık aralarla değerlendirilir<sup>41,42</sup>. Tedavinin devamına, kesilmesine ya da adjuvan tedavi gereksinimine 6-8 aylık tedaviden sonra karar verilir. Yanıt alınanlarda tedavinin 8 hafta aralıkla üç seans uygulandıktan sonra kesilmesi ya da 6-8 hafta aralıklarla idame tedavi yapılması şeklinde görüşler vardır<sup>40,43,44</sup>.

EKF, KTHL tedavisinde evre II-IVA'da tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir<sup>45-57</sup>. Tüm evreler düşünüldüğünde olguların %36,8-85'inde değişik oranlarda, %14-54'ünde

ise tam yanıt alınabilmektedir (Tablo 3)<sup>39,45-59</sup>. Evrelere göre yanıt oranı T1 için %57,1, T2 için %61,8, T3 için %31,8 ve T4 için %57,6'dır<sup>44,45,54</sup>. Sezary sendromlu olgularda ise altı aylık EKF tedavisiyle, olguların %42,9-57'sinde yanıt alınmaktadır<sup>44-46,50,57</sup>. EKF maliyeti yüksek bir yöntem olduğu için erken evre MF'de kullanılması tartışmalıdır<sup>44,48,49,56</sup>. Plak evre MF tedavisinde PUVA ve EKF'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 3 ay haftada iki kez kullanılan PUVA; altı ay, ayda bir kez uygulanan EKF'den daha etkili bulunmuştur<sup>60</sup>. KTHL'li hastalarda klasik tedavilerle ortalama 30-40 ay arasında olan sağ kalım süresinin, EKF ile 60-100 ay olduğu belirlenmiştir<sup>42</sup>.

## Kaynaklar

1. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
2. Dummer R, Assaf C, Bagot M et al: Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007;43:2321-9.
3. Knobler E: Current management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Dermatol* 2004;22:197-208.
4. Baron ED, Stevens SR: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:303-10.
5. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H: UVB in management of early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:565-72.
6. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group: Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003;149:1095-107.
7. Carter J, Zug KA: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: Online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:39-50.
8. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB: Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683-9.
9. Hofer A, Cerroni L, Keri H, Wolf P: Narrow band (311-nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:1377-80.

**Tablo 3.** Evre I-IV Kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde ekstrakorporeal fotoferezin etkinliği

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Tedavi yanıtı	Tam yanıt
Edelson <sup>39</sup>	1987	37 (29: eritrodermik)	27 (%73)	9 (%24)
Koh <sup>47</sup>	1994	34 (31: eritrodermik)	18 (%53)	13 (%38)
Prinz <sup>48</sup>	1995	17 (3: eritrodermik)	12 (%71)	7 (%41)
Zic <sup>44</sup>	1996	20	10 (%50)	5 (%25)
Gottlieb <sup>49</sup>	1996	31	20 (%65)	13 (%46)
Duvic <sup>45</sup>	1996	34	17 (%50)	11 (%32)
Russell-Jones <sup>46</sup>	1997	19 (eritrodermik)	10 (%53)	7 (%37)
Dippel <sup>50</sup>	1997	19	7 (%37)	5 (%26)
Zouboulis <sup>51</sup>	1998	20	13 (%65)	-
Jiang <sup>52</sup>	1999	25	20 (%80)	5 (%20)
Crovetti <sup>53</sup>	2000	30	22 (%73)	10 (%33)
Bissacia <sup>54</sup>	2000	37	20 (%54)	5 (%14)
Wollina <sup>55</sup>	2000	13	11 (%85)	7 (%54)
Wollina <sup>56</sup>	2001	15	10 (%67)	5 (%33)
Evans <sup>57</sup>	2001	23 (Sezary sendromu)	13 (%56)	0
Suchin <sup>58</sup>	2002	47	37 (%79)	12 (%47)
Quaglino <sup>59</sup>	2004	19	12 (%63)	-

10. Clark C, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000;136:748-52.
11. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G: Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:229-33.
12. Lowe N, Cripps D, Dufton P, Vickers C: Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1979;115:50-3.
13. Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A: Narrow-band UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:804-9.
14. Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): longterm follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-42.
15. Roenigk HH Jr: Effectiveness of psoralens in mycosis fungoides. *Natl Cancer Inst Monogr* 1984;66:179-83.
16. Hodge L, Briffa DV, Warin A, Gange R, Bleehen S: Photochemotherapy in mycosis fungoides. *Br Med J* 1977;2:1257-9.
17. Hönigsman H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K: Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:238-45.
18. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM et al: Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.
19. Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C: PUVA in early mycosis fungoides may give long term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol* 1996;76:475-8.
20. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosisfungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:191-7.
21. Rosenbaum MM, Roenigk HH Jr, Caro WA, Esker A: Photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma and parapsoriasis en plaques: long-term follow-up in forty-three patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:613-22.
22. Wackernagel A, Hofer A, Legat F, Kerl H, Wolf P: Efficacy of 8-methoxypsoralen vs. 5-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2006;154:519-23.
23. Stern R, Lunder E: Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA): a meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
24. Pabsch H, Rütten A, Von Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J: Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:557-61.
25. Tan E, Tay YK, Giam YC: Profile and outcome of childhood mycosis fungoides in Singapore. *Pediatr Dermatol* 2000;17:352-6.
26. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:146-60.
27. Stadler R, Otte HG, Luger T et al: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-81.
28. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B et al: Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999;84:809-13.
29. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA: Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1992;128:931-3.
30. Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:73-7.
31. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders CJG, Toonstra J, van Vloten WA: Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:215-9.
32. Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, Safar F, Chams-Davatchi C: Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30:376-8.
33. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F: Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
34. El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M et al:Narrowband UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of earlystage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:281-6.
35. Kural Y, Onsun N, Aygin S, Demirkesen C, Büyükbabani N: Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:104-6.
36. Coronel-Pérez IM, Carrizosa-Esquivel AM, Camacho-Martínez F: Narrow band UVB therapy in early stage mycosis fungoides. A study of 23 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:259-64.
37. Plettemberg H, Stege H, Megahed M et al: Ultraviolet A1 (340 to 400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:47-50.
38. Zane C, Leali C, Airo P, De Panfilis G, Pinton PC: 'High-dose'UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, anderythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:629-33.
39. Edelson RL, Berger C, Gasparso F et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
40. Zic JA: The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-46.
41. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008;158:659-78.
42. Adışen E, Güler MA: Ekstrakorporeal fotoforez, etki mekanizması, yan etkileri, dermatolojik endikasyonları. *TURKDERM* 2008;42:39-44.
43. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R; British Photodermatology Group; UK Skin Lymphoma Group. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154:7-20.
44. Zic J, Stricklin G, Greer J et al: Long term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-45.
45. Duvic M, Hester JP, Lemak A: Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:573-9.
46. Russell-Jones R, Fraser-Andrews EA, Spittle M, Whittaker S: Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. *Lancet* 1997;350:886.
47. Koh HK: Extracorporeal photopheresis for the treatment of 34 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Invest Dermatol* 1994;2:260.
48. Prinz B, Behrens W, Holzle E, Plewig G: Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: the Dusseldorfand Munich experience. *Arch Dermatol Res* 1995;287:621-6.
49. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-57.
50. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, Orfanos CE: Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1997;5:32-3.
51. Zouboulis CC, Schmuth M, Doepfner S, Dippel E, Orfanos CE: Extracorporeal photopheresis of cutaneous T-cell lymphoma is associated with reduction of peripheral CD4+ lymphocytes. *Dermatology* 1998;196:305-8.
52. Jiang SB, Dietz SB, Kim M, Lim HW: Extracorporeal photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma: a 9.7 year experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:161-5.

53. Crovetti G, Carabelli A, Berti Fet al. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: five-year experience. *Int J Artif Organs* 2000;23:55-62.
54. Bisaccia E, Gonzales J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS: Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:263-71.
55. Wollina U, Liebold K, Kaatz M, Looks A, Stuhlert A, Lange D: Survival of patients with cutaneous T-cell lymphoma after treatment with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Rep* 2000;7:1197-201.
56. Wollina U, Looks A, Meyer J et al: Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:253-60.
57. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ et al: Extracorporeal photopheresis in Se'zary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298-301.
58. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138:1054-60.
59. Quaglino P, Fierro MT, Rossotto GL, Savoia P, Bernengo MG: Treatment of advanced mycosis fungoides ĞSe'zary syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2004;150:327-36.
60. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Scarisbrick JJ, Seed PT, Russell-Jones R: A randomised cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Dermatol* 2004;29:231-6.