

MİKOZİS FUNGOİDES TEDAVİSİNDE RETİNOİDLER

RETINOIDS IN THE TREATMENT OF MYCOSIS FUNGOIDES

Emin Özlü*, Ragıp Ertaş**

*Yrd. Doç. Dr. Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Düzce
**Uzmn. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri
Yazışma Adresi: Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Düzce.
e-posta: dermatolog@gmail.com
Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is the most common subtype of cutaneous T cell lymphoma (CTCL). The disease have a variable clinical course, ranging from indolent disesae to aggressive, rapidly progressive disease. Therapies for MF are various and range from skin-directed therapy to chemotherapy. Retinoids are vitamin A derivatives modulating cell proliferation, differentiation, apoptosis and affecting the immune response. They have been used for many years in therapy of MF but its exact mechanism of action remains unclear. The retinoids are a crucial component of the treatment options for all stages of MF due to the ease of administration and relatively low toxicity profile. Bexarotene is the first retinoid approved by the Food and Drug Administration (FDA) for treatment of CTCL. Combination treatment with retinoids and other agents against MF seems well tolerated and associated with higher response rates in relapsed or refractory patients. In this review, the literature on the results of the use of retinoids in patients with MF are reviewed.

Key words: Mycosis fungoides, retinoids, treatment

ÖZET

Mikozis fungoides (MF) en sık görülen kutane T hücreli lenfoma (KTHL) formudur. Hastalık yavaş seyirliден agresif hızlı seyirli formlara kadar değişken klinik seyri vardır. MF tedavisinde birçok alternatif mevcuttur ve deriyi hedefleyen tedavilerden kemoterapiye kadar değişen farklı yöntemler tedavide kullanılır. Retinoidler hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozisi düzenleyen ve immün yanıtı etkileyen A vitamini türevleridir. Retinoidler MF tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır ancak etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Retinoidler uygulama kolaylığı ve nispeten düşük toksisite profili nedeniyle MF'in tüm evrelerinde tedavi seçeneklerinin önemli bir bileşenidir. Beksaroten KTHL tedavisinde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk retinoiddir. MF tedavisinde retinoidlerin diğer ajanlarla kombinasyonu iyi tolere edilir ve nükseden, dirençli hastalarda daha yüksek tedavi cevabı ile ilişkilidir. Bu derlemede, MF hastalarında retinoidlerin kullanımı ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, retinoidler, tedavi

GİRİŞ

Retinoidler, A vitamininin yapısal ve işlevsel türevleri olan sinyal molekülleridir. Retinoid reseptörleri hemen hemen vücudun tüm organ sistemlerinde bulunur ve vücutta embriyonik gelişim, görme, bağışıklığın düzenlenmesi, hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozis gibi önemli fonksiyonların düzenlenmesinde rol alırlar.¹ Retinoidler kanser tedavisinde kullanılan klasik sitotoksik kemoterapi ilaçlarının aksine; immünsüpresyon yapmadıkları ve sıklıkla bağışıklık yanıtını artırdıkları için 'biyolojik yanıt düzenleyiciler' olarak kabul edilmektedir.² T hücreli lenfomalarda ise retinoidlerin etkilenmiş T lenfositlerde apoptozisi ve deoksiribonükleik asit (DNA) fragmentasyonunu indükledikleri düşünülmektedir.¹

Kutane T hücreli lenfomalar (KTHL), farklı klinik, histolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler ile karakterize olan bir grup heterojen lenfoid neoplazmaları içerir.³ Mikozis fungoides (MF) ise yıllık insidansı yaklaşık milyonda 4 olan en sık görülen KTHL alt tipidir.⁴ Hastalık tipik olarak klinikte yama, plak ve tümöral lezyonlarla seyredir. Hastalık erken evrelerde (IA-IIA) yavaş klinik seyirli iken; ileri evrelerde (IIB-IV) sağkalım süresi kısa olabilir. MF tedavisi hastalığın evresine bağlıdır.³ MF'in erken evrelerinde fototerapi ve topikal tedaviler tedavinin temelini oluşturur ancak retinoidler veya interferonlar gibi biyolojik yanıt düzenleyiciler de sıklıkla kullanılır. Sistemik tedaviler ise sıklıkla lokal veya deriyi hedef alan tedavilerin başarısız olduğu hastalarda ve daha yaygın hastalığı olanlarda kullanılır.¹ Retinoidlerin MF tedavisinde monoterapi veya kemoterapilerle kombine olarak ilk kullanımı 1980'li yıllara dayanır.² Bugün ise topikal ve sistemik retinoidler MF tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.¹ Bu makalede topikal ve sistemik retinoidlerin MF tedavisinde kullanımına odaklanılmıştır.

RETİNOİDLER ve ETKİ MEKANİZMALARI

Tüm retinoidler benzer moleküler yapıya sahiptir. Vücutta retinol önce all-trans retinoik asite metabolize olur ve daha sonra da karaciğerde 13-cis retinoik asit (izotretinoin) ve 9-cis retinoik asite izomerize olur. Asitretin, etretinat gibi ikinci kuşak retinoidler retinolden türetilmiştir. Ardından arotinoidler olarak adlandırılan poliaromatik üçüncü kuşak retinoidler (örn. beksaroten) türetilmiştir.⁵ Daha sonra 9-cis retinoik asitin sentetik analogu olan alitretinoinin MF tedavisinde yeni bir tedavi alternatifi olabileceği bildirilmiştir.¹

Retinoidlerin biyolojik etkileri iki farklı intraselüler reseptör ailesi tarafından düzenlenir: retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleri (RXR). Hem RAR hem de RXR proteinlerinin α , β , γ olmak üzere 3 alt tipi tanımlanmıştır.⁶ Bu reseptörler tiroid hormon reseptörleri, D vitamini reseptörleri ve glukokortikoid reseptörlerini de içeren daha geniş bir nükleer reseptör ailesine aittir ve bu nükleer reseptörlerin bazılarının transaktivasyonunun retinoidler ile görülen bazı yan etkiler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹

Retinoidlerin etki mekanizmaları ile ilgili önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen; tümörögenезis ve kanser biyolojisi üzerine olan etkileri çok az anlaşılmıştır. RAR reseptörleri sadece all-trans retinoik asit, 9-cis retinoik asit veya asitretin, etretinat gibi sentetik retinoidlere bağlanır. RXR reseptörleri ise sadece 9-cis retinoik asit veya reksinoidler olarak adlandırılan beksaroten gibi sentetik retinoidlere bağlanır.² Reseptör liganda bağlandıktan sonra ligand-reseptör kompleksinin oluşması yönünde değişikliği indükler. Bu kompleksler, malign hücrelerin terminal diferansiyasyonunu indükleyen spesifik

peptidlerin üretimini engelleyen ve spesifik genlerin transkripsiyonunu engelleyen spesifik DNA dizilerine bağlanır.⁶ Retinoidlerin tümör oluşumunda up-regüle olan bir enzim olan ornitin dekarboksilaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir.¹

Beksaroten, RXR reseptörüne bağlanır ve beksarotenin kaspaz yolağını aktive ederek apoptozisi indüklediği gösterilmiştir.⁷ Retinoidler anti-apoptotik özellik gösteren BCL-2 protein ekspresyonunu azaltır, apoptozu tetikleyen BAX protein ekspresyonunu ise artırır. RXR reseptörlerinin aktivasyonu ise tümör supresör protein olan p53 aktivasyonu ile ilişkilidir.¹ Reksinoidler anjiyogenezis, tümör migrasyonu ve invazyonunda önemli rolleri olan matriks metalloproteinazlar, vasküler endotelial büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü düzeyini azaltarak anti-tümör etki gösterirler.⁸

Retinoid ve reksinoidlerin immünomodulatuvar etkilerine yönelik yapılan çalışmalar mevcuttur. RAR reseptörleri insanlarda T ve B lenfositlerde eksprese edilir.¹ RAR γ reseptörlerinin aktivasyonu CD8+ T lenfosit cevabını artırmaktadır.⁹ Ayrıca retinoidler T lenfosit aktivasyonunda önemli olan Langerhans hücre antijen prezentasyonunu ve HLA-DR, CD11c ekspresyonunu artırmaktadır.¹ Retinoid ve reksinoidlerin interferon (IFN) γ düzeylerindeki artış ile ilişkili olan interlökin (IL) 2 reseptör ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.¹⁰

MİKOZİS FUNGOİDES ve RETİNOİDLER

İzotretinoin

İzotretinoin (13-cis retinoik asit) MF tedavisinde kullanılan ilk retinoiddir. Tümör ve plak evre MF tedavisinde 1-3 mg/kg/gün dozunda izotretinoin monoterapi tedavisi etkili olmuştur.⁶ Kessler ve ark.¹¹ 25 MF hastasında 1-3 mg/kg/gün izotretinoin kullanmışlar ve 3

hastada komplet remisyon görüldüğünü bildirmişlerdir. Leverkus ve ark.¹² ise folikülotropik MF hastasında rezidüel kist ve komedonların tedavisinde izotretinoinin en yüksek 1 mg/kg/gün dozunda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Woo ve ark.¹³ ise metotreksat ve psoralen UVA (PUVA) tedavisiyle cevap alınamayan evre IIA MF hastasında izotretinoin 20 mg/gün tedavisinin eklenmesiyle 6 hafta sonra remisyon gözlendiğini bildirmişlerdir.

Etretinat

Etretinat Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından psoriasis tedavisinde onaylanmış bir retinoiddir ve MF tedavisinde de kullanılmıştır. Monoterapi tedavi olarak başarıyla MF tedavisinde kullanılmıştır.⁶ Claudy ve ark.¹⁴ 6 MF hastasında etretinatı 0.8-1 mg/kg/gün dozunda kullanmışlar ve 5 hastada klinik yanıt gözlendiğini bildirmişlerdir. Ancak etretinat uzun yarılanma ömrü, uzamış doku depolanma süresi ve kadınlarda uzamış teratojenite riski nedeniyle 1998 yılında piyasadan çekilmiştir.⁶

Asitretin

Asitretin MF tedavisinde monoterapi olarak veya diğer tedavi ajanlarıyla kombine olarak kullanılabilir.⁶ Yapılan bir retrospektif çalışmada 32 MF/Sezary sendromu (SS) hastasında asitretin kullanılmış ve genel yanıt oranının %59 olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Baykal ve ark.¹⁶ ise asitretin tedavisi kullanılan üç MF hastasında süperfisiyel kutanöz hemorajik lezyonların geliştiğini bildirmişlerdir. MF tedavisinde asitretin ile ilgili deneyimler sınırlıdır ancak anektodal kanıtlar asitretinin diğer RAR agonistlerinden veya beksarotenden daha az etkili olduğunu ileri sürmektedir. Ancak bu konuda yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar sınırlıdır.⁶

Beksaroten

Beksaroten selektif olarak RXR reseptörlerine bağlanan sentetik retinoiddir.

Bekсарoten dirençli ileri evre KTHL tedavisinde 1999 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 2002 yılında 75 mg'lık yumuşak jelatin kapsüller olarak lisanslanmıştır. Ancak erken evre KTHL tedavisinde de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bekсарoten kapsülün önerilen başlangıç dozu 300 mg/m²/gün'dür. Yan etkilere bağlı olarak doz 200 mg/m²/gün, 100 mg/m²/güne düşülebilir veya geçici olarak durdurulabilir. Ancak yan etkiler kontrol altına alındığında doz tekrar artırılabilir. Sekiz hafta tedaviden sonra 300 mg/m²/gün doz ile yeterli yanıt alınmadıysa doz dikkatli gözlem ile 400 mg/m²/güne yükseltilebilir. Bekсарoten evre IIB ve daha ileri evrelerdeki MF tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir.⁶ KTHL'da bekсарoten kullanımı erken evre (I-IIA) 58 MF hastası ve ileri evre (IIB-IVB) 94 MF/SS hastası ile yapılan iki faz II/III çalışmada araştırılmıştır.^{17,18} Erken evre MF hastaları ile yapılan çalışmada, toksisite açısından 300 mg/m²/gün doz ile başlangıç tedavisinin ideal olduğu ve bu dozda klinik yanıt oranının %54 olduğu bildirilmiştir.¹⁷ İleri evre hastalarla yapılan çalışmada ise 300 mg/m²/günden daha yüksek dozlardaki tedavinin (tam yanıt: %13) 300 mg/m²/gün doza (tam yanıt: %2) göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Abbott ve ark.¹⁹ ise 66 MF/SS hastası ile yaptıkları çalışmada, bir aylık bekсарoten monoterapi tedavisini tamamlayan 28 hastada klinik yanıt oranının %46 olduğunu bildirmişlerdir. Yetmiş MF hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise oral bekсарoten ile erken evre hastalarda yanıt oranının %53, ileri evre hastalarda ise %46 olduğu bildirilmiştir.²⁰ Buna karşın 37 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise oral bekсарoten ile erken evre KTHL olgularında genel yanıt oranının %83 iken ileri evrelerde bu oranın %33'e düştüğü bildirilmiştir.²¹

Bekсарotenin topikal jel formu da piyasada mevcuttur. Erken evre MF'i olan 67 hastada topikal bekсарoten günde iki kez, 20 hafta

kullanılmasıyla olguların %21'inde tam, %45'inde ise kısmi yanıt elde edildiği bildirilmiştir.²² Pediatrik MF hastalarında da topikal bekсарotenin kullanıldığı yönünde sınırlı veriler mevcuttur.²³ Ancak topikal bekсарotenin uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

Alitretinoin

Alitretinoin (9-cis retinoik asit) hem RAR hem de RXR reseptörlerine bağlanabilen sentetik retinoid türevidir.1 On MF hastası ve bir SS ile yapılan retrospektif bir çalışmada oral alitretinoin tek başına veya diğer tedaviler ile kombine olarak kullanılmış ve hastalarda tedavi sırasında lezyonlarda belirgin iyileşme gözlemlendiği ve yan etki profilinin düşük olduğu bildirilmiştir.²⁴ Alitretinoin MF tedavisinde umut vaat eden bir alternatif gibi görünmesine rağmen; ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeye yönelik yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

Tazaroten

Tazaroten retinoik asit β, γ reseptör agonistidir. Yirmi erken evre MF hastası ile yapılan bir çalışmada, topikal tazaroten %0.1, 24 hafta süreyle günde bir kez kullanılmış ve olguların %58'inde %50'den fazla iyileşme olduğu saptanmıştır.²⁵ Topikal tazarotenin MF tedavisinde etkinliği, güvenilirliği ve uzun dönem sonuçları ile ilgili veriler yetersiz olduğu için tedavi seçiminde ön planda yer alacak bir alternatif gibi görünmemektedir.

Retinoidler ve Kombinasyon Tedavileri

Retinoidler MF tedavisinde tedaviye yanıt oranını artırmak, remisyon süresini uzatmak ve ilacı daha düşük dozlarda kullanarak yan etki gelişmesini azaltmak amacıyla hem deriyi hedefleyen tedaviler hem de diğer sistemik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Ancak kombinasyon tedavilerinin en önemli sınırlılığı

monoterapi tedavilerine kıyasla etkinliklerinin daha fazla olduğu konusunun belirsizliğidir.¹ Altmış altı MF/SS olan hastada yapılan bir çalışmada izotretinoin PUVA ile kombine edilmiş ve tam yanıt oranının %72 olduğu bildirilmiştir.²⁶ Bir başka çalışmada ise asitretin ile PUVA kombinasyonu ile KTHL hastalarında %38 tam yanıt elde edildiği saptanmıştır.²⁷ MF tedavisinde asitretin ve PUVA kombinasyon tedavisinin asitretin monoterapisine göre daha etkili olduğu ileri sürülmüştür.⁶

Beksaroten KTHL tedavisinde özellikle PUVA, interferon alfa ve ekstrakorporeal fotoferez (EKF) tedavisi ile kombine olarak kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada erken evre MF hastalarında PUVA monoterapisi ile PUVA ile birlikte beksaroten kombinasyonu tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve gruplar arasında tedaviye yanıt oranlarında fark olmadığı ancak kombine tedavi alan grupta daha az seans PUVA tedavisi gerektiği bildirilmiştir.²⁸ Özellikle eritrodermik MF hastalarında beksaroten, interferon ve EKF üçlü tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar dışında beksarotenin vorinostat, gempitabin, metotreksat, denileukin diftitox ile kombine kullanımı mevcuttur.²⁹ Beksaroten ile interferon alfa tedavisinin 22 MF/SS hastasında kombine olarak kullanıldığı bir çalışmada tedaviye genel yanıt oranının %39 olduğu bildirilmiştir.³⁰ Illidge ve ark.³¹ ise KTHL tedavisinde gempitabin ve beksaroten kombinasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada tedaviye genel yanıt oranının 12. haftada %31 olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise nükseden veya dirençli 14 MF hastasında pralatrexate ile beksaroten kombinasyonu ile tedaviye yanıt oranının %50 olduğu ve tedavinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir.³²

RETİNOİDLERİN YAN ETKİLERİ

Retinoidler sitotoksik ajanlarla karşılaştırıldığında özgün yan etki profiline sahiptirler. Beksarotenin klinik çalışmalarda hastaların %100'ünde dislipidemiye, %40-100'ünde ise sekonder hipotiroidiye neden olduğu gösterilmiştir.⁶ Beksarotenin diğer yan etkileri arasında karaciğer fonksiyon testlerinde anomaliler, lökopeni, nötropeni, gastrointestinal rahatsızlıklar bulunur. Dislipidemi izotretinoin tedavisi alan hastalarda da sık görülür. Gebe hastalar ve gebe kalmak isteyen hastalar teratojen etkileri nedeniyle tüm retinoid tedavilerinden kaçınmalıdır.¹

Beksaroten ile sıklıkla 300 mg/m²/gün dozun üzerinde hiperlipidemi görülür ve sıklıkla trigliserit düzeylerindeki artış ile karakterizedir. Bu yükselme SREBP-1c geninin 'liver X reseptör' (LXR)/RXR heterodimerlerindeki transaktivasyona bağlı gelişir.⁶ Hiperlipideminin engellenmesi için beksaroten tedavisinden 1 hafta önce fenofibrat tedavisinin başlanması önerilmektedir.²⁹ Beksaroten tedavisi sırasında klinik çalışmalarda %40 hastada hipotiroidi görüldüğü bildirilmiştir. Beksaroten tedavisi sırasında hipofizden salınan tiroid stimüle edici hormon (TSH) üretiminin supresyonuna bağlı santral hipotiroidi gelişir. Yan etki gelişmesinin engellenmesi için beksaroten tedavisi başlanan hastalarda koruyucu tedaviler erken dönemde başlanmalı ve sıkı izlem yapılmalıdır.¹ Bu hastalarda hipotiroidi gelişmesini engellemek için tedavinin ilk gününden itibaren 25-50 µg günde bir kez oral tiroksin replasmanı önerilir.²⁹

SONUÇ

MF'in tüm evrelerinde sistemik retinoidler tedavinin önemli bir parçasıdır. Retinoidlere bağlı gelişen yan etkilerin birçoğunun doz bağımlı olduğu görülmektedir. Beksaroten MF tedavisinde FDA onaylı tek sistemik retinoiddir ancak tedavi süresince gelişebilecek hiperlipidemi ve hipotiroidi gibi yan etkiler açısından sıkı izlem gereklidir. Retinoidlerle diğer tedavi

ajanlarının kombinasyonu genellikle iyi tolere edilir ve tedaviye daha yüksek yanıtla ilişkili gibi görünmektedir. Ancak kombinasyon tedavilerinin etkinliği artırdığı konusunda yapılacak daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Huen AO, Kim EJ. The role of systemic retinoids in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin* 2015; 33: 715-29.
- 2- Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006; 19: 264-71.
- 3- Pileri A, Delfino C, Grandi V, et al. Role of bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: the clinical and immunological sides. *Immunotherapy* 2013; 5: 427-33.
- 4- Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064-73.
- 5- Stadler R, Kremer A. Therapeutic advances in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): from retinoids to rexinoids. *Semin Oncol* 2006; 33: S7-10.
- 6- Sokołowska-Wojdyło M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 19-29.
- 7- Zhang C, Hazarika P, Ni X, et al. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1234-40.
- 8- Yen WC, Prudente RY, Corpuz MR, et al. A selective retinoid X receptor agonist bexarotene (LGD1069, targretin) inhibits angiogenesis and metastasis in solid tumours. *Br J Cancer* 2006; 94: 654-60.
- 9- Gordy C, Dzhagalov I, He YW. Regulation of CD8 (+) T cell functions by RARgamma. *Semin Immunol* 2009; 21: 2-7.
- 10- Rook AH, Kubin M, Fox FE, et al. The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 795: 310-8.
- 11- Kessler JF, Meyskens FL Jr, Levine N, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet* 1983; 1: 1345-7.
- 12- Leverkus M, Rose C, Bröcker EB, et al. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: beneficial effect of isotretinoin for persisting cysts and comedones. *Br J Dermatol* 2005; 152: 193-4.
- 13- Woo YR, Lee HM, Lee JS, et al. Long-term follow-up of refractory mycosis fungoides which achieved remission with the addition of isotretinoin to methotrexate and psoralen plus ultraviolet a therapy. *Ann Dermatol* 2013; 25: 259-60.
- 14- Claudy AL, Rouchouse B, Boucheron S, et al. Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Br J Dermatol* 1983; 109: 49-56.
- 15- Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, et al. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 247-54.
- 16- Baykal C, Sun GP, Yazganoğlu KD. Superficial cutaneous hemorrhagic lesions in three mycosis fungoides patients using acitretin. *Dermatol Ther* 2017;30.
- 17- Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al; Worldwide Bexarotene Study Group. 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: 581-93.
- 18- Duvic M, Hymes K, Heald P, et al; Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2456-71.
- 19- Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1299-307.

- 20- Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, et al. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 672–684.
- 21- Vakeva L, Ranki A, Hahtola S. Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 258-63.
- 22- 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: 325-32.
- 23- Yazganoglu KD, Topkarci Z, Buyukbabani N, et al. Childhood mycosis fungoides: a report of 20 cases from Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 295-300.
- 24- Kapsler C, Herzinger T, Ruzicka T, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with oral alitretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 783-8.
- 25- Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 600-7.
- 26- Thomsen K, Hammar H, Molin L, et al. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 536-8.
- 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- Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol* 2012; 167: 678-87.
- 29- Panchal MR, Scarisbrick JJ. The utility of bexarotene in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 367-73.
- 30- Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 1799-803.
- 31- Illidge T, Chan C, Counsell N, et al. Phase II study of gemcitabine and bexarotene (GEMBEX) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2013; 109: 2566-73.
- 32- Talpur R, Thompson A, Gangar P, et al. Pralatrexate alone or in combination with bexarotene: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: 297-304.