



Mikozis Fungoides Güncel

Doç. Dr. Burhan Engin, Dr. Aslıhan Uzun, Doç. Dr. Zekayi Kutlubay, Prof. Dr. Yalçın Tüzün

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi: Dr. Burhan Engin, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
E-posta: burhanengin2000@gmail.com

Özet

Mikozis Fungoides Güncel

Derinin primer T hücreli lenfomaları, ektranodal non-Hodgkin lenfomaların heterojen bir grubudur. Mikozis fungoides ve Sezary sendromu, kutanöz T hücreli lenfomaların en sık iki alt tipidir. Hastalık, yamadan tümör formuna ilerleyici yavaş bir seyir gösterir. İleri evrelerde lenf nodlarında ve iç organlarda tutulum olabilir veya hastalık yüksek dereceli bir lenfoma türüne dönüşebilir. Tanı klinik, histopatolojik ve immünolojik verilerin kombinasyonuna dayanır. Hastalığı evrelemek için TNM sistemi kullanılmaktadır. Sınırlı evre hastalığı olanlar, deriye yönelik tedavilerle etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Bu tedaviler; topikal kortikosteroidler, topikal nitrojen mustard, topikal beksaroten, lokal radyoterapi ve topikal PUVA tedavisini içermektedir. Eğer deriye yönelik tedaviler etkisiz ise veya ileri evre hastalık gelişirse; interferon alfa, sistemik beksaroten, fotoferez, denilökin diftotoks, vorinostat, alemtuzumab, sitotoksik kemoterapi veya kombinasyonları içeren sistemik tedavilere başlanır. Mikozis fungoidesin prognozu, hastalığın evresine, lezyonların boyutu ve tipine, ektrakutanöz hastalık varlığına bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Kutanoz T hücreli lenfoma, Mikozis fungoides, Sezary sendromu

Abstract

Mycosis Fungoides up-to-Date

Primary cutaneous T-cell lymphomas are a heterogeneous group of extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are the two most common subtypes of cutaneous T-cell lymphomas. Disease shows a slow progression from patch to tumor form. In advanced stages, lymph nodes and internal organs can be involved, or disease may be converted to a high-grade lymphoma. Clinical diagnosis is based on the combination of histological and immunological data. The TNM system is used to stage the disease. Limited-stage disease can be treated effectively with skin-directed treatments. These treatments include; topical corticosteroids, topical nitrogen mustard, topical bexarotene comprises radiotherapy, and local PUVA. If skin-directed treatments are ineffective or advanced stage disease develops; systemic therapies including interferon alpha, systemic bexarotene, photopheresis, denileukin diftotox, vorinostat, alemtuzumab, cytotoxic chemotherapy or combinations thereof must be started. Mycosis fungoides prognosis is due to the stage of the disease, lesion size and type, and presence of extracutaneous disease.

Keywords: Cutaneous T-Cell lymphoma, Mycosis fungoides, Sezary syndrome

Giriş

Derinin primer T hücreli lenfomaları, büyük ölçüde tanı anında deriye sınırlı olan, ektranodal non-Hodgkin lenfomaların heterojen bir grubudur (1). Mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromu (SS), kutanöz T hücreli lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturan, en sık iki alt tiptir (2). Mikozis fungoides, epidermotropik CD4+ T hücrelerinin monoklonal çoğalmasıyla karakterize; derinin T hücreli lenfomalarının en sık görülen formudur (1,3,4). Sezary sendromu kötü prognozlu, agresif bir hastalık olarak, mikozis fungoidesten ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır (1,5,6). Sezary sendromu; eritrodermi, generalize lenfadenopati, deride, lenf nodlarında ve

periferik kanda serebriform hücreli neoplastik T hücrelerinin bulunması triadı ile tanımlanır (7). Mikozis fungoidesin yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 0,36'dır. Genellikle 45-55 yaşları arasında görülür ancak çocuk ve adolesanlarda da görülebilmektedir. Erkeklerde iki kat daha sık görülür (1,6).

Etyopatogenez

Epidemiyolojik çalışmalar, deri lenfoma alt tiplerinin çevresel veya viral ilişkili risk faktörlerini tutarlı bir şekilde tanımlamada başarısız olmuştur (8). Nadir bildirilen ailesel mikozis fungoides raporları ve hem sporadik, hem ailesel olgulardaki ortak HLA II sınıf antijenleri, genetik faktörlerin MF gelişimine katkıda bulunabildiğini düşündürmek-

tedir(9,10,11). Son zamanlarda hidroklorotiyazid kullanan hipertansif deri lenfoması hastalarından oluşan olgu serileri incelenmiş; bu hastalar hidroklorotiyazid kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, evre I hastalığa yakalanma oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (12).Derinin T hücreli lenfomaları non-Hodgkin lenfomaların bir alt tipi olarak görülür ve malign, yardımcı T hücrelerinden oluşur (1,13,14).

Apoptoz düzenlemesindeki bozukluklar, MF ve Sezary sendromu dahil olmak üzere birçok lenfoma türünün temel özelliğidir (15).Morfolojik olarak neoplastik infiltrat, epidermotropik ve küçük-orta boyutlu, geniş hiperkromatik, serebriform nükleuslu ve berrak sitoplazmalı atipik hücrelerden oluşur. Bu atipik lenfositler sık sık epiderminin bazal tabakasında lineer formda, inci dizisi şeklinde kolonize olurlar. Langerhans hücreleri ile ilişkili atipik lenfositlerin oluşturduğu agregatlar olan Pautrier mikroabseleri tanıda yardımcı olabilir; ancak olguların %25'inden azında görülmektedir (16,17). Neoplastik lenfositlerin tipik fenotipi CD3+, CD4+ ve CD8-’tir. CD8+ mikozis fungoides de tanımlanmıştır ancak nadirdir (18,19).

Klinik

Hastalık, yamadan tümör formuna ilerleyici yavaş bir seyir gösterir. İleri evrelerde lenf nodlarında ve iç organlarda tutulum olabilir veya hastalık yüksek dereceli bir lenfoma türüne dönüşebilir (20). Erken mikozis fungoidesin klinik özellikleri, ekzema, psoriasis gibi benign, inflamatuvar deri hastalıklarına benzeyebilir (21,22). Hastalığın erken klinik belirtileri, hafif eritemli, pembemsi veya kahverengimsi veya hipokromik, ince skuam ve hafif atrofi bulunan yama şeklinde lezyondur. Tek veya çok sayıda farklı çaplarda lezyon, genellikle kapalı alanlarda ve özellikle gluteal bölgede ve uyluklarda ortaya çıkar. Kaşıntı genellikle hafif-orta düzeyde olur. Bu lezyonlar, yıllarca stabil kalabilir, remisyona gidebilir veya plak aşamaya ilerleyebilir. Plak aşamasındaki lezyonlarda çap artışı ve infiltrasyon gözlenir. Lezyonlar anüler, polisiklik veya at nalı şeklinde, iyi sınırlı, asimetrik ve palpasyonda infiltratıdır. Lezyonun rengi pembeden morumsu/kahverengimsiye dönüşür. Kaşıntı daha belirgindir. Tümör evresindeki lezyonlar eritematöz-morumsu, büyük çaplı papüler veya nodüler görünümündedir. Bu aşamada plak ve yama lezyonlarla birliktelik görülebilir. Lezyonlar sıklıkla aksiller bölgede, inguinal bölgede, meme altı ve antekübital bölgelerde bulunur (23). Lenf nodu

veya visseral yayılım yama evresinde görülmez, plak evresinde nadirdir, tümör evresinde sıklıkla görülür (6,24). İlk etkilenen alanlar, bölgesel lenf nodlarıdır. Visseral tutulum dalak, karaciğer, akciğer gibi organları etkilerken, kemik iliği tutulumu nadirdir (6,25).

Tanı

Mikozis fungoidesin doğru tanısı; evreleme, prognoz ve tedavi seçeneklerini belirlemek için gereklidir. Tanı klinik, histopatolojik ve immünolojik verilerin kombinasyonuna dayanır. Özellikle yama/plak evresinde klinik ve patolojik özellikler ekzema, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklara benzediğinden kesin tanı zordur. Semptom başlangıcından itibaren tanı konma süresi ortalama 3-4 yıldır (5,26,27). Klonal T hücre reseptörlerinin gösterilmesi veya lezyonlu deri veya periferik kanda immüno-globülin gen yeniden düzenlemelerinin gösterilmesi, seçilmiş olgularda faydalı olabilir (28).

Evreleme

Hastalığı evrelemek için kullanılan TNM sistemi, 1979 yılında kurulmuş olup, 2007 yılında EORTC tarafından yeniden düzenlenmiştir (Tablo I ve II).

Tedavi

Mikozis fungoideste başarılı tedavi doğru evreleme, multi-disipliner yaklaşım ve kişiye özel tedavi gerektirir (29). Tedavi, uzun süreli remisyona sağlamaya odaklı olmalıdır (26). Çoğu uzman, tedaviye tek ajanla başlamak ve hastalığın ilerlemesi durumunda ek tedaviler eklemeyi tercih etmektedir. Sınırlı evre hastalığı olanlar, deriye yönelik tedavilerle etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Bu tedaviler; topikal kortikosteroidler, topikal nitrojen mustard, topikal beksaroten, lokal radyoterapi ve lokalPUVA tedavisini içermektedir. Hastaların çoğunda kısa vadeli klinik yanıt elde edilmekte, hastalık yıllar içinde tekrarlamakta fakat normal yaşam beklentisi olmaktadır (30,31). Uzun süreli remisyona sonrası tekrarlayan hastalık sıklıkla aynı modalite ile tedavi edilebilir.

Deriye yönelik tedaviler etkisiz ise veya ileri evre hastalık gelişirse; interferon alfa, sistemik beksaroten

Tablo 1. Mikozis Fungoides/Sezary Sendromu Sınıflandırılması (ISCL/EORTC revizyon) (3, 29)

TNM Sınıflaması	Özellikler
Tümör	T ₁ Vücut yüzeyinin %10'undan az yama*, papül ve/veya plaklar (T1a: Yama, T1b: Plak +/- yama)
	T ₂ Vücut yüzeyinin %10'undan fazla yama, papül ve/veya plaklar (T1a: Yama, T1b: Plak +/- yama)
	T ₃ Bir veya daha fazla tümör (çapı >1 cm)
	T ₄ Vücut yüzeyinin %80'inden fazla birleşen eritemli alanlar (eritroderma)
Lenf nodu	N ₀ Klinik olarak lenf nodu büyümesi yok, biyopsi gerekmez
	N ₁ Klinik olarak lenf nodu büyümesi var histopatoloji Dutch evre 1 veya NCI LN0-2. (N _{1a} : Klon negatif, N _{1b} : Klon pozitif)
	N ₂ Klinik olarak lenf nodu büyümesi var histopatoloji Dutch evre2 veya NCI LN3. (N _{2a} : Klon negatif, N _{2b} : Klon pozitif)
	N ₃ Klinik olarak lenf nodu büyümesi var histopatoloji Dutch evre 3-4 veya NCI LN4 pozitif veya negatif klon
	N _x Klinik olarak lenf nodu büyümesi var, doğrulayıcı histopatoloji yok
Metastaz	M ₀ Visseral organ tutulumu yok
	M ₁ Visseral organ tutulumu var (patolojik olarak onaylanmış karaciğer/dalak tutulumu olmalı)
Kan	B ₀ Önemli kan tutulumu yok: periferik kan lenfositlerinin ≤ %5'i atipik (Sezary) hücrelerdir.
	B ₁ Düşük kan tümör yükü: periferik kan lenfositlerinin %5'inden fazlası atipik (Sezary) hücrelerdir. (B _{0a} : Klon negatif, B _{0b} : Klon pozitif)
	B ₂ Yüksek tümör yükü: Klon pozitif, ≥1000 /uL Sézary hücresi

*Yamalar eleve veya indüre değil

ten, fotoferez, denilökin difitoks, vorinostat, alem-tuzumab, sitotoksik kemoterapi veya kombinasyonları içeren sistemik tedavilere başlanır. İleri evre hastalıkta yanıtlar sıklıkla kısmidir, uzun süreli değildir ve sağ kalımı arttıran hiçbir tedavi yöntemi yoktur (2, 5, 27). Kemoterapi, lenf nodu ve organ tutulumu olan hastalarda endikedir (32). Allojenik kök hücre nakli, seçilmiş ileri evre, genç hastalara hastalığın uzun süreli kontrolü için yapılabilir (33).

Mikozis fungoides veya Sezary sendromu olan hastalar, aşırı kuruluk ve şiddetli kaşıntıdan şikayetçidir. Oral antihistaminler, gabapentin, mirtazapin ya da aprepitant içeren maddeler ve nemlendiriciler, bu durumda tedaviye eklenebilir (34, 35). Aşağıdaki bölümlerde deri lenfomasına özgü tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

Deriye Yönelik Topikal Tedaviler

Mikozis fungoides erken aşamalarında, genellikle topikal olarak veya fototerapi ile tedavi edilir. Deriye

yönelik tedavilerle, yama veya plak aşamasında bu hastaların yaklaşık %60'ında uzun süreli remisyon elde edilebilir (36).

Topikal kortikosteroidler: Son derece güçlü topikal kortikosteroidler ilk basamak topikal tedaviler arasında sayılır. Etki; apoptoz indüksiyonu ve farklı sitokinler, adhezyon molekülleri ve büyüme faktörleri üretiminin azalmasına dayanmaktadır (37, 38).

Nitrojen mustard: Topikal olarak uygulandığında, bu alkile edici madde, keratinositler, Langerhans hücreleri ve T hücreleri arasındaki etkileşimi etkiler. 2013 yılında %0,016'lık jel, evre IA/IB olan hastalarda topikal kortikosteroid benzer kür oranları dolayısıyla, FDA tarafından onaylanmıştır. Topikal nitrojen mustard, uzun vadeli klinik deneyimler sonrası, topikal kortikosteroidlere bir alternatif olabilir. Lezyonların iyileşmesi altı ay sürebilir. Sık görülen yan etkiler yanma, kaşıntı ve dermatittir. Ancak hastalarda, melanom dışı deri kanseri için, özellikle aynı

Tablo 2. Mikozis Fungoides/Sezary Sendromu Evreleme (ISCL/EORTC Revizyon) (3,31)

Sınırlı Evre Hastalık	
IA	T1, N0, M0, B0-1
IB	T2, N0, M0, B0-1
IIA	T1-2, N1-2, M0, B0-1
İleri Evre Hastalık	
IIB	T3, N0-2, M0, B0-1
IIIA	T4, N0-2, M0, B0
IIIB	T4, N0-2, M0, B1
IVA ₁	T1-4, N0-2, M0, B2
IVA ₂	T1-4, N3, M0, B0-2
IVB	T1-4, N0-3, M1, B0-2

anda PUVA veya radyoterapi alanlarda, hafif bir risk artışındadır (39).

Diğer topikal tedavi seçenekleri: Topikal retinoid olan beksaroten özellikle topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir (40). Lokal irritasyon sık görülmektedir. Uzun vadeli yan etkiler ile ilgili güvenilir çalışma verileri bulunmamaktadır. FDA tarafından onaylanmıştır. Başka bir tretinoin olan alitretinoin, AIDS hastalarında Kaposi sarkomu tedavisi için onaylı bir ilaçtır. Bazı olgular mikozis fungoideste başarılı olduğunu göstermesine rağmen, ileri araştırmalar hala beksaroten üzerine yoğunlaşmaktadır (41). Diğer tedavi seçenekleri karmustin (BCNU) gibi topikal sitostatikler ve imikimod gibi topikal bağışıklık modulatorleridir (42).

UV Fototerapi: Topikal kortikosteroidlerle kombine fototerapi; yama evresindeki hastalarda, yaklaşık %70 yanıt oranı ve 10 yıl veya daha uzun tam remisyon süresi ile tedavinin başka bir ayağını oluşturmaktadır (43, 44, 45). Fotokemoterapinin uzun vadeli riskleri, ışık kaynaklı yaşlanma ve fotokarsinogenezdir. UV fototerapi sıklıkla kümülatif ışık dozunu azaltmak için, oral retinoidler veya interferon- α gibi sistemik tedaviler ile kombine edilmektedir (36).

Radyoterapi: Tümör hücreleri genellikle çok radyosensitif olduğundan, radyoterapi, derinin T hücreli lenfoma tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

Yerel radyasyon: Yerel radyasyon hızlı elektronlar veya fotonlar ile veya yumuşak X-ışınları ile yapılabilir. 40 Gy kadar bir dozun yeterli olduğu düşünülmektedir. Mümkünse az 3-5 cm güvenlik mesafesi muhafaza edilmelidir. Yanıt oranları bazı hastalarda %100 oranındadır. Bir çalışmada 18 olgunun sadece ikisinde nüks ortaya çıktığı görülmüştür (46, 47, 48). İlerleyici mikozis fungoides olgularında sadece tümöre yönelik radyasyon uygulanması, palyatif karakterdedir. Bu tedavinin hastalığın prognozu üzerinde hiçbir etkisi olmasa da, nodüller tedaviye iyi yanıt verebilir ve ağrılı ülser oluşumu ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonları önleyebilir. Sadece 8 Gy kullanılarak uygulanan palyatif düşük doz radyasyon, bir veya iki seans halinde uygulanan yeni bir tedavi yaklaşımıdır ve yan etkisi neredeyse yoktur. Plak ve tümörü olan 82 hastalık bir çalışmada, %92 oranında yanıt alınmıştır (47, 48, 49). Ayrıca, histon deasetilaz inhibitörleri (HDI) ile uygulanan düşük doz intravenöz tedavi, son zamanlarda radyasyon dozunu azaltmak için denenmiştir. HDI tümör lenfositlerde G1 ve G2 / M fazında hücre döngüsünün durmasına yol açar ve apoptozu indükler; tümör hücrelerinin radyosensitivitesini artırır (50, 51).

Elektronlarla tüm vücut ışınlanması: Elektronlarla tüm vücut ışınlanması uzun bir süredir mikozis fungoides tedavisinde kullanılmaktadır, ancak bu seçenek teknik olarak zor olduğundan sadece birkaç merkezde uygulanabilmektedir. Daha derin penetrasyon sağlanması nedeniyle, topikal tedavi veya fototerapiden daha verimlidir. Artan deneyim ile tedavi daha az komplikasyonla, daha tolere edilebilir bir seçenek olmaktadır. 36 Gy'lik hedef doz şeklinde çok iyi tolere edilebilen radyasyon tedavisi 2009'dan beri mevcuttur (52). 2002'de EORTC tarafından açıklandığı gibi tüm vücut radyasyon, özellikle erken evrede endikedir; ancak geç evrelerde de tedavide yeri vardır. Tüm vücut radyasyon Sezary sendromunda da yardımcıdır. Dört hasta ile yapılan bir olgu serisinde, tüm deri lezyonlarında remisyon ve periferik kanda tümör yükünde iyileşme sağlanmıştır. Uzun süreli yan etkiler arasında alopesi, anhidroz, kseroz ve deri atrofisi bulunmaktadır (53).

Lazer: ABD'de mikozis fungoidesi olan bir hasta PUVA ve oral beksaroten ile üç yıl tedavi sonrasında stabil halde iken, psoralen için ulusal bir dağıtım so-

runu olması üzerine, tedaviye UVB-311 nm ile devam edilmiş ancak hastalıkta hızlı bir ilerleme olduğu görülmüştür. Daha sonra tedavi, 308 nm-excimer lazer ile değiştirilmiş ve tüm plaklarda iyileşme olduğu görülmüştür (54).

Sistemik Tedaviler

Yaygın deri tutulumu varlığında, deriye yönelik tedavilere yetersiz yanıt durumunda, progresif hastalıkta veya fototerapi dozunu düşürmek için, IFN- α gibi immün modülatörler ve retinoidler gibi sistemik tedaviler kullanılır. Monoklonal antikörlerin kutanöz T hücreli lenfomaların eritrodermik türlerinde olumlu bir etkisi var gibi görünmektedir. Kemoterapi ve allojenik kök hücre nakli genellikle deri lenfomaların dirençli ve hızlı ilerleyen tipleri için ayrılmıştır (36).

İmmünmodülatörler

İnterferon-alfa: IFN- α tümör lenfositlere karşı vücudun kendi Th1 hücre-aracılı bağışıklık yanıtını artıran ve kutanöz T hücreli lenfomaların tüm aşamalarında monoterapi olarak faydalı bir tedavidir. IFN- α -2a kutanöz T hücreli lenfomaların tedavisi için onaylanmıştır. Optimal doz ve tedavi süresi belirsiz olsa da, genellikle IFN- α , haftada üç kez 1-3 milyon ünite olarak başlanır; tolere edilebildiği ölçüde günlük 9-12 milyon üniteye kadar artırılır (55). Remisyona ulaşıldıktan sonra, dozu azaltmaya başlamadan önce tedaviye yüksek dozda en az üç ay devam edilmelidir. PUVA ile kombinasyon, remisyon oranlarını artırır. Diğer tedaviler ile kombinasyon halinde kullanıldığı zaman, doza bağımlı nötralize edici antikörler daha az sıklıkla görülür. IFN- α 'ya dirençli MF/SS olan durumlarda, IFN- γ ile tedavi, umut verici bir alternatif olabilir (56).

Retinoidler: On yıllar boyunca retinoidler MF tedavisinde kullanılmıştır. MF/SS hastalarında farklı UV terapileri ile birlikte kombine, endikasyon dışı alitretinoin kullanımının başarılı olduğu olgu sunumları yayınlanmıştır ancak kontrollü çalışmalar mevcut değildir (57, 58).

Bekсарoten: Bekсарoten, retinoid X reseptörü liganıdır ve kutanöz T hücreli lenfoma tedavisi için

onaylanmıştır. Derideki malign T hücrelerinin göçünü etkileyerek, hücre farklılaşması ve apoptoz üzerinde etkili olur (59). Genel olarak ağızdan uygulanmaktadır. Bekсарoten, MF'in hem erken, hem progresif formlarında faydalıdır. Erken evre MF'te monoterapi şeklinde uygulandığında yanıt oranları %37-47 arasındadır. PUVA ile kombine edildiğinde yanıt oranı %67'dir. Geç dönemde ise IFN- α , fotoferez (ECP) veya UV-ışık tedavisi ile bekсарoten kombinasyonunun, monoterapiye göre hiçbir avantajı yoktur (60). CD30 ekspresyonu, terapötik yanıt için bir prognostik belirteç gibi görünmektedir. Hafif yan etkiler olan hiperlipidemi ve hipotiroidi hemen hemen tüm vakalarda bulunur. Her iki yan etki, fenofibrat ve tiroksin ile kolayca tedavi edilebilir (36).

Fotoferez: ECP, MF'in eritrodermik tiplerinde ve SS'de etkindir ve sinerjistik etkileri için, IFN- α veya bekсарoten ile kombine edilebilir. ECP'de, hastanın kanından mononükleer hücreler seçilir, 8 metoksisporalen ile karıştırılır, sonra UVA ile ışınlanır. Tedavi edilen hücreler daha sonra yeniden hastaya infüze edilir. ECP, her 2-4 haftada bir, iki gün üst üste olacak şekilde en az altı ay uygulanır (61).

Monoklonal Antikörler: Alemtuzumab, olgun CD4 pozitif T hücreleri ve olgun B hücrelerinde ekspresyon edilen bir CD52-antikördür. Erken evre ve progresif MF'de yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Son zamanlarda, eritrodermik MF ve SS olan 19 hastalık bir vaka serisinde yanıt oranı %84 ve tam remisyon oranı %47 bulunmuştur (62). Ne yazık ki alemtuzumab, sadece endikasyon dışı kullanılabilir (36). Zanolimumab T-hücrelerinin aktivasyonunu kesintiye uğratan bir monoklonal anti-CD4 antikördür. Etkinliği iki ayrı faz II çalışmada gösterilmiştir. Alemtuzumaba dirençli SS olan bir hastada, dört ay zanolimumab kullanımıyla neredeyse tam remisyon elde edilmiştir (63). Yan etkileri infeksiyon ve dermatittir (64). Yeni bir madde olan mogamulizumab, bir monoklonal anti-CCR4 antikörü olarak geliştirilmiştir. İn vitro ve in vivo fare modelinde yapılan çalışmalarda, mogamulizumabın tümör hücreleri üzerinde güçlü bir anti-tümör etkiye sahip olduğunu saptanmıştır. Japonya'da Mart 2014'te yayınlanan 37 hastalık bir faz II çalışmada (bunlardan sadece 8'i kutanöz T hücreli lenfoma) yanıt

oranı %38 olarak görülmüş ve tüm hastalarda progresyonsuz üç ay gözlenmiştir. Bu çalışmada en sık görülen yan etkiler, tedavi edilebilir ve geridönümlü hematolojik değişiklikler, ateş ve farklı deri hastalıkları olmuştur (65).

Histon deasetilaz inhibitörleri (HDI): Histon deasetilaz, epigenetik mekanizmalar aracılığıyla gen ifadesini düzenler. Tümör hücrelerinde artan histon deasetilaz aktivitesi, bu yeni hedef inhibitörleri ile bastırılabilir. Etkinliği hücre kültürü modellerinde kanıtlanmıştır (36). Vorinostat, MF hastalarında, (evre IB-IVA hastalarda) %29,7-34 yanıt oranları gösteren bir oral HDI'dir. Çeşitli yan etkileri ishal, bulantı, yorgunluk ve EKG değişiklikleridir (66). Kutanöz T hücreli lenfoma tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (36). Bu grubun diğer bir üyesi, kutanöz T hücreli lenfomalar için iki faz II çalışmada incelenmiş romidepsindir (67, 68). Tedaviye dirençli olgularda yanıt oranları %34-38 olarak bulunmuştur (68). Özellikle kaşıntının giderilmesinde etkili olmuştur. Yan etkileri sık ve genellikle trombositopeni, granülositopeni ve grip benzeri belirtilerdir. Romidepsin Kasım 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır (36).

Denilökin diftitoks: Denilökin diftitoks, malign T hücreleri üzerinde ifade edilen IL-2 reseptörünü hedef alan, bir toksik füzyon proteindir. İlaç ABD'de onaylanmıştır; ancak sadece tümör hücrelerini değil, aynı zamanda diğer aktive edilmiş T hücreleri, B hücreleri ve NK hücrelerini de etkilemektedir. Çeşitli faz III çalışmaları yapılmış ve son zamanlarda plasebo kontrollü, 263 hasta içeren bir çalışma yayınlanmış ve yanıt oranı %38 bulunmuştur (69). Hastaların %89'unda bazıları ciddi olan yan etkiler görülmüştür. Bunlar; enfeksiyon, kapiller kaçak sendromu, ateş, artralji, baş ağrısı, kas ağrısı, gastrointestinal semptomlar, lenfositopenidir. Denilökin diftitoks, 2011 yılında piyasadan çekilmiştir (36). Lenalidomid (talidomid analogu), Toll-benzeri reseptör agonistleri, bortezomib (proteazom inhibitörü), brentuksimab, vedotin (CD30 karşıtı), anti-PD-1 (programlanmış hücre ölümü proteini), fosfoinositid 3-kinaz-inhibitörleri ya da protein kinaz C inhibitörleri gibi bazı maddeler, dirençli kutanöz T hücreli lenfomaların tedavisinde denenmektedir (36).

Anti folik asit ilaçlar: Anti folik asit maddeler, mitoz ve DNA sentezini, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yoluyla inhibe eder. Metotreksat ve yeni bir madde olan pralatreksat ile eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma türlerinde %33-%82 arasında yanıt oranları elde edilmiştir. Haftalık 10-30 mg metotreksat olağan bir dozda tatbik edildiğinde gastrointestinal, hematolojik ve hepatik yan etkiler çok nadir görülür (70). Metotreksat, non-Hodgkin lenfoma tedavisi için Almanya'da onaylanmıştır. Pralatreksat olumsuz yarar/risk değerlendirmesi nedeniyle onay alamamıştır (36).

Non-pegile lipozomal doksorubisin: Pegile lipozomal doksorubisin, progresif kutanöz T hücreli lenfomalar için monoterapi olarak önemli bir ikinci basamak tedavi olarak tavsiye edilir. Pegile lipozomal doksorubisin, uzun süreli kullanıma uygun olmadığı için, non-pegile lipozomal doksorubisin, olası bir tedavi seçeneği olarak denenmektedir (71).

Gemsitabin: Çalışmalarda, olguların %16'sında tam remisyon elde edilmiş, ileri MF vakalarında yaklaşık %51-70 yanıt oranları elde edilmiştir. Almanya'da gemsitabin kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Şiddetli hepatotoksisite, hemolitik üremik sendrom ve kılcal sızıntı, kalp sorunları gibi yan etkiler görülmüştür. Uzun vadeli çalışmalar olmadığından gemsitabin ilk basamak tedavi olarak tavsiye edilmez (72, 73). Siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon ile çoklu kemoterapi rejimleriyle yanıt oranları monoterapi ile karşılaştırılabilir ancak daha yüksek toksisite göstermektedir (36).

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Progresif kutanöz T-hücreli lenfomalarda otolog kök hücre naklinin nüks oranları yüksektir. Aksine allojenik kök hücre nakli MF hastalarında greft-versus-lenfoma etkisi aracılığıyla uzun süreli remisyon sağlayabilir. Tedaviye bağlı mortalite yaklaşık %30 olduğundan, miyeloablative olmayan (mini) allojenik kök hücre nakli azaltılmış toksisite ve greft-versus-lenfoma etkisiyle, olası bir tedavi alternatifi olabilir (74).

Prognoz

Mikozis fungoidesin prognozu, temel olarak hastalığın evresine, lezyonların boyutu ve tipine, ekstrasütanöz hastalık varlığına bağlıdır (1). Sınırlı yama/plak MF olan hastalar aynı yaş, cinsiyetteki kontrol gruplarıyla benzer yaşam beklentisine sahiptir. Yama ve plaklar vücut yüzeyinin %10'undan fazlasını etkilediği zaman, hastaların yaklaşık %20'si önündeki 10 yıl içinde ölmektedir. Tümör aşamasında 10 yıllık sağkalım %42'dir. Lenf nodu tutulumu ile bu oran yaklaşık %20'ye düşmektedir (1, 75).

Kaynaklar

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, ve ark. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.
2. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, ve ark. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised international society for cutaneous lymphomas/European organization for research and treatment of cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730-4739.
3. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, ve ark. ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713-1722.
4. Burg G, Kempf W, Cozzio A, ve ark. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 647-674.
5. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 857-866.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ve ark. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. Baskı. Lyon, IARC Press 2008; 299.
7. Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 2008; 144: 1609-1617.
8. Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, ve ark. Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1560-1567.
9. Hodak E, Klein T, Gabay B, ve ark. Familial mycosis fungoides: Report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 393-402.
10. Hodak E, Lapidot M, Kohn K, ve ark. Mycosis fungoides: HLA class II associations among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jewish patients. *Br J Dermatol* 2001; 145: 974-980.
11. Jackow CM, McHam JB, Friss A, Alvear J, Reveille JR, Duvic M. HLA DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 373-376.
12. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: Prospective analysis and case series. *Cancer* 2013; 119: 825-831.
13. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143: 854-859.
14. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064-5073.
15. 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.
16. Pope E, Weitzman S, Ngan B, ve ark. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2010; 14: 1-6.
17. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 550-560.
18. Massone C, Crisman G, Kerl H and Cerroni L: The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol* 2008; 159: 881-886.
19. Ishida M, Hotta M, Takikita-Suzuki M, Kojima F, Okabe H: CD8-positive granulomatous mycosis fungoides: a case report with review of the literature. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1072-1076.
20. Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma. The helping hand of dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 941: 1-11.
21. Shapiro PE, Pinto FJ. The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): a review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 645-667.
22. Nashed D, Faulhaber D, Stander S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: A dermatological masquerader. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1-10.

23. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 817-828.
24. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14: 102-111.
25. Cerroni L, Gatter K, Kerl H, Ed. *Skin lymphoma. The illustrated guide*'de. 3. Baskı. Oxford, Wiley-Blackwell; 2009. Chapter 2: 11-56.
26. Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, ve ark. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; 136: 504-510.
27. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O. Long-term outcomes of patients with advanced stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008; 112: 3082-3087.
28. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24: 49-54
29. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337-4353.
30. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of Mycosis fungoides and Sezary syndrome: a stage based approach. *J Natl Jompr Canc Netw* 2008; 6: 436-442.
31. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, ve ark. EORTC consensus recommendations for the treatment of Mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014-1030.
32. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 1158.
33. Jain S, Zain J, O'Connor O. Novel therapeutic agents for cutaneous T-Cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2012; 17: 5-24.
34. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 223.e1-17; quiz 240-242.
35. Duarte RF, Canals C, Onida F, ve ark. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4492-4499.
36. Dugas-Breit S, Schulze HJ, Hallermann C. New and established treatment options for Mycosis fungoides and Sézary syndrome - an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 561-569
37. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
38. Schwartzman RA, Cidlowski JA. Glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 105: 347-34.
39. Lindahl LM, Fenger-Gron M, Iversen L. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 699-704.
40. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 325-332.
41. Bassiri-Tehrani SBA, Cohen DE. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with alitretinoin gel. *Int J Dermatol* 2002; 41: 104-106.
42. Farkas A, Kemeny L, French LE, Dummer R. New and experimental skin-directed therapies for cutaneous lymphomas. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 322-334.
43. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, Rosen ST. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 234-242.
44. Oguz O, Engin B, Aydemir EH. The influence of psoralen + ultraviolet A treatment on the duration of remission and prognosis in mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 483-485.
45. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM, Guitart J. 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: 305-311.
46. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, Lessin S, Rook A, Brady L. Radiotherapy for nonlesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 361-364.
47. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 154-158.
48. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 109-115.
49. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, ve ark. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 747-753.
50. Akilov OE, Grant C, Frye R, Bates S, Piekarz R, Geskin LJ. Low-dose electron beam radiation and romidepsin therapy for symptomatic cutaneous T-cell lymphoma lesions. *Br J Dermatol* 2012; 167: 194-197.

51. Camphausen K, Tofilon PJ. Inhibition of histone deacetylation: a strategy for tumor radiosensitization. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4051-4056.
52. Parida DK, Verma KK, Rath GK. Total skin electron irradiation treatment for mycosis fungoides with a new alternate daily treatment schedule to minimize radiation-associated toxicity: a preliminary experience. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e37-e39.
53. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, ve ark. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 364-370.
54. Huang J, Cowper S, Moss J, Girardi M. Case experience of 308-nm excimer laser therapy compatibility with PUVA and oral bexarotene for the treatment of cutaneous lesions in mycosis fungoides. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 487-489.
55. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16: 311-321.
56. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 208-212.
57. Molin S, Ruzicka T. Possible benefit of oral alitretinoin in T-lymphoproliferative diseases: a report of two patients with palmoplantar hyperkeratotic-rhagadiform skin changes and mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1420-1422.
58. Motschenbacher S, Buder K, Goebeler M, Kerstan A. Combined oral alitretinoin and narrowband UVB treatment of cutaneous T cell lymphoma: favourable response after multiple ineffective systemic therapies. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 803-804.
59. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, ve ark. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol* 2007; 82: 792-797.
60. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, ve ark. 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: 678-687.
61. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, ve ark. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 Suppl 1: 1-37.
62. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, Kuzel TM. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1969-1976.
63. Alexandroff AB, Shpadaruk V, Bamford WM, Kennedy DB, Burd R, Dyer MJ. Alemtuzumab-resistant Sezary syndrome responding to zanolimumab. *Br J Haematol* 2011; 154: 419-421.
64. Kim YH, Duvic M, Obitz E, ve ark. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655-4662.
65. Ogura M, Ishida T, Hatake K, ve ark. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1157-1163.
66. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, ve ark. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109-3115.
67. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, ve ark. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4485-4491.
68. Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, ve ark. 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: 5410-5417.
69. Duvic M, Geskin L, Prince HM. Duration of response in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox: results from 3 phase III studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 377-384.
70. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 873-878.
71. Assaf C, Becker JC, Beyer M, ve ark. Treatment of advanced cutaneous T-cell lymphomas with non-pegylated liposomal doxorubicin – consensus of the lymphoma group of the Working Group Dermatologic Oncology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 338-347.
72. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51-58.
73. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, ve ark. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010; 21: 860-863.
74. Kahata K, Hashino S, Takahata M, ve ark. Durable remission of Sezary syndrome after unrelated bone marrow transplantation by reduced-intensity conditioning. *Acta Haematol* 2008; 120: 14-18.
75. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, ve ark. Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012; 118: 5830-5839.