

*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)*

Mycosis fungoides kezelése Treatment of mycosis fungoides

MARSCHALKÓ MÁRTA DR., VERES GÁBOR DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T sejt lymphomák között a leggyakoribb entitás a mycosis fungoides. A betegség rendszerint évekig, évtizedekig tart, lassan progrediál. A kezelés célja a tünetmentes állapot elérése, az életminőség javítása, a progresszió lassítása, betegség mentes időszakok prolongálása. A betegség progresszióját a bőrtünetek terjedése, tumoros vagy erythrodermás forma megjelenése mellett nyirokcsomó és belső szervek érintettsége jelzi. A kezelés stádiumfüggő, a kezdeti szakokban (IA-IIA) „skin directed” terápiát alkalmazunk, szisztémás kemoterápiát csak a gyorsan progrediáló, egyéb terápiára rezisztens, előrehaladott - III, IV. stádiumban. A biológiai válaszmódosító kezelések – interferon-alfa, retinoidok – helyi kemoterápiás kezelés (mustárnitrogén), fénykezelés – narrow band UVB, PUVA, radioterápia-total skin electron beam therapy – és a szisztémás kemoterápia indikációit, alkalmazását egyes stádiumokban, mellékhatásait részletezik a közleményben.

Kulcsszavak:

Mycosis fungoides - biológiai válasz módosító kezelés - mustárnitrogén - interferon-alfa - retinoidok - fénykezelés - radioterápia - szisztémás kemoterápia

SUMMARY

Mycosis fungoides is the most common form of cutaneous T cell lymphoma. The course of the disease is indolent. Goal of treatment is to achieve a complete or partial remission, to ameliorate symptoms, to retard the tendency for progression to advanced stages and improve quality of life. Progression of the disease reflects in spreading of skin symptoms, development of tumors and erythroderma and involvement of lymph nodes and visceral organs. Treatment modalities are based on staging of the disease: in early stages (IA-IIA) skin directed therapies are administered. Systemic chemotherapy is given only in therapy resistant, late stage disease (III-IV). Treatment options; biologic response modifiers-interferon-alfa, retinoids-phototherapy (narrow band UVB, PUVA), radiotherapy – total skin electron beam, local and systemic chemotherapy are discussed: their indication in different stages, mode of administration, side effects.

Key words:

Mycosis fungoides - biologic response modifiers - mechloretamin - interferon-alfa - retinoids - phototherapy - radiotherapy - chemotherapy

A cutan lymphomák (CL) (helyesebben *primer cutan lymphomák*) olyan non Hodgkin, heterogen T és B lymphoma formák, ahol a malignus sejtek csak a bőrt infiltrálják, azaz klinikailag csak bőrtünetek észlelhetők, a bőrtüneteken kívül egyéb tünet (nyirokcsomó, perifériás vér, belső szervek) nem mutatható ki (1). A primer cutan lymphomák színes klinikai, hisztológiai, immunhisztológiai jellemzőkkel és lefolyással rendelkeznek. A gasztrointesztinalis lymphomák után a második leggyakoribb extranodalis non Hodgkin lymphoma csoport. Az évi incidencia kb. 0,5-1/100 000 lakos. Igen heterogén csoport, különböző lefolyású és klinikai megjelenésű formák tartoznak ide. Az indolens formákban a folyamat évekig, évtizedekig csak a bőrt érinti, az agresszív formáknál hamar nodalis és belső szervek manifestációk lépnek fel. Megjegyzendő azonban, hogy az újabb, érzékeny vizsgáló módszerekkel a kezdeti stádiumokban is kimutathatók a perifériás keringésben (mycosis fungoides -MF -IA stádiumában) a klonális malignus sejtek (2).

mokban is kimutathatók a perifériás keringésben (mycosis fungoides -MF -IA stádiumában) a klonalis malignus sejtek (2).

A T sejt eredetű formák (cutaneous T cell lymphoma: CTCL) gyakoribbak – az összes eset mintegy 60-70%-át teszik ki (1).

Leggyakrabban 50-60 éves korban jelentkeznek, férfi/nő arány 1:2,2, feketékben 2x gyakoribb. A leggyakoribb kórkép a MF, évi incidenciája 0,45/100 000 (3).

Kezelési lehetőségek, eredmények

A CL-t jelenleg nem tudjuk meggyógyítani. A standard kezelési módok elterjedését nehezíti, hogy randomizált vizsgálatokat nehéz végezni a betegség ritkasága és a klinikai tünetek heterogenitása miatt. A fotoferezis kivételével egyik kezelési formáról sem mutatták ki, hogy javított volna a túlélést a késői formákban. Általában elmond-

ható, hogy a korai stádiumok (IA-IIA) jól reagálnak a kezelésre, bár gyógyulásról nem beszélhetünk. A késői formákban, ahol már tumorok, erythroderma, nyirokcsomó, vagy belső szervi érintettség van, rövid távú remissio érhető el, de gyakori a kezelési eredménytelenség.

A kezelési módok többsége hosszú távú remisszióhoz, palliatív eredményekhez vezet a korai stádiumokban, ezen kezelési eljárások nagy része hazánkban is hozzáférhető.

MF kezelése

Kezelési alapelvek

A prognózis és a kezelési mód a betegség stádiumától függ. A túlélés az IA stádiumban nem különbözik a korai szerinti egészséges kontroll csoporttól. Az 5 és 10 éves túlélés T2 betegség esetén 72%, ill. 55%, T3 esetén 40% és 26%, T4 esetén 41% és 24% (4, 5, 6, 7). A korai stádiumú betegek lokálisan kezelendők, a „skin-directed” terápia megfelelő hatású, és az agresszív kezelések nem javítják a túlélést (8).

A jó terápiás válasz után a relapsus gyakori, és nagyon ritka a teljes gyógyulás. Napjainkban sikeres kezelésnek azok a módok nevezhetők, amelyek hosszú távú túlélést biztosítanak. A kezelést a betegség stádiuma szerint kell megválasztani. MF stádium beosztását l. az 1. táblázaton.

1. táblázat
MF TNM osztályozása

Bőr (T)	
T0	
T1	< testfelület 10% érintettség
T2	> 10% érintettség
T3	tumor
T4	erythroderma
Nyirokcsomó (N)	
N0	Nincs érintettség
N1	Megnagyobbodott nyirokcsomó, szövettan neg.
N2	Klinikailag negatív, szövettan pozitív
N3	Klinikailag és szövettanilag pozitív
Visceralis érintettség (M)	
M0	Nincs érintettség
M1	Szervi infiltrátumok
MF stádium beosztása	
Stádiumok	
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1-T2N1M0
IIB	T3N0-1M0
III	T4N0-1M0
IVA	T1-4N2-3M0
IVB	T1-4N0-3M1

Minden egyes T stádiumon belül azonban figyelmet kell fordítani a folyamat kiterjedtségére, nem mindegy pl. az IB stádiumban, hogy a testfelület 20, vagy 70%-t érintett, milyen a beszűrtség foka, IIB stádiumban hány és milyen nagy tumora van a betegnek (tumor burden). Ezen kívül fontos a beteg általános állapota, kora, a betegség viselkedése, progressziója. A korai stádiumú betegség (IA-IIA) lefolyása rendszerint jóindulatú, krónikus, lassú, így a kezelés konzervatív, lokális. Retrospektív vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IA stádiumban a betegség az esetek nagy részében (90%-a) nem progrediál, és a betegek túlélése megegyezik a megfelelő korú-nemű populációéval (4, 5, 6).

Az előrehaladottabb (IIB-IVB) stádiumokban szisztémás terápiára is szükség van, elsősorban biológiai válaszmodosító kezelések formájában. Szisztémás kemoterápiát a múltban kiterjedten alkalmaztak, de ez a kezelés az immunvédekezés további gyengítésével súlyos infekciókhoz, szepszishez vezethet, mely a betegségben a leggyakoribb halálok. Az újabb kezelések, mint az orális bexarotene és a rekombináns fusiós toxin – denileukin diftitox – szintén hatásosak a késői stádiumokban, és elsőként választandó kezelések a kemoterápia előtt.

IA-IIA stádium kezelése

IA stádiumban a testfelület kevesebb, mint 10%-a érintett, azonban a korai szakaszokban is kimutathatók klonalis sejtek a keringésben, génátrendeződési vizsgálattal, az esetek 50%-ában (2). A kezelés célja ebben a stádiumban a progresszió megállítás, a betegség okozta kozmetológiai, pszichés zavarok, panaszok – elsősorban pruritus – csökkentése.

IA stádiumban helyi kortikoszteroid, vagy helyi retinoid kezelés többnyire elegendő. A refrakter esetekben, vagy ahol a bőrtünetek elérik a 10% körüli kiterjedtséget, helyi mustárnitrogén kezelés ajánlott. Hazánkban ez a kezelési mód nem terjedt el, annak ellenére, hogy elsőként magyar szerző alkalmazta, és az irodalmi adatok szerint igen hatásos kezelési mód (9). UVB, NUVB besugárzás a kevésbé beszűrt formákra, PUVA terápia az erősebben beszűrt plakkok esetén ajánlott. Nem reagáló, vagy plakkos formákra helyi vagy szisztémás retinoidok és interferon-alfa (IFN-alfa) kiegészítő kezelés hatásos.

IB stádiumban a reaktív adenopathia rendszerint reverzibilis: a standard kezelési módokra, vagy kiegészítő antibiotikus kezelésre visszafejlődik. Ha az adenopathia perzisztál, potenciálisan agresszívebb forma kialakulásának lehetősége áll fenn. Így ezek a betegek agresszív IB kezeléssel kezelendők, kombinációs terápia formájában, úgymint PUVA+IFN-alfa, teljes testfelületi electron kezelés (TSEB), orális bexarotene, vagy kombinált kezelési formák.

További kombinációs lehetőségek: TSEB és biológiai válaszmodosító kezelés: IFN-alfa és orális RAR retinoidok, (IFN-alfa és isotretinoin), TSEB és helyi mustárnitrogén, bexarotene kombinációban (8).

Késői stádiumok kezelése:

IIB stádiumban (tumoros stádium) a legtöbb beteg ag-

resszívőbb kezelést igényel. TSEB, lokális radioterápia, egyéb T stage terápiákkal. Oralis bexarotene, fúziós toxin terápia újabb lehetőség (denileukin diftotox) kevésbé immunosuppresszív, mint a kemoterápia, és effektív a tumor stádiumban.

IVA, IVB stádiumokban visceralis és nodalis érintettség kimutatható. Mint egyéb késői stádiumú tumoros betegségekben, agresszív szisztémás terápia adandó, T sejt specifikus, bőr irányultságú terápiára, vagy anélkül. Néhány beteg ebben a stádiumban is reagál a bexarotene, vagy fúziós toxin terápiára, de mivel a folyamat nem gyógyítható, végül is ezek a betegek szisztémás kemoterápiára szorulnak, monokezelés, vagy kombinációs kezelés formájában. A konvencionális kezelésekre rendszerint rosszul reagálnak, olykor kísérleti kezeléseket kapnak, mint szisztémás citokinek, monoclonalis ellenanyagok, csontvelő transzplantáció, vagy összejt kezelés.

Az egyes kezelési módok jellemzői

Fénykezelés

A számos, fényterápiára jól reagáló betegség között kiemelkedő a CTCL csoport. UVB, narrowband UVB, PUVA és hosszú hullámú UVA1 használatosak a kezelésre, a betegség stádiumai szerint.

Elsőként az UVB (290-320 nm) fototerápiát alkalmazták MF-kezelésre. Ramsay és mtsai korai stádiumú MF betegeken 71%-ban értek el teljes remissiót, mely 22 hónapig tartott, folyamatos kezelés mellett. Plakkos stádiumban nem kaptak ilyen jó eredményt, demonstrálva azt, hogy az UVB kezelés a minimálisan beszűrt, patch stádiumban használható, mivel az UVB sugárzás nem tud mélyre penetrálni (10). Későbbi vizsgálok is hasonló eredményekről számoltak be (11).

PUVA kezelést 1976 óta alkalmaznak MF kezelésre (12, 13). Gyakran alkalmazott, first-line treatment, főleg IB stádiumban. Effektívebb, mint az UVB, mivel mélyebbre penetrál. Az 5- vagy 8-metoxypsoralen 320-400 nm tartományban aktiválódik, 0,6 mg/kg dózisban alkalmazzuk, 1,5 órával a fototerápia előtt. Amerikában hetente 2-3, Európában 4 alkalommal végzik a kezelést. IA-IIA stádiumban rövid, palliatív hatás várható (14, 15, 16, 17).

A PUVA monoterápia a korai stádiumok, valamint a késői stádiumban lévő bőrtünetek kezelésére kiválóan alkalmazható. Kombinációs kezelés formájában hatásossága növelhető és a mellékhatások csökkenthetők. Elterjedt kombinációs kezelések: PUVA+IFN-alfa, PUVA+retinoidok, PUVA+TSEB, PUVA+ECP (18, 19, 20, 21).

A PUVA kezelés mellékhatásai közismertek: bőrrák, melanoma indukció, a kumulatív összdózissal korrelációban, az azonnali, kellemetlen mellékhatások mellett (hányinger, fényérzékenyítés, bőrgégés, szemészeti mellékhatások).

A keskeny hullámsávú UVB (NUVB-311 nm) psoriasisban hatásosabbnak bizonyult, mint az UVB kezelés, csaknem megközelítheti a PUVA kezelési eredményeket (22). A 311 nm UVB mélyebben penetrál a bőrbe, mint a széles UVB (290-320 nm), kevésbé okoz erythemát, kevésbé ir-

ritál, a carcinogenesis tekintve biztonságosabb, mint a PUVA (23, 24). Kedvező tulajdonságai alapján korai stádiumú MF betegek kezdeti kezelésére javasolják. Ha a terápiás hatás nem megfelelő, PUVA kezelésre váltás javasolt (25).

Hosszú hullámú UVA (340-400 nm)-UVA1-kezelés

Az UVA1 kezelés hatására indukálódó T sejt apoptózis az alapja a kezelés alkalmazásának MF-ben (26-27). Az eredmények ígéretesek, de mind a NUVB, mind az UVA1 hatás értékeléséhez kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Helyi mustárnitrogén (mechlorethamine)

Alkiláló szer. 1959 óta használatos CTCL kezelésre és az első választandó kezeléshez tartozik a korai stádiumokban. I stádiumban 63-75%-ban lehet komplett remissziót elérni a lokális szerrel (28, 29, 30).

Refrakter IA-IIA stádiumokban az első választandó szer. Otthoni, ambuláns kezelésre jól használható, 10-20 mg/dl koncentrációban, vizes oldatban, vagy kenőcsben. 1-2 évig kell használni hosszú távú remissio elérésére. Fenntartó kezelésként a remissióban is tovább kell folytatni a kezelést. Alkalmas a betegség mentes periódus fenntartására, TSEB kezelés után is (31).

Hátránya: allergiás reakció (az esetek 36-60%-ban), nem melanoma bőrrák indukció. Helyi BCNU (bisclorethyl nitrosourea) kevésbé használatos – myelosuppressziót, residuális teleangiectasiát okozó mellékhatása miatt.

INF-alfa

Az INF-alfa termelést vírusok, B sejt mitogének, idegen és tumor antigének indukálják, lymphoblastoid sejteken és leukocytákon. Hatásai: makrofág, monocyta, T sejt, NK sejt aktiválás, ellenanyag termelés befolyásolás, direkt cytotoxicitás, sejt proliferációban szereplő enzimekkel interferencia, sejt felszíni antigén expresszió fokozás, IL4 és IL5 produkció gátlás.

MF kezelésére az 1980-as évektől használják (32, 33, 34, 35, 36, 37).

A kezdeti nagy dózisokat a mellékhatások miatt csökkentették, a kisebb dózisú kezelés is eredményes volt. A kis dózisú INF-alfa monoterápia az esetek mintegy felében eredményezett remissiót, mely 4-28 hónapig tartott. A jól reagáló betegek nagy része is visszaesett 2 éven belül, főleg az előrehaladottabb esetekben. Az IFN kezelésnek a bőrre limitált esetekben jobb a hatása, mint III-IV. stádiumban. Az IFN ellenes ellenanyagok kialakulása kezelési rezisztenciához vezet (32, 35).

A terápiás hatás fokozatosan, hetek-hónapok alatt alakul ki, a kezelési eredmények a korai stádiumokban jobbak, és azokban az esetekben is, ahol az IFN-alfa kezelés előtt egyéb terápiát nem alkalmaztak. A hatásosságot javítandó egészítették ki az INF-alfát PUVA-val (33, 38, 39) és retinoiddal (40, 41, 42). Mindkét kiegészítő kezeléssel javult a terápiás eredmény. 1998-ban hasonlították össze a két kombinációs kezelést (18), és megállapították, hogy a javulás az INF-alfa+PUVA csoportban 80%-os volt, szemben az INF-alfa+acitretin csoportban tapasztalt 59,5%-al.

A komplett remissio kialakulásához szükséges idő is rövidebb volt az IFN-alfa+PUVA csoportban.

Az IFN-alfa igen hatásos kezelési mód, és számtalan előnnyel rendelkezik a szisztémás kemoterápiával szemben: nincs hosszú távú kumulálódási veszély, második malignoma kialakulásának veszélye, súlyos csontvelő szuppresszív hatás és egyéb súlyos mellékhatás, ezért a hosszú távú adagolásnak nincs akadálya.

Bár a kezelési módozatokról nincs konszenzus, a csaknem 20 éves kezelési tapasztalat alapján 3 ME napi, vagy heti 3x dózis javasolt, sc, ha a fehérvérsejt szám 3000 felett van, és ezt minimum 3 hónapig kell adagolni. Ha hatás tapasztalható, még minimum 3 hónapig kell folytatni a kezelést, ha nincs hatás, növelni kell a dózist, napi adagolásra áttérve, vagy emelve a dózist 6-9 ME-re. Ha 6 hónapig nincs hatás, a dózist emelni kell vagy a már a maximális tolerálható dózis esetén kombinációs kezelést kell bevezetni. A kezelést a terápiás választ elérő dózison kell tartani minimum 3 hónapig, a tünetmentesség után, utána lassan csökkenthető az egyszerű dózis vagy a kezelési gyakoriság, a következő 6-12 hónapban, ha nincs relapsus (43).

Késői stádiumokban alkalmazott kombinációs kezelések: IFN-alfa és ECP, IFN-alfa és kemoterápia – deoxycoryformocyn, vinblastin, CHOP-Bleomycin.

Az akut mellékhatások a kezelés elején jelentkeznek, a későbbiekben rendszerint mérséklődnek. Ezek: láz, hidegrázás, arthralgia, myalgia. A krónikus mellékhatások: rossz közérzet, rossz hangulat, gasztrointesztinalis panaszok, anorexia, fogyás, pszichosis, depresszió, perifériás neuropathia, hajhullás, hypothyreosis, vitiligo, perifériás neuropathia, krónikus köhögés, fémés érzés, leukopenia, májenzim emelkedés, thrombocytá szám csökkenés.

Retinoidok

A retinoidokat – mind mono, mind kombinációs kezelés formájában – évek óta használják CTCL kezelésére (44, 45, 46). A retinoid X receptor szelektív (RXR) bexarotent az FDA 1999-ben fogadta el CTCL bőrtüneteinek kezelésére (47, 48).

A retinoidok, mint biológiai válaszmódosító kezelések, a citosztatikus kezeléstől eltérő módon fejtik ki tumorelles hatásukat, nem immunszuppresszívek, a tumorelles immunológiai funkciókat erősítik, indukálják, malignus T sejt apoptosist okoznak. A retinoidok a génátírást befolyásolják, a retinoid preceptorokhoz kötődve. Két különböző intracellularis receptor családnak kötődő: retinoid receptorok – RAR, és retinoic x receptor – RXR-kötődő retinoidok ismertek. DNA-kötő, transz-aktíváló, transzkripciót moduláló fehérjék, a szteroid hormon receptor szuperfamilia tagjai, számos gén expressziót befolyásolnak. Az RXR-hez szelektív kötődés révén az antitumor hatása fokozottabb, a mellékhatás profil kedvezőbb, mint a RAR retinoidok esetén.

Szisztémás retinoid kezelés

A RAR retinoidok – isotretinoin, etretinate, acitretin – antiproliferatív, immunmoduláló hatásúak, differenciálódást

segítik. A metabolizációjuk RAR receptor agonistákkal történik (49, 50, 51). Gyakran kombinálják IFN-alfával, vagy PUVA-val (18, 44, 52).

Mellékhatások: cheilitis, bőrszárazság, conjunctivitis, alopecia, arthralgia, fáradékonyság, fejfájás, osteophyta képződés; dóziszfüggőek és reversibilisek.

RXR retinoidok – „retinoidok”

Bexarotene volt az első szintetikus, szelektív RXR retinoid, melyet CTCL mind oralis, mind helyi kezelésére regisztráltak: az FDA 1999-ben fogadta el korai stádiumú, egyéb terápiára rezisztens, ill. más terápiát nem toleráló korai esetek, ill. terápia rezisztens késői stádiumok kezelésére. (Hazánkban még nem hozzáférhető.) A javasolt optimális dózis: 300 mg/m². Több hónap szükséges a hatásához, és túl gyors csökkentés esetén a betegség recidivál. 48%-ban kaptak jó eredményt, kombinált betegcsoporton – 4%-ban teljes remissziót, 23%-ban 75-100% javulást. A komplett remisszió után relapsus évekig nem jelentkezett.

Az oralis bexarotene hatásos, biztonságos, egyszerű kezelési mód előrehaladott stádiumú IIB-IVB betegek kezelésére is. A késői stádiumokban nemcsak a bőrtünetek, hanem a nyirokcsomó és tumor redukcióját is eredményezte, sőt erythrodermás MF-ben és Sezary syndromában is hatásos volt (47, 53). Kombinációs kezeléstről kevés az adat, PUVA-val, IFN-alfával a kombinálás ésszerűnek tűnik (54).

A mellékhatások dóziszfüggőek, és rendszerint uralhatók a kezelés felfüggesztése nélkül. A leggyakoribb mellékhatás hypertriglyceridaemia, hypercholesterinaemia, centralis hypothyreoidismus, leukopenia; zsírcsökkentőkkel (fenofibrat, statinok) és thyroid hormonpótlással kezelhetők.

Lokális retinoid kezelés

Míg az oralis retinoidok régóta használatosak CTCL kezelésre, lokálisan csak az utóbbi időben kezdték alkalmazni őket. Hatásmechanizmusuk: proliferáció csökkentés, differenciálódás fokozás, apoptosiss indukálás. Bexarotene gél (Targetin-Ligand) az első retinoid x receptor (RXR) retinoid, melyet az FDA elfogadott CTCL kezelési módként helyi alkalmazásra is. A gél 0,01-1% koncentrációban használatos, IA-IIA stádiumú betegekben (55).

Radioterápia

Az ionizáló sugárzás a legrégebben alkalmazott eredményes terápiák közé tartozik, a CTCL egyike a legsugárzékenyebb tumoroknak. Az egyes léziók kezelése alacsony dózissal történik, 60-100 kV, 1-1,5 mm felező vastagság, 0,75-1 Gy hetente, 6-8 Gy összdózisban (56).

Teljes test elektronvált kezelés

(Total skin electron beam therapy – TSEB)

Az elektron kezelés előnye a röntgensugárzással szemben, hogy az elektronok penetrációs mélysége az elektron energia változtatásával kontrollálható.

TSEB kezelésben az ionizáló sugárzást az egész testfelületre alkalmazzák. 1902-ben alkalmazták először ra-

dioterápiát, a teljes testfelületi kezelést 1952-ben vezették be. A kezelés alapja, hogy a MF sejtek sugárérzékenyek, a frakcionáltan alkalmazott alacsony sugárdózis és az intermedier kumulatív total dózis a legtöbb lymphomára megfelelő. A leghatásosabb terápia bőrre lokalizált tünetek esetén, beleértve a tumor stádiumot is. A kezelés rendszerint hosszú távú remissiót eredményez (57, 58, 59). A kezelést a hozzáférhetősége, az ára és a mellékhatások korlátozzák, hazánkban rutinszerű alkalmazása nem terjedt el. Rendszerint 6 mezős technikával adják, 4-9 MeV energiával, 32-40 Gy dózisban, rendszerint frakcionálva, 2-4x hetente. T1 esetekben 90% a komplett remissio, T2 esetekben 70%. Kiválónak tartják generalizált T2 esetekben, tünetmentesség esetén a remissio fenntartására. Több szériában is lehet alkalmazni a kezelést, 100-140 Gy összdózisig. Kombinációs kezeléseket jól alkalmazhatók: szisztémás kemoterápiával, ECP-vel, IFN-alfával, PUVA-val, retinoidokkal, rexinoidokkal és helyi kemoterápiával. Korai esetekben PUVA a javasolt kombináció, T2 stádiumban, a komplett remissió elérése után adjuvans mechloretamine. Előrehaladottabb stádiumban, főleg erythrodermában (T4) ECP a javasolt kombináció (60, 61, 62, 63). Az EORTC cutan lymphoma munkacsoportja 2002-ben publikálta egy bőrgyógyászokból, onkoradiológusokból, fizikusokból álló konszenzus konferencia eredményeit, mely a kezelés klinikai indikációit, a kezelési alapelveket tartalmazza (64).

Mellékhatások: bőrgyulladás, szárazság, hámlás, hólyagképződés, erythema, fájdalom, alopecia, anidrosis, körömvesztés, viszketés, fekélyek.

Kombinációs kezelések: TSEB+ECP, TSEB+PUVA, hosszú távú remissiót eredményeztek, T3 T4 stádiumban a relapsus, valamint a halálozás lényegesen csökkent.

Szisztémás kemoterápia

A szisztémás kemoterápiát csak az egyéb kezelésekre refrakter esetekben, valamint előrehaladott, nodalis, visceralis manifesztációk esetén alkalmazzuk, hagyományos, biológiai válaszmódosító kezelésre, vagy egyéb terápiákra (cytokin, monoklonális ellenanyag) nem reagáló esetekben. Bár az újabb terápiák – bexarotene és denileukin diftitox – eredményesen alkalmazhatók a késői stádiumokban, a szisztémás kemoterápia végül is nem kerülhető el.

A kombinációs készítmények (CHOP) hatásosabbak, mint a monoterápia, de egyik sémáról sem bizonyosodott be, hogy jobb hatású lenne, mint a többi.

Régebben használatos szerek: alkyláló szerek: chlorambucil, ciszplatin, etoposide, vincristin, vinblastine, bleomycin, doxorubicin. Methotrexat, majd methotrexat és fluorouracil alkalmazásával meglehetősen jó eredményeket kaptak (65). A purin analógokról igazolták, hogy hatásosak MF/Sezary syndroma kezelésében (2-deoxycofomocin, fludarabin phosphat, 2-cholorodeoxyadenosine).

Kombinációs kezelések: alkyláló szerek + doxorubicin, vinca alkaloidok, etoposide+vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisolon.

Új kemoterápiás szerek: gemcitabine, camptothecin, pegylated, doxorubicin, temozolomide (összefoglalás: 66, 67).

A kemoterápia csak rövid távú javulást eredményez, hosszú távú kontrollra nem alkalmas. Általánosságban a kemoterápiás szerekről elmondható, hogy csak rövid ideig tartó javulás várható tőlük – hosszú távú nem. Ezért a kezelést egyéb módon célszerű vezetni, és a kemoterápiás szereket előrehaladott (Sezary syndroma, MF tumoros stádium) más terápia kivitelezhetetlensége esetén alkalmazzuk.

Csontvelő transzplantációnak a viszonylag jóindulatú lefolyás miatt szűk az indikációs területe. A graft versus host reakció maga súlyosabb lehet, mint az alapbetegség.

Új kezelési lehetőségek ismertetése meghaladja ezen összefoglaló kereteit. Új terápiás utakat nyitnak cytokin terápia (IL2, IL12), monoklonális ellenanyag terápia, fúziós toxin terápia (anti-CD4, CD5, CD52, denileukin diftitox), és a vaccinációs kezelési módok.

Összefoglaló táblázat MF kezelési lehetőségeiről – 2. táblázat.

2. táblázat
Kezelési módok MF-ben

Bőrtünetek kezelése	Szisztémás kezelések
helyi potens szteroidok	kortikoszteroidok
mustárnitrogén	RAR retinoidok
bexarotene gél	bexarotene
fényterápia (UVB)	ECP
PUVA	IFN-alfa
radioterápia	denileukin diftitox szisztémás kemoterápia
<p><i>Rövidítések:</i> MF: mycosis fungoides, CL: cutan lymphoma, CTCL: cutan T sejt lymphoma, NUVB: narrow band UVB, INF-alfa: interferon alfa, ECP: extracorporalis fotoferezis, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoic x receptor, TSEB: total testfelületi elektron kezelés.</p>	

IRODALOM

1. Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., et al.: EORTC Classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* (1997) 90, 354-471.
2. Wood, G. S., Tung, R. M., Haeffner, A. C. et al.: Detection of clonal T-cell receptor g gene rearrangement in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). *J. Invest. Dermatol.* (1994) 103, 34-41.
3. Weinsock, M., Reynes, J. F.: The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the United States. *Cancer Res.* (1999) 85, 208-212.
4. Kim, Y. H., Jensen, R. A., Watanabe, G. L., Varghese, A., Hoppe, R. T.: Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides: a long-term outcome analysis. *Arch. Dermatol.* (1996) 132, 1309-1313.
5. Kim, Y. h., Chow, S., Varghese, A., Hoppe, R. T.: Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalised patch or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1999) 135, 26-32.

6. Zackheim, H. S., Amin, S., Mohammed, K. S. et al.: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1999) *40*, 418-425.
7. Demierre, M. F., Kim, Y. H., Zackheim, H. S.: Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* (2003) *17*, 1485-1507.
8. Duvic, M., Apisarnthanarax, N., Cohen, D. S. et al.: Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (2003) *49*, 35-49.
9. Sapos, K.: Painting treatment of nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatologica* (1965) *130*, 3.
10. Ramsay, D., Lish, K., Yalowitz, C., Soter, N.: Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* (1992) *128*, 931-933.
11. Resnik, K., Vonderheid, E.: Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1993) *29*, 73-77.
12. Gilchrist, B. A., Parrish, J., Tanenbaum, L. et al.: Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* (1976) *38*, 683-689.
13. Gilchrist, B. A.: Methoxsalen photochemotherapy for mycosis fungoides. *Cancer. Treat. Rep.* (1979) *63*, 663-667.
14. Roenigk, H.: Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1997) *113*, 1047-1051.
15. Honigsmann, H., Brenner, W., Rauschmeier, W. et al.: Photochemotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1984) *10*, 238-245.
16. Abel, E., Sendagorta, E., Hoppe, R., Hu, C. H.: PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides: a ten-year follow-up study. *Arch. Dermatol.* (1987) *123*, 897-901.
17. Baron, D. E., Stevens, S. R.: Phototherapy for cutaneous lymphoma. *Dermatologic Ther.* (2003) *16*, 303-310.
18. Stadler, R., Otte, H. G., Luger, T. et al.: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon- α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* (1998) *92*, 3578-3581.
19. Thomsen, K., Hammar, H., Molin, L., Volden, G.: Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage: a report from the Scandinavian mycosis fungoides group. *Acta Derm. Venereol.* (1989) *69*, 536-538.
20. Quiros, P., Jones, G., Kacinski, B. et al.: Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* (1997) *38*, 1027-1035.
21. Child, F. J., Mitchell, T. J., Whittaker, S. J. et al.: A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin. Exp. Dermatol.* (2004) *29*, 231-236.
22. Coven, T., Burack, L., Gilleaudeau, P., Keogh, M. et al.: Narrowband UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared to broadband UV-B. *Arch. Dermatol.* (1997) *133*, 1514-1522.
23. Hofer, A., Cerroni, L., Kerl, H., Wolf, P.: Narrowband UVB phototherapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* (1999) *135*, 1377-1380.
24. Gathers, M., Scherschun, L., Malick, F. et al.: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2002) *47*, 191-197.
25. Diederer, P. V. M. M., Weelde, H., Sanders, C. J. G. et al.: Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2003) *48*, 215-219.
26. Plettenberg, H., Stege, H., Megahed, M. et al.: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999) *41*, 47-50.
27. Stander, H., Schwarz, T.: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma? *J. Am. Acad. Dermatol.* (2000) *43*, 881.
28. Ramsay, D. L., Halperin, P., Zeleniuch-Jacquotte, A.: Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1988) *19*, 684-691.
29. Zachariae, H., Thestrup-Pederson, K., Sogaard H.: Topical nitrogen mustard in early mycosis fungoides: a 12-year experience. *Acta Derm. Venereol.* (1985) *65*, 53-58.
30. Vonderheid, E. C., Tan, E. T., Kantor, A. F. et al.: Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1989) *20*, 416-428.
31. Price, N. M., Hoppe, R. T., Constantine, V. S. et al.: The treatment of mycosis fungoides: adjuvant topical mechlorethamine after electron beam therapy. *Cancer* (1977) *40*, 2851-2853.
32. Bunn, P. A., Ihde, D. C., Foon, K. A.: The role of recombinant interferon alpha-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer* (1986) *57*, 1689-1695.
33. Olsen, E. A., Rosen, S. T., Vollmer, R. T. et al.: Interferon alpha-2a in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1989) *20*, 395-407.
34. Papa, G., Tura, S., Mandelli, F. et al.: Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? *Brit. J. Haematology.* (1991) *79*, Suppl. 1, 48-51.
35. Bunn, P. A., Hoffmann, S. J., Norris, et al.: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (Mycosis fungoides and the Sezary syndrome.) *Ann. Intern. Med.* (1994) *121*, 592-602.
36. Olsen, E. A., Bunn, P. A.: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Haematol. Concol. Clin. North Am.* (1995) *9*, 1089-1107.
37. Jumbou, O., N'Guyen, J. M. N., Tessier, M. H. et al.: Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon- α . *Brit. J. Derm.* (1999) *140*, 427-431.
38. Kuzel, T. M., Gilyon, K., Springer, E. et al.: Interferon alfa-2 combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of the National Cancer Institut* (1990) *82*, 203-207.
39. Rupoli, S., Barulli, S., Guiducci, B. et al.: Low dose interferon- α 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Haematologica.* (1999) *84*, 809-813.
40. Dreno, B., Roferon: A (interferon alpha 2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Stem Cells* (1993) *11*, 269-275.
41. Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.: Roferon-A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. *Acta Haematol.* (1993) *89* Suppl. 1, 28-32.
42. Knobler, R., Trautinger, F., Radaszkiewicz, T. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1991) *24*, 247-252.
43. Olsen, E. A.: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* (2003) *16*, 311-321.
44. 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*, 536-538.
45. Duvic, M., Lemak, N. A., Redman, J. R. et al.: Combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1996) *34*, 1022-1029.
46. Zhang, C., Duvic, M.: Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy* (2003) *16*, 322-330.
47. Duvic, M., Martin, A. G., Kim, Y. et al.: Phase 2-3 clinical trial of oral targretin (bexarotene) capsules for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* (2000) *137*, 581-593.
48. Duvic, M., Hymes, K., Helad, P. et al.: Bexarotene is effective and safe for the treatment of refractory advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncology* (2000) *19*, 2456-2471.
49. Caludry, A. L., Rouchouse, B., Bouckeron, S. et al.: Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Brit. J. Dermatol.* (1983) *109*, 49-56.
50. Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet* (1983) *1345*-1347.

51. Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. et al.: Isotretinoin and cutaneous helper-T-cell lymphoma (mycosis fungoides) Arch. Dermatol. (1987) 123, 201-204.
52. Tsimberidou, A. M., Giles, F., Romaguera, J. et al.: Activity of interferon-alpha and isotretinoin in patients with advanced lymphoid malignancies. Cancer (2004) 100, 574-580.
53. Talpur, R. W. S., Apisarnthanarax, N., Breuer-Mcham, J., Duvic, M.: Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. (2002) 47, 672-684.
54. McGinnis, K. S., Junkins-Hopkins, J. M., Crawford, G. et al.: Low dose oral bexarotene with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: Clinical synergism and possible immunologic mechanisms. J. Am. Acad. Dermatol. (2004) 50, 375-379.
55. 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, 325-332.
56. Levin, O. I., Behrman, H. T.: Roentgen ray therapy of mycosis fungoides. Arch. Dermatol. Syph. (1945) 21, 307-311.
57. Hoppe, R. T., Fuks, Z., Bagshaw, M. A.: Radiation therapy in management of cutaneous T-cell lymphoma. Cancer Treatment Reports (1979) 63, 625-632.
58. Price, N. M.: Radiation dermatitis following electron beam therapy. An evaluation of patients ten years after total skin irradiation for mycosis fungoides. Arch. Dermatol. (1975) 114, 63-66.
59. Hoppe, R. T.: Mycosis fungoides: radiation therapy. Dermatologic Therapy (2003) 16, 347-354.
60. Jones, G. W.: Review: mycosis fungoides: issues and management in 1995. Cancer J. (Paris) (1994) 7, 214-219.
61. Jones, G. W., Wilson, L. D.: Mycosis fungoides and total skin electron beam radiation. Blood (1997) 89, 3062-3064.
62. Jones, G. W., Hoppe, R. T., Glatstein, E.: Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. Hematol. Clin. N. Am. (1995) 9, 1057-1076.
63. Jones G. W., Wilson, L. D., Fox-Goguen, L.: Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. Hematol. Clin. N. Am. (2003) 17, 1421-1434.
64. Jones, G. W., Kacinski, B. M., Wilson, L. D. et al.: 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.
65. McDonald, C. J., Bertino, J. R.: Treatment of mycosis fungoides: effectiveness of infusion of methotrexate followed by oral cyclosporin. Cancer Treatment Rep. (1978) 62, 1009-1014.
66. Kuzel, T. M.: Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. Dermatologic Therapy (2003) 16, 355-361.
67. Dearden, C. E., Foss, F. M.: Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. (2003) 17, 1351-1366.