A felületi röntgen irradiáció hatékonyságának értékelése mycosis fungoideses, primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop citotoxikus T-sejtes lymphomás, primer cutan anaplasias nagy sejtes lymphomás és primer cutan marginális zóna B-sejtes lymphomás betegeken

Efficacy of superficial X-ray irradiation in patients with mycosis fungoides, primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

KONTÁR ORSOLYA DR.¹, ERŐS NÓRA DR.¹, DÉSAKNAI MÁRTON DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, CSOMOR JUDIT DR.², SZEPESI ÁGOTA DR.²,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹,
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet²

ÖSSZEFOGLALÁS

A röntgenbesugárzás hazánkban a legrégebben használt és napjainkban is hatékony sugárterápiás lehetőség egyes cutan lymphomák bőrtüneteinek, elsősorban a vastagabb plakkoknak és tumoroknak a kezelésében. A szerzők a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán felületi röntgenterápiában részesült 36 primer cutan lymphomás beteg kezelési eredményeit retrospektíven tekintik át. A 23 mycosis fungoideses beteg 244 besugarazott léziója esetén 90,6%-os, a 4 folliculotrop mycosis fungoideses beteg 18 besugarazott léziója esetén 83,3%-os komplett remissziót észleltek, a többi esetben parciális remisszió jött létre, terápiás eredménytelenség egy esetben sem fordult elő. Egy primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop citotoxikus T-sejtes lymphomás betegnél, 6 primer cutan anaplasias nagy sejtes lymphomás esetben, valamint 2 primer cutan marginális zóna B-sejtes lymphomás esetben 100%-os volt a teljes regressziós arány. Eredményeik alapján a szerzők a felületi röntgen irradiációt hatékony kezelési módnak találták primer cutan lymphomák kezelésében.

SUMMARY

Superficial X-ray irradiation is an effective, traditional treatment modality of certain types of cutaneous lymphomas, especially for plaque and tumor stage mycosis fungoides. The authors summarise the therapeutic outcome of 36 patients with mycosis fungoides, folliculotropic mycosis fungoides, primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma who received superficial X-ray irradiation. The 23 mycosis fungoides patients' 244 lesions treated by radiation therapy showed a 90,6% complete remission rate, while this rate was 83,3% among the 4 folliculotropic mycosis fungoides patients' 18 lesions. The other cases showed partial local remission, there was no therapeutic failure. One patient with primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma, 6 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and 2 patients with primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma showed complete remission (100%). The authors' observations confirm the effectiveness of superficial X-ray irradiation in the treatment of the primary cutaneous lymphomas.

Kulcsszavak:
primer cutan lymphoma - felületi röntgen
besugárzás

Key words:
primary cutaneous lymphoma - superficial
X-ray treatment

Rövidítések: CD8+ AECL = primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop citotoxikus T-sejtes lymphoma, MF = mycosis fungoides
PCALCL = primer cutan anaplasias nagy sejtes lymphoma, PCL = primer cutan lymphoma,
PCMZL = primer cutan marginális zóna B-sejtes lymphoma, TSEB = total skin electron beam therapy.

Levelező szerző: Dr. Kontár Orsolya, Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
1085 Budapest, Mária utca 41., e-mail: kontiorsi@gmail.com

A primer cutan lymphomák (PCL) a non-Hodgkin lymphomák közé tartozó malignus lymphoproliferatív betegségek, ahol a tumorsejtek primeren a bőrt infiltrálják, egyéb szervi érintettség a diagnózis felállításakor kizárható. A PCL-k csoportjába eltérő klinikai képpel, szövettani jellemzőkkel és lefolyással bíró heterogén kórképek tartoznak. A diagnózis felállításához szükséges a bőrbioptizás minta szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris biológiai vizsgálata (1). A terápia megtervezésekor figyelembe kell venni a betegség stádiumát (1-2. táblázat), a betegek korát, általános állapotát, laboratóriumi paramétereit és kísérő betegségeit is (2-5). Mycosis fungoides (MF) esetén korai stádiumban bőrre irányuló kezelés (ún. skin directed therapy) ajánlott, szükség esetén biológiai válaszmódosító szerekkel kiegészítve, agresszív kezelés, kemoterápia csak extracutan érintettség esetén, illetve a betegség előrehaladott stádiumaiban indokolt (6-9).

A radioterápia a MF kezelésében az egyik legrégebben alkalmazott eredményes terápia, az irodalmi adatok szerint a betegek több mint 80%-ánál komplett remisszió figyelhető meg T1 stádiumban, melyet hosszú távú tünetmentes időszak követ (10). A lymphomák sugárérzékeny volta miatt a radioterápia indokolt egyéb cutan lymphomák kezelésében is. Felületes hatása miatt a bőrléziók kezelésére legalkalmasabb a kilovoltos röntgen- és a megavoltos elektron besugárzás. A felületi röntgenbesugárzás régóta használatos, eredményes terápiás módszer, melynek hatékonyságáról azonban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Célunk volt a felületi röntgen irradáció terápiás eredményességének vizsgálata, valamint az esetlegesen előforduló mellékhatások elemzése PCL beteganyagban.

Beteganyag, módszerek

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján 1994 és 2009 között röntgenbesugárzással kezelt betegek közül 36 PCL-es beteg adatait retrospektíven tekintettük át. A diagnózis a klinikai kép, a szövettani vizsgálatok – 2002. után kiegészít-

I. stádium	Folt/papula/plakk a testfelszín <10%-án (IA stádium) vagy >10%-án (IB stádium), nincs nyirokcsomó-érintettség
II. stádium	Folt/papula/plakk a bőrön, nyirokcsomó-érintettség (N1-N2) (IIA stádium) vagy egy vagy több tumor a bőrön (>1cm) (IIB stádium)
III. stádium	Erythroderma, nyirokcsomó-érintettség (N0-2), keringő Sézary-sejtek hiánya vagy kis száma (<1000/μl)
IV. stádium	nagyszámú keringő Sézary-sejt (>1000/μl) és/vagy extenzív nyirokcsomó- (N3) vagy egyéb szervi érintettség

1. táblázat
A MF stádium-beosztása

T	T1: soliter bőr érintettség
	T1a: soliter lézió átmérője <5cm
	T1b: soliter lézió átmérője >5cm
	T2: regionális bőr érintettség: multiplex léziók a test egy régiójában vagy két szomszédos régiójában
	T2a: az érintett terület átmérője <15cm
	T2b: az érintett terület átmérője 15-30cm
	T2c: az érintett terület átmérője >30cm
	T3: generalizált bőr érintettség
	T3a: multiplex léziók a test két különálló régiójában
N	N0: klinikailag és szövettanilag negatív nyirokcsomó
	N1: regionális nyirokcsomó-érintettség (1 régió)
	N2: regionális nyirokcsomó-érintettség (≥2 régió)
	N3: centrális nyirokcsomó-érintettség
M	M0: egyéb szervi érintettség nincs
	M1: egyéb szervi érintettség

2. táblázat
Cutan lymphomák (non-MF/Sézary-szindróma) TNM-beosztása

ve az immunhisztokémiai, molekuláris biológiai vizsgálatokkal – eredményei alapján került megállapításra.

A betegek diagnózis szerinti megoszlása a 3. táblázatban látható.

MF 23 esetben fordult elő (14 nő, 9 férfi, életkor: 27-90 év, átlagéletkor 62 év, stádium: IA: 4, IB: 8, IIA: 2, IIB: 9), *folliculotrop MF* 4 esetben (1 nő, 3 férfi, életkor: 45-67 év, átlagéletkor 55 év, stádium: IB: 1, IIB: 3), *primer cutan CD8+ agresszív epidermotrop citotoxikus T-sejtes lymphoma (CD8+ AECTL)* 1 esetben (59 éves férfi, II/B stádium), *primer cutan anaplasias nagy sejt lymphoma (PCALCL)* 6 esetben (1 nő, 5 férfi, életkor 28-89 év, átlagéletkor: 65 év, stádium: T1aN1M0: 2, T1bN0M0: 3, T2cN0M0: 1), *primer cutan marginalis zóna B-sejtes lymphoma (PCMZL)* 2 esetben (67 éves nő, 38 éves férfi, stádium: T1aN0M0: 1, T2aN0M0: 1).

A táblázatban feltüntetettük a kiegészítő kezeléseket is.

A röntgenbesugárzást Siemens Dermopan 2 típusú készülékkel, a besugározandó mező méretétől és a bőrtünet vastagságától függően 15 ill. 30 cm fókuszbőr távolsággal, 25 mA áramerősséggel, 43 ill. 50 kV feszültséggel, 0,6 ill. 1 mm Al szűrővel végeztük. Az ép bőr, valamint a fokozottan sugárérzékeny szövetek (szem, pajzsmirigy, genitáliák) védelmére ólomtakarást alkalmaztunk. A frakciódózis 1-4 Gy között változott, a kezelések heti 1-3 alkalommal történtek, az összdózis 3-28 Gy között változott.

	Kor (év)	Nem	Diagnózis	Stádium	Bőrtünet	Kiegészítő kezelés
1	67	férfi	MF	IIB	tumor	–
2	73	nő	MF	IA	plakk	–
3	46	nő	MF	IB	plakk	–
4	48	nő	MF	IB	plakk	RePUVA
5	53	nő	MF	IIA	plakk	–
6	55	nő	MF	IB	plakk	bexaroten, IFN
7	76	nő	MF	IA	plakk	–
8	27	nő	MF	IIB	plakk, tumor	RePUVA, IFN
9	45	férfi	MF	IIB	tumor	–
10	69	nő	MF	IB	plakk	–
11	69	férfi	MF	IB	plakk	RePUVA
12	75	férfi	MF	IB	plakk	–
13	77	férfi	MF	IIA	plakk	RePUVA
14	55	nő	MF	IB	plakk	–
15	64	férfi	MF	IIB	tumor	–
16	46	nő	MF	IB	plakk	IFN, RePUVA, bexaroten, kemoth.
17	67	férfi	MF	IIB	plakk, tumor	IFN
18	40	nő	MF	IIB	plakk, tumor	kemoth., BACOP
19	80	nő	MF	IIB	tumor	–
20	68	férfi	MF	IIB	plakk, tumor	IFN
21	66	férfi	MF	IA	plakk	–
22	90	nő	MF	IIB	plakk, tumor	PUVA
23	76	nő	MF	IA	plakk	–
24	53	nő	folliculotrop MF	IB*	plakk	–
25	55	férfi	folliculotrop MF	IIB*	tumor	TSEB
26	67	férfi	folliculotrop MF	IIB*	tumor	IFN, bexaroten
27	45	férfi	folliculotrop MF	IIB*	tumor	–
28	59	férfi	CD8+ AECTL	IIB*	plakk, tumor	PUVA, IFN
29	74	férfi	PCALCL	T1bN0M0	plakk	–
30	89	férfi	PCALCL	T1aN1M0	tumor	–
31	60	férfi	PCALCL	T1bN0M0	tumor	–
32	71	férfi	PCALCL	T1bN0M0	tumor	–
33	68	nő	PCALCL	T2cN0M0	tumor	–
34	28	férfi	PCALCL	T1aN1M0	tumor	–
35	38	férfi	PCMZL	T1aN0M0	nodus	–
36	67	nő	PCMZL	T2aN0M0	nodus, papula	–

3. táblázat

A betegek megoszlása kor, nem, diagnózis, stádium, a tünetek jellege, lokalizációja és a kiegészítő kezelés szerint

* a folliculotrop MF staging-jére jelenleg nincs egységes álláspont (5)

Komplett remisszióknak tekintettük, ha a bőrtünet a kezelés hatására teljes regressziót mutatott. Parciális remisszióként értékeltük, ha a besugarazott bőrtünet mérete a kezelés hatására $\geq 50\%$ -os javulást mutatott.

Eredmények

A sugárterápiás eredmények az 1. ábrán láthatók.

Kezelési eredmények MF esetén (n=23):

A betegek a bőrtünetek súlyosságától, kiterjedtségétől függően 3-25 Gy besugárzásban részesültek. A 23 beteg-nél összesen 244 lézió (plakkok, nodusok, tumorok) besu-

gárzása történt, ebből 221 lézió (90,6%) komplett remissziót, 23 lézió esetén (9,4%) parciális remissziót észleltünk. Tizenhárom beteg a sugárkezelést monoterápiaként kapta, tíz beteg egyéb kezelésben is részesült (PUVA, RePUVA, interferon-alfa, bexaroten).

Kezelési eredmények folliculotrop MF esetén (n=4):

A betegek 10-20 Gy összdózist kaptak. Két beteg részesült az irradiáció mellett kiegészítő kezelésben (teljes test elektron besugárzás, interferon-alfa, bexaroten). A 18 besugarazott lézióból 15-nél (83,3%) komplett remissziót, 3-nál (16,7%) parciális remissziót észleltünk.

1. ábra

A röntgenkezelés eredménye diagnózis szerint, a besugárzott mezők alapján

2. ábra

A monoterápiában alkalmazott röntgenkezelés eredményei diagnózis szerint, a besugárzott mezők alapján

3. ábra

A: A mediális szemzugot is infiltráló exulcerált tumor az orrgyökön, MF tumor stádium **B, C:** A röntgenbesugárzás alatt tumorregresszió, a röntgenbesugárzás befejezésekor tumortentes sebalappal, összdózis: 28 Gy/sugármező **D:** Komplet remisszió a kezelés kezdetétől számított 3 hónap múlva

Kezelési eredmények **CD8+ AECTL** esetén (n=1):

A beteg lézióként 10-20 Gy összdózisú sugárkezelésben részesült, mind a 31 lézió kezelése komplett remisszióval eredményezett (100%), kiegészítő kezelésként PUVA és interferon alfa kezelést kapott.

Kezelési eredmények **PCALCL** esetén (n=6):

A betegek lézióként 5-20 Gy irradiációban részesültek, mind a 21 lézió teljes regressziója (100%) következett be, a betegek a sugárkezelést monoterápiában kapták, egyéb kezelésre később sem volt szükség.

Kezelési eredmények **PCMZL** (n=2):

A betegek 15-28 Gy összdózist kaptak, a kezelt 7 lézió mindegyikénél komplett remisszió következett be (100%), kiegészítő kezelésre nem volt szükség.

Mivel a vizsgált beteganyagban több esetben a betegek egyszerre többféle kezelési módban is részesültek, ezért a radioterápia hatékonyságát a vizsgált időszak alatt monoterápiás röntgenkezelésben részesült 23 betegnél külön értékeltük (2. ábra). A 13 MF beteg (stádium: IA: 4, IB: 4, IIA: 1, IIB: 4) esetén 133 léziót sugaraztunk be, melyből 122 (91,7%) esetén komplett remisszió, 11 (8,3%) esetén parciális remisszió következett be. A 4 előrehaladott, IIB stádiumú betegünk esetén részben a beteg kora, általános állapota kontraindikálta az egyéb szisztémás kezelést, részben a radioterápiát olyan rövidebb intervallum alatt

adtuk, amikor a szisztémás kezelést egyéb okok miatt szüneteltettük. A 2 folliculotrop MF beteg 9 léziója, a 6 PCALCL beteg 21 léziója és a 2 PCMZL beteg 7 léziója esetén a röntgenkezelés 100%-ban a tünetek komplett remisszióját eredményezte.

A kezdeti és a kezelés utáni eredményeket klinikai ábrákon is szemléltetjük MF-es és folliculotrop MF-es betegeken (3-4. ábra).

Megbeszélés

A felületi röntgenbesugárzás olyan sugárterápiás módszer, mely alacsony feszültséggel, különböző vastagságú alumínium szűrőkkel történik, így a különböző feszültségek és szűrők kombinációival a daganat mélységének megfelelő kvalitású röntgensugárzás állítható elő. Az a sugárkvalitás a legkedvezőbb, melynek szöveti felezőrétege (az a szöveti mélység, ahol a felületi dózis a felére csökken) megegyezik a tumor mélybeterjedésével. A besugározandó bőrelváltozás méretétől függ az ún. fókusz-bőr távolság, mely általában a kezelendő elváltozás méretének a kétszerese. A MF kezelésére alkalmazott másik terápiás lehetőség a teljes test elektronbesugárzás (TSEB=total skin electron beam therapy). Előnye, hogy a bőr nagy felületén alkalmazható, penetrációs képessége szabályozható, a be-

4. ábra

A: Folliculotrop MF erythemás tumorai a homlok bal oldalán **B:** Akut irradiációs dermatitis a besugarazott területen a kezelés befejezésekor, összdózis: 12 Gy/sugármező **C:** A kezelés befejezése után két héttel a tumormentes területen az erythema regresszióban **D:** Négy hónappal később komplett remisszió

tegek egy részénél hosszú tünetmentes időszak követi a terápiát (11). A TSEB felhasználását azonban korlátozza a módszer elérhetősége, hazánkban egy helyen, az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályán végzik.

MF-es betegeinken 90,6%-os komplett remisszió következett be, ami megfelel az irodalmi adatoknak (12-14). A nagyszámú lézió kezelése betegeinknél a hosszú utánkövetési idő alatt történt, így rendszerint egyszerre kisebb számú léziót sugaraztunk be. Nagyszámú lézió előfordulása esetén TSEB kezelés javasolt. A *folliculotrop MF*-es betegek esetén 83,3%-os komplett remissziót tapasztaltunk, míg 100%-os volt a teljes regressziós arány a *CD8+ AECTL*, a *PCALCL*, valamint a *PCMZL* esetében.

A betegek utánkövetése során megállapítottuk, hogy a lokális röntgenterápia a betegek életminőségét jelentősen javította, elfogadható kozmetikai eredménnyel járt, és az elsősorban kevés bőrtumorról járó esetekben kiegészítő kezelésre vagy utókezelésre sem volt szükség. A betegség szisztémás jellegéből adódóan a röntgenkezelés nem képes kivédeni a nem besugárzott területen új léziók megjelenését, azonban a kezelt bőrtumorok esetében recidivát egy esetben sem észleltünk, tartós eredményt értünk el. A kezelés megszakítását indokló mellékhatás nem fordult elő sem a monoterápiás betegcsoportban, sem a kombinált kezeléseknél. A kezelés korai szakában átmeneti,

ún. akut radiodermatitis fordult elő, száraz hámlás vagy exsudatív gyulladás képében, mely hetek-hónapok alatt regrediált. A legtöbbször alkalmazott alacsony (max. 30 Gy) összdózis mellett késői mellékhatásra ritkán kell számítani, ettől magasabb dózisoknál léphet fel bőrtrophia, alopecia, a subcutan szövetek fibrosisa, teleangiectasia, vagy legsúlyosabb esetben radiogén fekély (15).

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy bár az általunk vizsgált beteganyag a PCL ritkaságából adódóan nem túl nagy, de eredményeink alapján a felületi röntgenbesugárzás hatékony, fájdalom- és mellékhatásmentes, jól tolerálható kezelési mód, mely a PCL-k kezelésében napjainkban is nélkülözhetetlen terápiás beavatkozásnak tartható.

IRODALOM

1. Erős N., Károlyi Z., Marschalkó M., és mtsai: Clinical, histological, immunophenotypic and molecular analysis of 60 patients with cutaneous T-cell infiltrates with follow up of intermediate cases to identify T-cell lymphoma. *Pathol Oncol Res* (2008) 14, 63-67.
2. Fung M. A., Murphy M. J., Hoss D. M., és mtsai: Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol* (2002) 46, 325-357.
3. Swerdlow S., Campo E., Harris N. L., és mtsai: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer, (2008) pp 296-298.

4. Kim Y. H., Willemze R., Pimpinelli N., és mtsai: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary 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, 479-484.
5. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., és mtsai: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* (2007) 110, 1713-1722.
6. Lansigan F, Foss F. M.: Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs* (2010) 70, 273-286.
7. Zinzani P. L., Ferreri A. J. M., Cerroni L., és mtsai: Mycosis fungoides. *Oncology/Hematology* (2008) 65, 172-182.
8. Apisarnthanarax N., Duvic M.: Therapy options in cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* (2001) 3, 403-420.
9. Marschalkó M., Erős N., Wikonkál N., mtsai: Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése. *Bőrgyógy Venerol Szemle* (2009) 3, 119-123.
10. Prince H. M., Whittaker S., Hoppe R. T.: How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* (2009) 114, 4337-4353.
11. Hoppe R.: Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* (2003) 16, 347-354.
12. Piccino R., Caccialanza M., Percivalle S.: Minimal stage IA mycosis fungoides. Results of radiotherapy in 15 patients. *J Dermatol Treat* (2009) 20, 165-168.
13. Conill C., Navalpotro B., Lopez I., és mtsai: Results of radiotherapy in primary cutaneous lymphoma. *Clin Transl Oncol* (2006) 8, 430-434.
14. Wilson L. D., Kacinski B. M., Jones G. W.: 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.
15. Németh György: Sugárterápia: Bőrtumorok, Springer Kiadó (2001) pp 129-136.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot
a hirdetések elfogadására,
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.