

Bőrre irányuló kezelési lehetőségek korai stádiumú mycosis fungoidesben

Skin-directed therapies in early stage mycosis fungoides

NAGY BOGLÁRKA DR.¹, KOVÁCS NÓRA DR.¹, ÓNODI KATINKA DR.¹,
CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{1,2}, OLÁH JUDIT DR.^{1,3},
KEMÉNY LAJOS DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, BALTÁS ESZTER DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹

Békés Vármegyei Központi Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Gyula²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Onkoterápiás Klinika, Szeged³

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőrre irányuló kezelések (ún. skin-directed therapies) a mycosis fungoides (MF) korai stádiumaiban (IA–IIA) elsődleges terápiás módszereknek számítanak, míg előrehaladott esetekben szisztémás kezelésekkel kiegészítve járulnak hozzá a tünetek enyhítéséhez és az életminőség javításához. Jelen közleményben a szerzők a nemzetközi ajánlások tükrében foglalják össze a bőrre irányuló kezelési lehetőségeket MF korai stádiumaiban. Kiemelt figyelmet kap a lokális mustárnitrogén, amelyről az első hazai közlemény közel hetven éve jelent meg a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemleiben. Jelenleg klórmetin gél formájában az egyetlen lokális készítmény, amely MF kezelésére indikált és hazánkban is elérhető.

Kulcsszavak:

kután T-sejtes limfóma – mycosis fungoides
– mustárnitrogén – klórmetin – fototerápia –
sugárterápia – bőrre irányuló kezelés

SUMMARY

Skin-directed therapies (SDTs) represent the first-line treatment in the early stages (IA–IIA) of mycosis fungoides (MF), while in advanced disease they complement systemic therapies to alleviate symptoms and improve quality of life. In this article, the authors review the skin-directed therapeutic options for early-stage MF in the context of current international guidelines, with particular emphasis on topical nitrogen mustard. The first Hungarian report on its successful use in MF was published nearly seventy years ago in the Hungarian Journal of Dermatology and Venereology, by Sipos, in 19..... At present, chlormethine gel is the only topical preparation approved and available in Hungary for the treatment of MF.

Key words:

cutaneous T-cell lymphoma – mycosis
fungoides – nitrogen mustard – chlormethine
– phototherapy – radiotherapy –
skin-directed therapy

A bőrre irányuló kezelések helye a mycosis fungoides kezelésében

A kután T-sejtes limfómával (CTCL) diagnosztizált betegek többsége folt vagy plakk stádiumú mycosis fungoidesben (MF) szenved (1). Betegségük lefolyása sokszor indolens, a kezelés elsődleges célja a tünetek enyhítése elfogadható toxicitás mellett és az életminőség hosszútávú megőrzése. A nemzetközi ajánlások szerint korai stádiumú MF esetén kerülni kell a túlzott terápiás agresszivitást, a

kezelésnek a betegség stádiumához igazodó, lépcsőzetes megközelítéssel kell alapulnia (2-4). Elsővonalban bőrre irányuló terápiát (skin-directed therapy) érdemes választani, de bizonyos esetekben helyes stratégia lehet a „megfigyelés és várakozás” (watch and wait) is (2-6).

Kaye és munkatársai randomizált vizsgálatban hasonlították össze korai MF-ben a szekvenciális lokális kezeléseket a kombinált sugár- és kemoterápiával (ciklofoszfamid, doxorubicin, etopozid és vinkrisztin). A betegségmentes és a teljes túlélés tekintetében nem volt lényeg-

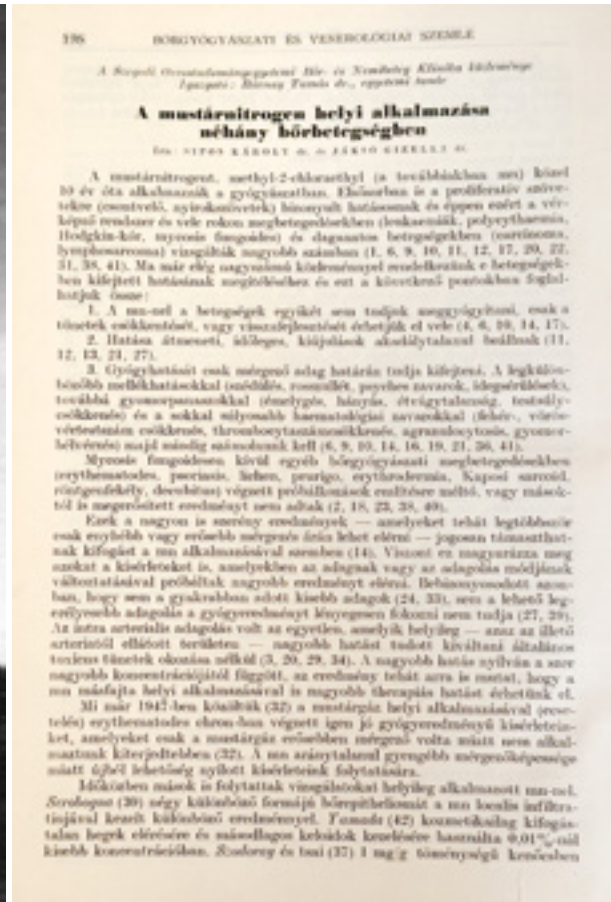
ges különbség a két terápiás stratégia között. A kombinált kezelés magasabb arányban vezetett komplett remisszióhoz, ugyanakkor lényegesen toxikusabb volt (7). *Quagliano és munkatársai* nemzetközi, prospektív vizsgálatában korai stádiumú MF-ben a bőrre irányuló kezelések (lokális szteroid, fototerápia, nitrogénmustár, karmusztin, lokális sugárkezelés) kedvezőbb tumorválaszt eredményeztek a szisztémás kezelésekhez (retinoid, bexaroten, metotrexát, interferon, extrakorporális fotokemoterápia) képest (8). Fontos megfigyelés retrospektív vizsgálatokból, hogy mono- vagy kombinált kemoterápia korai alkalmazása esetén a terápia váltásig eltelt idő medián értéke kevesebb, mint 4 hónap (9). Mindezen megfontolások alapján a kezelésre szoruló, korai stádiumú MF-ben szenvedő betegeknél elsődleges választás a bőrre irányuló kezelés.

Előrehaladott stádiumú MF-ben szenvedő betegek ellátása multidiszciplináris feladat, mely során az előnyközvetlen becslés mellett a stádium alapján történő megközelítés javasolt (2-4). Ezen esetekben a szisztémás kezelésekkel kombináltan jut szerep a bőrre irányuló terápiának. A terápiás döntések egyénre szabottak. Tekintettel a szisztémás kezelések lehetséges toxicitására, fokozottan figyelembe kell venni a beteg életkorát, ECOG perfo-mansz státuszát, a betegség progressziójának ütemét és a korábbi kezeléseket.

Klórmetin gél: mycosis fungoidesben törzskönyvezett lokális készítmény hazánkban

A mustárnitrogének citotoxikus alkiláló ágensek, melyek egyik legismertebb képviselője a klórmetin (mechlorethamine, MCH). Az első közlemény 1949-ben jelent meg az Egyesült Államokban a lokális mustárnitrogén kenőcs formájában történő sikeres alkalmazásáról MF-ben (10). A vizsgálat bizonyítékként szolgált arra, hogy a topikális kemoterápia hatékony lehet a bőrt érintő limfómák esetében. Európában a mustárnitrogének alkalmazásának úttörője a szegedi Bőrgyógyászati Klinikán dolgozó *Sipos Károly* volt, aki mustárnitrogént tartalmazó vizes oldattal próbálkozott különböző bőrgyógyászati betegségekben (MF, cutan lupus erythematosus, atópiás dermatitis, psoriasis, lichen planus, prurigo, Kaposi sarcoma) (1. ábra) (11). 1956-ban megjelent közleményében három MF-ben szenvedő beteg plakkjai és kisebb kifeléyesedő daganatai esetében komplett remissziót ért el. Mellékhatásként bőrgyuladást, nedvezést és égő érzéssel járó dermatitist írt le (11).

A mustárnitrogén kezdetben vizes oldatban, később kenőcs formájában volt elérhető, napjainkban gél formában van forgalomban. A gyógyszerforma változásának háttérben a hatékonyság optimalizálása mellett a mellék-



1. ábra

Dr. Sipos Károly bőrgyógyász főorvos (1902-79) a lokális mustárnitrogén alkalmazásának úttörője és az 1956-ban a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében megjelent közleménye

hatások minimalizálása és a kényelmesebb alkalmazhatóság állt. A gélt a kenőcs formátummal randomizált, fázis II-es vizsgálatban kétszázhatvan korai stádiumú (IA-IB) MF-es betegnél hasonlították össze (12). Hatékonyság és biztonságosság tekintetében nem volt lényeges különbség a két formátum között, mellékhatásként irritáció, pruritusz, hólyagképződés, kontakt dermatitisz és hiperpigmentáció jelentkezett (12).

A 0,016%-os készítményt az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA) 2013-ban IA és IB stádiumú MF másodvonali kezelésére, míg az Európai Gyógyszerügynökség

(EMA) 2017-ben felnőttek MF kezelésére törzskönyvezte. A klinikai vizsgálatokban 0,02%-os (200 ug/g) klórmetin gél szerepelt, a forgalomba hozott készítmény hatóanyag-tartalma 160 ug/g klórmetin-hidroklorid. Napjainkban hazánkban egyedi méltányossági engedély alapján elérhető. Az aktuális szakmai irányelvek monoterápiában, illetve egyéb lokális, fény- és szisztémás kezelésekkal kombinációban is javasolják (2-4). Regisztrációs vizsgálatok és valós idejű adatok alapján korai MF-ben az objektív tumorválasz 40-60%, a komplett remissziót elérő betegek aránya 15-20% (1. táblázat, 2. a, b ábra) (12-15).

Vizsgálat	N (beteg)	ORR (%)	CR (%)	Medián idő a legjobb válaszig	Megjegyzés	Referencia
Randomizált, placebo kontrollált, multicentrikus (201)	260	59	20	~ 6 hó	Napi alkalmazás	Lessin SR, és mtsai. JAMA Dermatol. 2013
Nyílt, kiterjesztéses (202)	154	45	13	6–8 hó	Késői válaszok 12 hó után is	Kim YH, és mtsai. JAAD. 2017
Prospektív, valós idejű (PROVe)	298	45	18	6–8 hó	Fenntartó kezelés heti 2–4x; medián PFS 29,5 hó	Hughes CF, és mtsai. Leuk Lymphoma. 2020
Retrospektív	51	47	15	7 hó	Kontakt dermatitisz: 20%, dózismódosítással kezelhető	Bernengo MG, és mtsai. Front Immunol. 2023
Prospektív, multicentrikus	38	55	21	6 hó	NB-UVB-vel kombinálva: ORR +10%	Lee HY, és mtsai. BJD. 2024

ORR: objektív tumorválasz, CR: komplett remisszió, PFS: progressziómentes túlélés

1. táblázat

Klórmetin gél alkalmazásával elért eredmények korai stádiumú (IA–IIA) mycosis fungoides kezelésében



2. a, b ábra

Komplett remisszió elérése klórmetin géllal IA stádiumú mycosis fungoidesben

A klórmetin gél leggyakoribb mellékhatása a kontakt dermatitisz, amely a betegek mintegy 40–50%-ában jelentkezik, többnyire enyhe vagy közepes súlyossággal (12–15). A tünetek leggyakrabban az első 2–4 hétben alakulnak ki, de bármikor megjelenhetnek. Irritatív, ritkán allergiás mechanizmus áll a háttérben. Az irritáció elkerülése érdekében javasolt a kezelés kisebb felületen való bevezetése és a rendszeres hidratálás. Enyhe esetekben a kezelés ritkítása, emolliensek és enyhe kortikoszteroidok használata elegendő, míg közepesen súlyos és súlyos tüneteknél a klórmetin gél használatát átmenetileg fel kell függeszteni és potens lokális szteroidot kell alkalmazni. Allergiás kontakt dermatitisz esetén a klórmetin gél alkalmazása nem folytatható. A mustárnitrogén kezelés másodlagos bőrtumorokat indukáló hatása retrospektív, 30 év anyagát áttekintő tanulmányban nem igazolódott (16).

A klórmetin gélt naponta egyszer kell felvinni az érintett bőrfelületre, mely után 5–10 percet kell várni. Alkalmazása okklúzióban nem javasolt, illetve egyéb lokális készítménnyel (pl. emolliens) 2 órát javasolt várni. Az arcon, a hajlatokban és a genitális régióban heti háromszor használandó. Fogamzóképes korú nők esetében fogamzásgátlást kell alkalmazni. A kezeléshez szükséges mennyiség kiszámításához dóziskalkulátor áll rendelkezésre.

A klórmetin gél hatékonyságát fenntartó kezelésként valós életbeli vizsgálat (PROVe) igazolta korai stádiumú (IA–IIA) MF-ben (19). A betegek a komplett vagy parciális remisszió elérése után csökkentett adagolással (heti 2–4 alkalom) folytatták a kezelést. Három év elteltével a betegek 65%-a volt progressziómentes, a progressziómentes túlélés (PFS) medián értéke 29,5 hónap volt. A hosszú távú alkalmazás során nem észleltek kumulatív szisztémás toxicitást (19).

Indikáción kívüli lokális kezelési alternatívák mycosis fungoidesben

A klórmetin gélen kívül egyéb lokális készítmény házában nincsen törzskönyveztetve MF-ben. Az indikáción kívül alkalmazott externák közös jellemzője, hogy a rendelkezésre álló evidenciák alacsony szintűek (III–IV) (20). Esetsorozatokat, kevés betegszámú vizsgálatok történtek, azonban prospektív, randomizált vizsgálatok szinte egyáltalán nem. A nemzetközi irányelvekben a lokális kezelések közül a mustárnitrogén és a szteroidok rendelkeznek a legmagasabb szintű ajánlással (2–4). Összességében elmondható, hogy az indikáción kívüli lokális kezelésekkal korai stádiumú MF-ben az elérhető objektív tumorválasz 60–95%, a komplett remisszió változó arányú (20–60%) (5, 6, 20).

A *lokális kortikoszteroidokat* az 1960-as évek óta alkalmazzák MF korai stádiumaiban elsővonalbeli kezelésként. Könnyen elérhető kezelési alternatívák, hatékonyak, biztonságosságuk jól ismert a bőrgyógyászok számára. Irodalmi adatok MF-ben történő alkalmazásukra vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre. Az objektív tumorválaszt és a komplett remissziót elérő betegek aránya IA stádiumban 94% és 63%, míg IB stádiumban 82% és 25% volt (5,6,20).

A *retinoidok* közé tartozó bexarotén egy retinoid X receptor (RXR) agonista, hatásmechanizmusa CTCL-ben nem ismert, 1%-os gél formátumban egyéb kezelésre nem reagáló korai MF-ben törzskönyveztetve az FDA által, míg európai törzskönyve a készítménynek nincsen (21–23). A rendelkezésre álló evidencia alapján az objektív tumorválasz 60% körüli, komplett remissziót az esetek 10–20%-ában sikerül elérni (22,23). A betegek 84%-ában jelentkezik irritáció, viszketés vagy bőrképződés. A lokális bexaroténhez hatékonyságban és mellékhatásaiban hasonló a tazarotén gél és krém. A különbség, hogy a tazarotene a retinsav-béta és gamma (RAR- β , RAR- γ) receptorokhoz kötődik, illetve hogy nincsen törzskönyveztetve CTCL-ben.

A *lokális karmusztin (BCNU) alkiláló kemoterápiás szer*, mely hatékony lehet korai stádiumú, főként rezisztens mycosis fungoides léziók kezelésében, 50–90%-os válaszaránytal, azonban irritatív dermatitisz, hiperpigmentáció és ritkán mieloszuppresszió is előfordulhat, ezért nagy felszín kezelésekor vérkép-monitorozás szükséges. Magisztrális formában állítható elő oldatban vagy kenőcs formájában. A topikális BCNU jelenleg nincs törzskönyveztetve MF kezelésére (24).

A *kalcineurin-inhibitorok* közé tartozó takrolimusz és pimekrolimusz MF-ben való alkalmazásáról mindössze egy esettanulmány és egy nyílt, fázis II-es, többcentrumos vizsgálat (PimTo-MF) áll rendelkezésre (25). Pimekrolimusszal 39 korai stádiumú MF-es betegnél az objektív tumorválasz 56% volt, mindössze egy betegnél értek el komplett remissziót. A betegek egyharmadánál mellékhatásként enyhe viszketés és égő érzés jelentkezett. A szerzők szerint az eredmények ígéretesek, de kontrollált vizsgálatok szükségesek, hosszabb utánkövetéssel (25).

A *toll-like receptor-7 (TLR7) agonista imikvimod*, húsz IA–IIB stádiumú MF-es beteg kezelése kapcsán 80%-ban eredményezett objektív tumorválaszt, 45%-ban komplett remissziót (20).

Az elmúlt két évtizedben kezelési próbálkozások történtek MF-ben lokális metotrexát és penetrációt fokozó laurocapram kombinációjával, 5-fluorouracillal, illetve resikvimoddal (TLR7/8 agonista), de a hatóanyagok nem jelentek meg napjainkig a kezelési palettán (26–28).

Foto- és radioterápia mycosis fungoidesben

A *szűk spektrumú UVB (NB-UVB)* és a *fotokemoterápia (PUVA)* MF összes stádiumában bőrre irányuló kezelési alternatívát jelentenek (2–4, 20, 29). A fototerápia alkalmazható monoterápiában, kombinálható szisztémás szerekekkel (pl. retinoidokkal, interferon-alfa), illetve fenntartó terápiaként is elfogadott hosszabb relapszusmentes időszakok elérése érdekében (29). A teljes testfelületet érő fénykezelés elsősorban diffúzan jelentkező bőrtünetek esetén javasolt. A kezelés kiválasztásakor fontos szempontok a léziók típusa, infiltráltsága, lokalizációja, a beteg életkora és a hosszú távú fotokarcinogén kockázat mérlegelése.

A NB-UVB kezelést főként IA–IB stádiumban javasolt alkalmazni diffúz, nem tumoros bőrtünetek esetén. Klinikai vizsgálatokban a teljes remisszió aránya 54–90%

között mozog, a relapszusmentes túlélés mediánja 10–14 hónap (29). A kezelést általában heti 2–3 alkalommal, 20–30 frakcióban javasolt adni, majd fenntartó kezelés alkalmazható. Előnye a kedvező mellékhatásprofil és az alacsonyabb kumulatív fototoxicitás a PUVA-hoz képest. A PUVA hatékonyabb vastagabb plakkok és noduláris elváltozások esetén, illetve NB-UVB-re refrakter betegeknél. A komplett remisszió aránya korai MF-ben 60–85% között van, de magasabb a fotokarcinogén kockázat és psoralen-indukálta mellékhatások (hányinger, fényérzékenység) jelentkezhetnek (29). Gyakran alkalmazzák kombinációban más lokális vagy szisztémás szerekkel. *Phan és munkatársai* meta-analízisében közel nyolcszáz IA-IIA stádiumú MF-es betegnél hasonlították össze a PUVA és a NB-UVB kezelést (30). Objektív tumorválasz tekintetében mindkét kezelés hasonló volt (90,9% vs 87,6%), azonban a komplett remissziót elérő betegek aránya szignifikánsan magasabb volt a PUVA kezelésnél (73,8% vs 62,2%). Nem találtak szignifikáns különbséget a PUVA és az NB-UVB között a mellékhatások tekintetében (eritéma, hányinger, pruritusz, fototoxikus hatás, emésztési zavar, fájdalom) (30). Egy másik tanulmányban 227 korai stádiumú MF-es betegnél magasabb tumorválaszt és hosszabb relapszusmentes időszakot sikerült elérni PUVA-val (29).

UVA1 fényterápia vastagabb plakkok illetve tumorok esetén javasolt. Irodalmi adatok alapján korai stádiumban (IA-IIA) 63%-ban eredményez komplett remissziót, azonban közel 60%-ban lehet relapszusra számítani 3 hónapon belül (29). Hazánkban korlátozottan érhető el.

A 308 nm-es xenon klorid excimer lézerrel klinikánk munkacsoportja közölt először eredményeket plakkos psoriasis kezelésében (32). Később CTCL-ben is kedvező tapasztalataink születtek (33, 34). Összesen négy beteg plakkjait kezeltük, akik korábban lokális szteroid és/vagy fototerápiában részesültek. A betegeknél heti két- vagy háromszori kezeléssel komplett vagy parciális remissziót értünk el átlagosan 4,5 hét alatt. Az irodalomban kisebb esetszámú prospektív vizsgálatokban a komplett remissziót elérő betegek aránya 70–75% volt, átlagosan 15–20 kezelés után (33, 34). A módszer különösen alkalmas kevés számú, fototerápiára vagy lokális kezelésre részben reagáló, reziduális léziók eradikálására. Az eszközfelkészítésben az UVB lézert a magas intenzitású UVB lámpa váltotta fel, mely szintén alkalmas limitált kiterjedésű MF kezelésére.

A *fotodinamiás terápia (PDT)* MF kezelésében elsősorban retrospektív esetsorozatok alapján ismert, randomizált kontrollált vizsgálatok nem történtek. *Hooper és munkatársai* nyolc különböző tanulmányban összesen 44, IA stádiumú MF-es beteget vizsgáltak, akik PDT kezelésben részesültek (35). A terápia során elsősorban metil-aminolevulinsavat (MAL) alkalmaztak, valamint vörös (630 nm, 65,9%) vagy kék fényt (400 nm, 34,1%). A betegek közel 80%-a korábban részesült bőrre lokalizált kezelésekből. Az esetek 67,3%-ában komplett, 13,5%-ában részleges remisszió, míg 3,8%-ában stabil betegség igazolódott. A kezelések átlagos száma 9,5 volt (1-46) (35). A PDT előnyei

közé tartozik a biztonságosság, ismételhetőség és jó tolerálhatóság, míg hátránya, hogy nem alkalmas nagy kiterjedésű bőrfelületek és bizonyos klinikai típusok (folliculáris MF) kezelésére (2-4,20,29). A vizsgálatok alapján MF esetén az optimális hatás érdekében a MAL-PDT és a vörös fény (630 nm) kombinációja javasolt, a kezeléseket pedig várhatóan többször meg kell ismételni. A jövőben fontos lenne egy egységes kezelési protokoll, valamint a PDT elsővonalbeli alkalmazásának kidolgozása.

A *lokalizált sugárterápia (LR)* az EORTC 2023-as konszenzuson alapuló ajánlása alapján továbbra is elsővonalbeli kezelésként szerepel jól körülírt, egy vagy néhány izolált plakk vagy tumoros lézió esetén MF-ben, azonban a dózis optimalizálás továbbra is aktív kutatási terület (36-38). A hagyományosan javasolt dózistartomány 20–35 Gy között van. Frakcionált formában alkalmazva a klinikai vizsgálatok többségében magas komplett remissziós arányt (akár 90–100%) eredményezett (36-38). Az ilyen dózisu kezelés tartósabb betegségkontrollt és hosszabb remissziós időszakot biztosít, miközben a mellékhatások elfogadható szinten maradnak. Ugyanakkor az irodalomban egyre nagyobb figyelmet kap az alacsony dózisu sugárterápia (pl. 8 Gy, két frakcióban), amely rövidebb kezelési idővel és jobb tolerabilitással jár (36-38). Ez a dozírozás különösen előnyös lehet idősebb vagy komorbiditással rendelkező betegek számára, illetve ha a standard dózisu kezelés kontraindikált. Bár az alacsony dózisu kezelés klinikai válaszai gyorsak, a remisszió időtartama általában rövidebb és nagyobb a visszaesés kockázata.

O'Malley és munkatársai korai stádiumú MF-ben a lokális radioterápiát és a lokális szteroid kezelést hasonlították össze (39). Az eredmények szerint a lokalizált sugárterápia szignifikánsan hatékonyabb volt a malignus T-sejtek eradikációjában, valamint hosszabb túlélést eredményezett a betegeknél, mint a lokális szteroid kezelés (39). Mindezek azt igazolták, hogy a radioterápia nem csak tüneti javulást hoz, hanem a betegség biológiai kontrollját is javítja, ezért javasolt mérlegelni alkalmazását korai MF-ben.

A *teljes bőrfelület elektron besugárzása (TSEB)* kiterjedt bőrtünetek, például diffúz plakkok és foltok esetén ajánlott, MF IA-III-as stádiumokban (2-4). A standard dózis 30-36 Gy, amelyet általában 8-10 hét alatt, frakcionáltan adnak le. Az EORTC kiemeli az alacsony dózisu TSEB alkalmazását, amely 10-12 Gy dózist jelent, szintén frakcionált formában (40-42). Ez a rövidebb időtartamú, alacsonyabb dózisu kezelés a tünetek gyors mérséklését és palliatív hatást biztosít, miközben csökkenti a hosszútávú mellékhatások, például a csontvelő szuppresszió és a bőrkárosodás kockázatát. Bár a remisszió időtartama általában rövidebb a standard dózisu kezeléshez képest, a módszer jól tolerálható, ismételhető és ideális olyan betegek számára, akiknél a magasabb dózisu kezelés kontraindikált vagy kockázatos. A TSEB kezelés hatékonyságát több prospektív és retrospektív vizsgálat is megerősíti, a teljes remisszió aránya 70-90% körül mozog, jelentős javulást biztosítva a betegek életminőségében. (36-37, 20-42).

Megbeszélés

Az MF ritka kórkép, kevés randomizált, kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre a különböző bőrre lokalizált kezelési lehetőségek összehasonlításának tekintetében. A kezelés megválasztását minden esetben egyénre szabottan kell elvégezni, figyelembe véve a leggyakoribb mellékhatásokat és a beteg preferenciáit is. Korai stádiumú MF-ben a betegség általában hosszú éveken át kontrollálható a bőrre irányuló terápiákkal, illetve előfordulnak kezelésmentes időszakok is. Mivel kuratív terápia nem áll rendelkezésre, a betegek életminőségét tartósan befolyásolhatják a bőrtünetek, illetve a társuló fájdalom és a viszketés. A klórmetin gél egy hazánkban is elérhető topikális kemoterápia, mely az MF terápiás armamentáriumában egy régóta ismert, de formátumában megújult lehetőség.

IRODALOM

- Hristov, AC., Tejasvi, T., Wilcox, RA.: Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* (2021) *96(10)*, 1313–1328. DOI: 10.1002/ajh.26299
- Latzka, J., Assaf, C., Bagotal, M., és mtsai.: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer.* (2023) *195*, 113343. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113343
- Willemze, R., Hodak, E., Zinzan, PL., és mtsai.: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up 2018. *Ann Oncol.* (2018) *29(S4)*, iv30-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdy133
- Horwitz, SM., Ansell, S., Ai, WZ., és mtsai.: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Primary cutaneous lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* (2025)
- Tarabakar, ES., Shinohara, MM.: Skin directed therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Front Oncol.* (2019) *9*, 260. DOI: 10.3389/fonc.2019.00260
- Dai, J., Duvic, M.: Cutaneous T-Cell lymphoma: current and emerging therapies. *Oncology.* (2023) *37(2)*, 55-62. DOI: 10.46883/2023.25920984
- Kaye, FJ., Bunn, PA., Steinberg, SM., és mtsai.: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med.* (1989) *321*, 1784-1790. DOI: 10.1056/NEJM198912283212603
- Quaglino, P., Prince, HM., Cowan, R., és mtsai.: Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROSpective cutaneous lymphoma international prognostic index (PROCLIP) study. *Br J Dermatol.* (2021) *184*, 722-730. DOI: 10.1111/bjd.19252
- Hughes, CF., Khot, A., McCormack, C., és mtsai.: Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* (2015) *125*, 71-81. DOI: 10.1182/blood-2014-07-588236
- Gilbert, HL., Woods, JH., Adler, HL.: The use of topical nitrogen mustard in the treatment of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol.* (1949) *13(5)*, 345–348.
- Sipos, K., Jaksó, G.: A mustárnitrogén helyi alkalmazása néhány bőrbetegségben. *BVSZ.* (1956) *5*, 198-203.
- Lessin, SR., Duvic, M., Guitart, J., és mtsai.: Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multi-center trial testing the efficacy and safety of a novel 0.02% mechlorethamine gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* (2013) *149(1)*, 25-32. DOI: 10.1001/2013.jamadermatol.541
- Liner, K., Brown, C., McGirt, LY.: Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data. *Drug Des Devel Ther.* (2018) *12*, 241-254. DOI: 10.2147/DDDT.S137106
- Giuliano, C., Frizzarin, S., Alonzi, A., és mtsai.: Chlormethine gel for the treatment of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: in vitro release and permeation testing. *Dermatol Ther.* (2022) *12*, 2517–2529. DOI: 10.1007/s13555-022-00813-y
- Lampadaki, K., Koumourtzis, M., Karagianni, F., és mtsai.: Chlormethine gel in combination with other therapies in the treatment of patients with mycosis fungoides cutaneous T cell lymphoma: three case reports. *Adv Ther.* (2021) *38*, 3455–3464. DOI: 10.1007/s12325-021-01721-x
- Lindahl, LM., Fenger-Grøn, M., Iversen, L., és mtsai.: 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(3)*, 699-704. DOI: 10.1111/bjd.12620
- Naveh, HP., Amitay-Laish, I., Zidan, O., és mtsai.: Real-life experience with chlormethine gel for early-stage mycosis fungoides with emphasis on types and management of cutaneous side-effects. *J Dermatol Treat.* (2022) *33(4)*, 2364-2370. DOI: 10.1080/09546634.2021.1967266
- Querfeld, C., Scarisbrick, J., Assaf, C., és mtsai.: Post hoc analysis of a randomized, controlled, phase 2 study to assess response rates with chlormethine/mechlorethamine gel in patients with stage IA–IIA mycosis fungoides. *Dermatology.* (2022) *238*, 347–357. DOI: 10.1159/000516138
- Kim, EJ., Guitart, J., Querfeld, C., és mtsai.: The PROVe study: US real-world experience with chlormethine/mechlorethamine gel in combination with other therapies for patients with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol.* (2021) *22(3)*, 407-414. DOI: 10.1007/s40257-021-00591-x.
- Pozsgai, M., Gyulai, R., Gyömörei, Cs., és mtsai.: Cutan T-sejtes lymphomák bőrre irányuló kezelése (skin directed treatment) egy eset kapcsán. *BVSZ.* (2020) *96(5)*, 212-218. DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.5.1
- Marschalkó, M., Erős, N., Wikonkál, N., és mtsai.: Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése. *BVSZ.* (2009) *85(3)*, 119-123.
- Breneman, D., Duvic, M., Kuzel, T., és mtsai.: 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. DOI: 10.1001/archderm.138.3.325
- Heald, P., Mehlmauer, M., Martin, AG., és mtsai.: Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* (2003) *49*, 801–815. DOI: 10.1016/S0190-9622(03)01475-0.
- Zackheim, HS., Epstein, EH.: Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T-cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol.* (2000) *42*, 263-271. DOI:10.1016/S0190-9622(00)90136-2.
- Ortiz-Romero, P., Jiménez, LM., Muniesa, C., és mtsai.: Activity and safety of topical pimecrolimus in patients with early stage mycosis fungoides (PimTo-MF): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematology.* (2022) *9(6)*, e425-e433. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00107-7
- Demierre, MF., Vachon, L., Ho, V., és mtsai.: Phase ½ pilot study of methotrexate- laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* (2003) *139*, 624-628. DOI: 10.1001/archderm.139.5.624
- Kannagara, LD., Fleischer, AB.: Six patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma successfully treated with topical 5-fluorouracil. *J Drugs Dermatol.* (2010) *9*, 1017-1018.
- Rook, AH., Gelfand, JM., Wysocka, M., és mtsai.: Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector

- functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. (2015) *126*(12), 1452-1461. DOI: 10.1182/blood-2015-02-630335
29. Nikolaou, V., Sachlas, A., Papadavid, E., és mtsai.: Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: the results of a large retrospective analysis. *Photoderm Photoimm Photomed*. (2018) *34*, 307-313. DOI: 10.1111/phpp.12383
 30. Phan, K., Ramachandran, V., Fassih, H., és mtsai.: Comparison of narrowband UV-B with psoralen-UVA phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. (2019) *155*, 335-341. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5204
 31. Olsen, EA., Hodak, E., Anderson, T., és mtsai.: Guidelines for phototherapy for early-stage mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States cutaneous lymphoma consortium. *J Am Acad Dermatol*. (2016.) *74*(1), 27-58. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.09.033
 32. Bónis, B., Kemény, L., Dobozy, A., és mtsai.: 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet*. (1997) *350*(9090), 1522. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63945-1
 33. Farkas, Á., Kemény, L., French, LE., és mtsai.: New and experimental skin-directed therapies for cutaneous lymphomas. *Skin Pharmacol Physiol*. (2009) *22*(6), 322-334. DOI: 10.1159/000241302
 34. Nistico, S., Costanzo, A., Saraceno, R., és mtsai.: Efficacy of monochromatic excimer laser radiation (308 nm) in the treatment of early stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. (2004) *151*, 877-879. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06178.x
 35. Hooper, M., Leigh, H., Vidal, LS.: Photodynamic therapy of mycosis fungoides: A systemic review of case studies. *Photoderm Photoimm Photomed*. (2021) *37*, 549-552.
 36. Elsayad, K., Guenove, E., Assaf, C., és mtsai.: Radiotherapy in cutaneous lymphomas: Recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma tumour group. *Eur J Cancer*. (2024) *212*, 115064. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.115064
 37. Tandberg, DJ., Craciunescu, O., Kelsey, CR.: Radiation therapy for cutaneous T-cell lymphomas. *Dermatol Clin*. (2015) *33*(4), 703-713. DOI: 10.1016/j.det.2015.05.006
 38. Specht, L., Dabaja, B., Illidge, T., és mtsai.: Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2015) *92*(1), 32-39. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.008
 39. O'Malley, J., Masson, A., Lowry, E., és mtsai.: Radiotherapy Eradicates Malignant T Cells and Is Associated with Improved Survival in Early-Stage Mycosis Fungoides Available to Purchase. *Clin Cancer Res*. (2020) *26*(2), 408-418. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4147
 40. Wilson, JGLD., Fox-Goguen, L.: Total Skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am*. (2003) *17*, 1421-1434.
 41. Harrison, C., Young, J., Navi, D., és mtsai.: Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2011) *81*, 651-665. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.023
 42. Neelis, KJ., Schimmel, EC., Vermeer, MH., és mtsai.: Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. (2009) *74*(1), 154-158. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1918

Érkezett: 2025.08.27.

Közlésre elfogadva: 2025.09.02.