

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

<b>ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Π. (επιβλέπουσα)</b>	<b>ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>	.....
<b>ΠΑΠΑΔΑΥΙΔ Ε.</b>	<b>ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ</b>	.....
<b>ΚΟΥΛΟΥΛΙΑΣ Β.</b>	<b>ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ</b>	.....

## Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε για τις ανάγκες του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ», το οποίο πραγματοποιείται στην ιατρική σχολή Αθηνών, στο Α΄εργαστήριο παθολογοανατομίας.

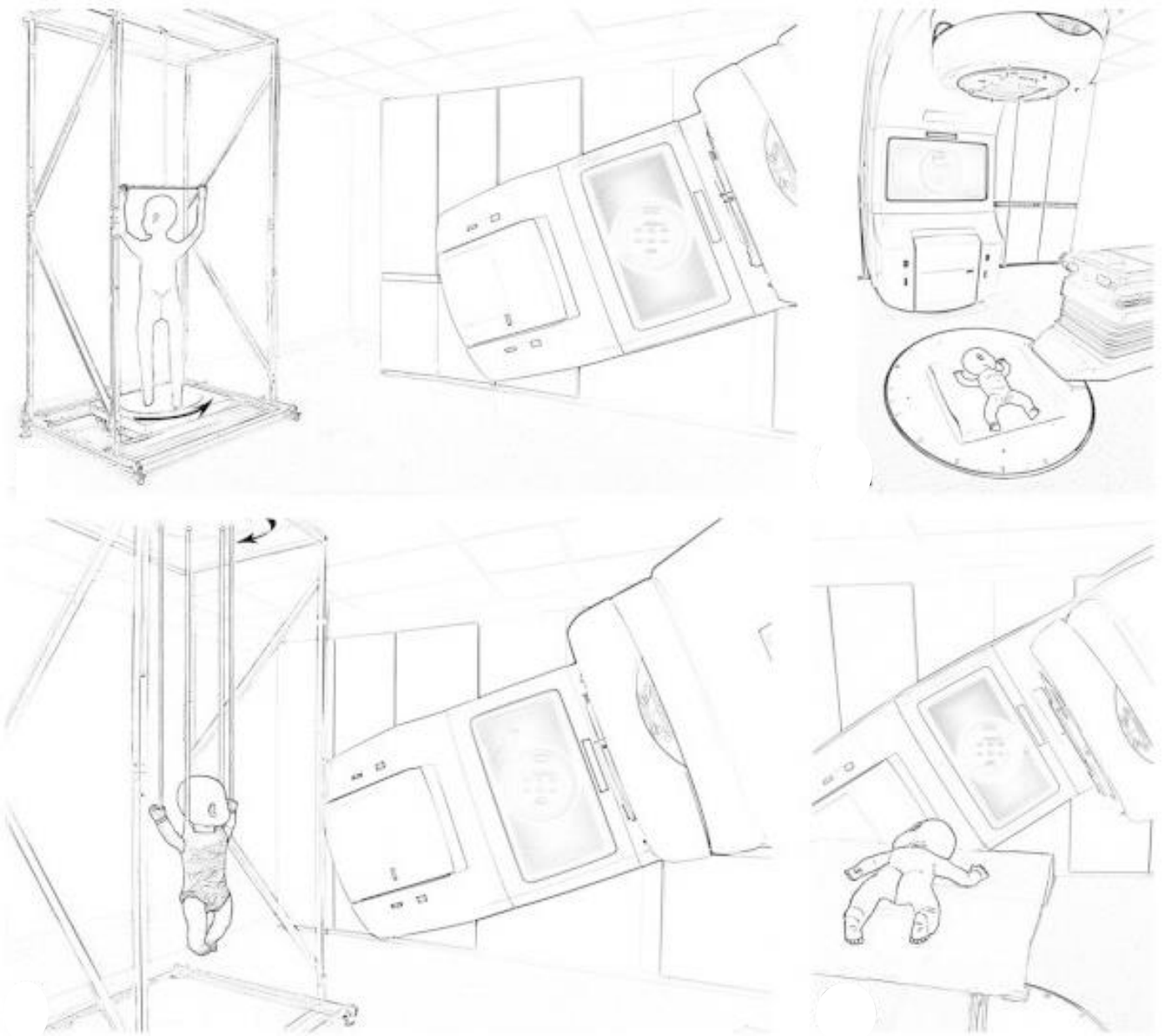
Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους συντέλεσαν, ηθικά και πρακτικά, στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Αρχικά ευχαριστώ το σύνολο των καθηγητών του μεταπτυχιακού προγράμματος, που με τις παρουσιάσεις και διαλέξεις τους, μου προσέφεραν γνώσεις για το αντικείμενο της καθημερινής μου εργασίας ως τεχνολόγος ακτινοθεραπευτής και με βοήθησαν να μπορώ να παρακολουθήσω την ολιστική αντιμετώπιση της ασθένειας, από την ταυτοποίηση της νόσου έως και την προσέλευση των ασθενών στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, για τις οδηγίες, διορθώσεις και παρεμβάσεις, οι οποίες συντέλεσαν στην τελική παρουσία της παρούσας διπλωματικής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον στρατιωτικό ιατρό, Ακτινοθεραπευτή-Ογκολόγο κύριο Γεωργακόπουλο Ιωάννη, για την καθοριστική παροχή πληροφοριών από ένα πλήθος ασθενών, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία TSEB στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα του ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ» με αποτέλεσμα τη συγγραφή της μελέτης σε εξέλιξη, του τελευταίου κεφαλαίου της διπλωματικής μου.

Κλείνοντας ευχαριστώ ιδιαίτερα την σύζυγο μου για την αμέριστη συμπαράσταση στο εν λόγω εγχείρημα μου.



*Αφιερώνω την διπλωματική μου εργασία στην οικογένεια μου, που τόσο με βοήθησε αυτά τα χρόνια να πραγματοποιήσω τα όνειρά μου.*

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	2
Αφιερώσεις .....	3
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.</b> ....	6
<b>1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.</b> ....	7
1.α. <b>Εισαγωγή.</b> ....	7
1.β. Ταξινόμηση πρωτοπαθών δερματικών λεμφωμάτων .....	7
1.γ. <b>T ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ</b> .....	9
1.γ.1. Σπογγοειδής μυκητίαση .....	9
1.γ.2. Σύνδρομο Sézary .....	12
1.γ.3. T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων (ATLL) .....	14
1.γ.4. Πρωτοπαθείς Cd30+ Λεμφοϋπερπλαστικές Εξεργασίες Δερματος .....	15
1.γ.5. Πρωτοπαθές Δερματικό Αναπλαστικό T- Λέμφωμα (C- ALCL) .....	16
1.γ.6. Λεμφωματοειδής Βλατίδωση (LYP) .....	17
1.γ.7. T-λέμφωμα τύπου υποδοριτίδας .....	20
1.γ.8. Εξωλεμφοαδενικό Νκ/T Λέμφωμα Ρινικού Τύπου .....	22
<b>1.γ.9. Σπάνιοι Τύποι Πρωτοπαθών Δερματικών T- Περιφερικών Λεμφωμάτων.</b> ....	23
1.γ.9.1. Πρωτοπαθές Δερματικό γδ T- Λέμφωμα.....	23
1.γ.9.2. Επιθετικό Επιδερμοτροπικό CD8+ Δερματικό T- Λέμφωμα .....	24
1.γ.9.3. Πρωτοπαθές Δερματικό CD4+ T-Λέμφωμα από μικρού/Μέσου Μεγέθους Κύτταρα. ....	24
1.γ.9.4. Σπάνιοι τύποι πρωτοπαθών δερματικών περιφερικών T-λεμφωμάτων, μη περαιτέρω Προσδιορισμένων. ....	25
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.</b> ....	26
<b>2.1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ</b> .....	27
2.1.1. Τοπική Θεραπεία .....	30
2.1.2. Η Εφ’ Ολοκλήρου Του Σώματος Ακτινοθεραπεία Με Δέσμη Ηλεκτρονίων –TSEB .....	34
2.1.3. Εξωσωματική Φωτοφαίρεση (ECP) .....	34
2.1.4. Συστηματικές Βιολογικές Θεραπείες .....	34
2.1.5. Χημειοθεραπεία .....	38
2.1.6. Αλλογενής, Αυτόλογη Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων, Περιφερικού Αίματος - Μυελού Των Οστών .....	38
2.1.7. Νέες Πρακτικές Θεραπείας-Θεραπείες Αντισωμάτων .....	39
<b>2.2. Δερματικά λεμφώματα εκτός από σπογγοειδή μυκητίαση, σύνδρομο Sézary και λεμφωματοειδή βλατίδωση.</b> ....	43
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b> .....	45
<b>ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	45
3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑ, TSEB .....	46
3.1.1... Γενικά .....	46
3.1.2. Τεχνικές TSEB .....	48

<b>3.1.3. Τεχνικές μεγάλων πεδίων ηλεκτρονίων</b> .....	49
3.1.3.α. Σκεδαζόμενη μονή δέσμη (Scattered single beam) .....	49
3.1.3.β. Ζεύγος παραλλήλων δεσμών (Pair of parallel beams) .....	49
3.1.3.γ. Pendulum-Arc .....	50
3.1.3.δ. Ζεύγη δεσμών υπό γωνία (Pairs of angled beams) .....	50
<b>3.1.4. Περιστροφικές τεχνικές</b> .....	52
3.1.4.α. Περιστροφή ασθενούς (Rotational TSEB) .....	52
3.1.4.β. Περιστροφή ασθενούς (με ζεύγη δεσμών) .....	53
<b>3.1.5. «Μεταφορικές» τεχνικές</b> .....	53
3.1.5.α. Μεταφορική τεχνική (translational technique) .....	53
3.1.5.β. Lying-on τεχνική .....	53
3.1.5.γ. Christie Hospital τεχνική .....	55
<b>3.2. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΣΕΒ ΣΤΟ Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»</b> .....	55
3.2.1. Δοκιμή της Modified Christie Hospital τεχνικής. ....	61
<b>3.3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΤΣΕΒ.</b> .....	62
<b>3.3.1. Παρουσίαση του πρώτου περιστατικού στο Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».</b> ....	62
<b>3.3.2. Μελέτη 2893, The Value of Credentialing J. Leif, J. Roll, D. Followill, G. Ibbott M.D. Anderson Cancer Center, Houston TX.</b> .....	65
<b>3.3.3. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	65
<b>3.3.4. ΤΡΙΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	66
<b>3.3.5. ΤΕΤΑΡΤΗ ΜΕΛΕΤΗ</b> .....	67
<b>3.3.6. ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΞΕΛΙΞΗ</b> .....	68
<b>3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ</b> .....	69
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	69
<b>SUMMARY.</b> .....	70
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	70

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.**

## **1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.**

### **1.α. Εισαγωγή.**

Τα πρωτογενή δερματικά λεμφώματα είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων T και B κυττάρων που εμφανίζονται στο δέρμα χωρίς καμία ένδειξη εξωδερμικής νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Το δέρμα είναι η δεύτερη πιο συνηθισμένη εξωλεμφαδενική θέση του λεμφώματος μετά από τη γαστρεντερική οδό, με εκτιμώμενη επίπτωση 0,5-1 / 100,000 [1] Τα πρωτογενή δερματικά λεμφώματα, αντιπροσωπεύουν το 25% περίπου των συνολικών εξωλεμφαδενικών Non-Hodgkin λεμφωμάτων. Η συνολική επίπτωση τους στις δυτικές χώρες είναι περίπου 0,5 ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος ενώ η διάμεση ηλικία προσβολής είναι τα 60 έτη.[4] Τα πρωτογενή δερματικά λεμφώματα αναλόγως του ανοσολογικού τους φαινοτύπου διακρίνονται σε B και T και διαφοροποιούνται από τα λεμφώματα με δευτερογενή επιπλοκή του δέρματος καθώς διαφέρουν ως προς την παρουσίαση, την ιστολογία και την πρόγνωση [2, 3]. Τα T δερματικά λεμφώματα εντοπίζονται στις επιπολής στοιβάδες του δέρματος, επιδερμίδα- χόριο, ενώ τα B στο χόριο και τον υποδόριο συνδετικό ιστό. Τα πρωτοπαθή T δερματικά λεμφώματα προέρχονται από ώριμα ή μεταθυμικά T λεμφοκύτταρα και στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα λεμφώματα με NK κύτταρα.[4] Λόγω αυτών των διαφορών, έχει πρόσφατα δημοσιευθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC) [5-6] ένα σύστημα ταξινόμησης για τα λεμφώματα του δέρματος.

### **1.β. Ταξινόμηση πρωτοπαθών δερματικών λεμφωμάτων**

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν χρησιμοποιηθεί πολλαπλά συστήματα ταξινόμησης για αυτές τις ομάδες νεοπλασμάτων. Τα πρωτογενή λεμφώματα δέρματος εμπίπτουν στις ακόλουθες κατηγορίες σύμφωνα με την ταξινόμηση WHO-EORTC [5-6].

<b><u>Δερματικά Β λεμφώματα</u></b>
Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα της οριακής ζώνης Β-κυττάρων
Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα των βλαστικών κέντρων
Πρωτοπαθές μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα του τύπου του άκρου ποδός
Πρωτοπαθές διάχυτο δερματικό λέμφωμα από Β μεγάλα κύτταρα, άλλο ενδαγγειακό λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων.
EBV+ βλεννοδερματικό έλκος

<b><u>Δερματικά T και NK λεμφώματα</u></b>
Σπογγοειδής μυκητίαση (MF)
<b>MF υπότυποι/ παραλλαγές</b>
θυλακιοτρόπος
Πατζετοειδής δικτύωση
Χαλαρό κοκκιωματώδες δέρμα
Σύνδρομο Sézary
T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων (ATLL)
Πρωτοπαθείς CD30+ λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες δέρματος
Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό T-λέμφωμα (C-ALCL)
Λεμφωματοειδής βλατίδωση (LYP)
T λέμφωμα τύπου υποδορίτιδας
Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα ρινικού τύπου
Σπάνιοι τύποι πρωτοπαθών δερματικών περιφερικών T-λεμφωμάτων, μη περαιτέρω προσδιορισμένων
Πρωτοπαθές δερματικό επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8 + T-λέμφωμα ( προσωρινό)
Πρωτοπαθές δερματικό γ/δ T λέμφωμα (προσωρινό)
Πρωτοπαθές δερματικό CD4+ T-λέμφωμα από μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα (προσωρινό)
Πρωτοπαθές δερματικό CD8 + T λεμφοκυττάρων, τύπου ωτός



Οι ταξινομήσεις των λεμφωμάτων επηρεάζονται σημαντικά από τη διερεύνηση των νέων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών και επομένως, οι ταξινομήσεις διαφοροποιούνται ανάλογα.

Στην τελευταία ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2016, υπήρξαν κάποιες διαφοροποιήσεις σε σχέση με την προηγούμενη, το 2007, οι οποίες παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

<p>Λεμφωματοειδής βλατίδωση (LYP)</p> <p>Πρωτοπαθές δερματικό γ/δ T λέμφωμα</p> <p><b>Πρωτοπαθές δερματικό CD8 + T λεμφοκυττάρων, ωτός</b></p> <p>Πρωτοπαθές δερματικό CD4+ T-λέμφωμα από μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Νέοι υπότυποι περιγράφονται με παρόμοια κλινική συμπεριφορά αλλά άτυπα ιστολογικά / ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά.</li><li>• Είναι σημαντικό να εξαιρούνται άλλα δερματικά T λεμφώματα / λεμφουπερπλαστικές διαταραχές, που μπορεί επίσης να προέρχονται από γδ/ T κύτταρα όπως σπογγοειδής μυκητίαση ή λεμφωματοειδής βλατίδωση</li><li>• Νέα ανεξάρτητη προσωρινή οντότητα, αρχικά περιγραφόμενη ως προερχόμενη από το αυτί.</li><li>• Δεν πρέπει πλέον να τίθεται διάγνωση ως λέμφωμα λόγω περιορισμένου κλινικού κινδύνου, εντοπισμένης ασθένειας και ομοιότητας εικόνας, με κλωνικές αντιδράσεις φαρμάκων.</li><li>• Παραμένει προσωρινή οντότητα.</li></ul>
---	---

## 1.γ. T ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

### 1.γ.1. Σπογγοειδής μυκητίαση

Αποτελεί τον συχνότερο τύπο πρωτοπαθούς δερματικού T λεμφώματος. Σχεδόν το ήμισυ όλων των λεμφωμάτων του δέρματος (54-72%) διαγιγνώσκονται ως σπογγοειδής μυκητίαση (MF). Η σπογγοειδής μυκητίαση μπορεί να συμβεί σε άτομα οποιασδήποτε ηλικίας, αλλά η πλειονότητα εμφάνισης ηλικιακά είναι στη δεκαετία των 50-60. Στους άνδρες η ανάπτυξη αυτού του λεμφώματος, εμφανίζεται με σχεδόν δύο φορές περισσότερες πιθανότητες από ότι στις γυναίκες. Το όνομα της οφείλεται στην μορφολογική ομοιότητα ορισμένων βλαβών με ένα τύπο μανιταριού, του fungus. [7]

Συνήθως η πρώτη εκδήλωση είναι μία ή περισσότερες ερυθρές κνησμώδεις κηλίδες ή πλάκες στο δέρμα. Συχνά αυτές οι αλλοιώσεις είναι το μόνο σύμπτωμα της σπογγοειδούς μυκητίασης, όμως σε ορισμένους πάσχοντες η ασθένεια μπορεί να προχωρήσει σε πιο σταθερούς, ανυψωμένους όγκους ή σε ερυθροδερμία. Επειδή η σπογγοειδής μυκητίαση μπορεί να συγχέεται με άλλα δερματικά προβλήματα, η αρχική αναγνώριση της νόσου συνήθως είναι δύσκολη. Μπορεί να χρειαστούν αρκετές βιοψίες των βλαβών πριν να επιβεβαιωθεί η διάγνωση.

Συνήθως οι βλάβες εμφανίζονται σε περιοχές προστατευμένες από τον ήλιο ως κηλίδες ή πλάκες με απολέπιση και κνησμό. Μπορεί να συνυπάρχει ποικιλόδερμα (ατροφία δέρματος, τελαγγειεκτασία) ή αλωπεκία. [7] Με την πάροδο του χρόνου, η σπογγοειδής μυκητίαση, μπορεί να εξαπλωθεί σε όλη την επιφάνεια του δέρματος ή να εισβάλει στους λεμφαδένες και τα όργανα όπως το ήπαρ. Στην πλειονότητα των ασθενών αυτή η ασθένεια αναπτύσσεται αργά, αλλά μερικές φορές ο ρυθμός αύξησης επιταχύνεται γρήγορα, ειδικά στους ηλικιωμένους. Μερικοί άνθρωποι με σπογγοειδή μυκητίαση τελικά, αναπτύσσουν σύνδρομο Sezary. [8]

### Ιστολογική εικόνα

Εμφάνιση κηλίδων, οι οποίες αντιστοιχούν σε διήθηση του ανώτερου χορίου και της βασικής στιβάδας της επιδερμίδας από μικρά λεμφοειδή κύτταρα με ακανόνιστους πυρήνες.

Εμφάνιση πλακών, οι οποίες αντιστοιχούν ιστολογικά σε προέχων επιδερμοτροπισμός ή αποστημάτια Pautrier. Εμφανίζεται πύκνωση του διηθήματος του χορίου.

Η εμφάνιση όγκων αντιστοιχεί σε ελάττωση επιδερμοτροπισμού με ταυτόχρονη πύκνωση και επέκταση του διηθήματος του χορίου και στον υποδόριο ιστό και αύξηση του αριθμού των μεγάλων κυττάρων, συνήθως κάτω του 25%.



Εικ. 1

Καθώς η νόσος προοδεύει οι βλάβες από κηλίδες εξελίσσονται σε πλάκες και οι πλάκες σε όγκους. Το γενικευμένο ερυθρόδερμα (εικ.1) αποτελεί την πιο προχωρημένη μορφή της σπογγοειδούς μυκητίασης. Στο στάδιο αυτό της νόσου υπάρχει συνήθως έντονος κνησμός, απολέπιση δέρματος και συχνά λεμφαδενοπάθεια, αφενός λόγω της δερματοπάθειας (δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια) και αφετέρου λόγω της ενδεχόμενης διήθησης των λεμφαδένων από τη νόσο.[7]



### Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται με τη ιστολογική εξέταση βιοψίας με λήψη δείγματος δέρματος, ολικού πάχους χειρουργικά. Η νόσος εμφανίζει επιδερμοτροπισμό, με διήθηση της επιδερμίδας και του ανώτερου χορίου από λεμφικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά συνήθως σχηματίζουν αθροίσεις ενδοεπιδερμικά, τα αποστημάτια Dorrier-Pautrier (εικ.2), τα οποία θεωρούνται παθογνωμονικά της νόσου.[10]

Εικ. 2

### Ανοσοφαινότυπος

Ανοσοφαινοτυπικά στη σπογγοειδή μυκητίαση εμφανίζεται θετικότητα των CD2, 3, 4, 5, ενώ τα CD7 και CD8 συνήθως εμφανίζονται αρνητικά. Σπάνια θετικότητα παρουσιάζουν επίσης τα CD56 και τα κυτταροτοξικά μόρια.

### Ιστολογικές ποικιλίες σπογγοειδούς μυκητίασης

Η σπογγοειδής μυκητίαση παρουσιάζει υπότυπους- παραλλαγές όπως, η θυλακιοτρόπος, η πατζετοειδής δικτύωση και το χαλαρό κοκκιωματώδες δέρμα, οι οποίοι εμφανίζουν την παρακάτω ιστολογική εικόνα,

#### i) Θυλακιοτρόπος

Σε αυτή την ποικιλία της σπογγοειδούς μυκητίασης, ανευρίσκεται παρουσία άτυπων (εγκεφαλοειδών) CD4+ T λεμφοκυττάρων στους τριχοθυλάκους με ή χωρίς θυλακική βλεννίνωση και επιδερμοτροπισμό.

#### ii) Πατζετοειδής δικτύωση

Σε αυτή την ποικιλία της σπογγοειδούς μυκητίασης, ανευρίσκεται παρουσία θετικών CD4 ή CD8 μέσου ή και μεγάλου μεγέθους T λεμφοκυττάρων εντός της επιδερμίδας, με εντοπισμένες πλάκες ή κηλίδες, θετικών CD30 κυττάρων.

iii) Κοκκιωματώδες χαλαρό δέρμα

Σε αυτή την ποικιλία της σπογγοειδούς μυκητίασης, κύριο χαρακτηριστικό αποτελεί το χαλαρό δέρμα στις μασχάλες και στην βουβωνική χώρα. Υπάρχει επίσης κοκκιωματώδης αντίδραση, στα σημεία των βλαβών, καθώς και CD4 θετικά κλωνικά T λεμφοκύτταρα.

1.γ.2. Σύνδρομο Sézary

Το σύνδρομο Sezary, χωρίζεται σε πρωτοπαθές, το οποίο αποτελεί αυτόνομη μορφή δερματικής νόσου και δευτεροπαθές το οποίο θεωρείται ως μια προχωρημένη μορφή της σπογγοειδούς μυκητίασης. Στο σύνδρομο Sézary, το μεγαλύτερο μέρος ή το σύνολο του δέρματος παρουσιάζει εικόνα της νόσου, αντίθετα με άλλες δερματικές ασθένειες που η εικόνα εμφανίζεται κατά τόπους. Τα άτομα με σύνδρομο Sézary συνήθως παρουσιάζουν έντονο κνησμό, ανοιχτό ερυθρό εξάνθημα που μπορεί να μοιάζει με σοβαρό ηλιακό έγκαυμα, το οποίο χαρακτηρίζεται ως γενικευμένη ερυθροδερμία. Το δέρμα συχνά παρουσιάζει πάχυνση, ενώ κύτταρα Sézary εμφανίζονται στο αίμα, καθώς και στους λεμφαδένες.

Ενώ η σπογγοειδής μυκητίαση είναι συνήθως αργά αναπτυσσόμενη νόσος, το σύνδρομο Sézary τείνει να μεγαλώνει και να εξαπλώνεται ταχύτερα, με αποτέλεσμα να είναι πιο δύσκολη η αντιμετώπιση του. Ασθενείς με σύνδρομο Sézary παρουσιάζουν συχνά εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο οδηγεί στην αύξηση του κινδύνου προσβολής από σοβαρές λοιμώξεις.

Κλινική εικόνα

Το σύνδρομο Sezary παρουσιάζεται σε ενήλικες, συνήθως ηλικιωμένους. Έντονη είναι η παρουσία κνησμόδους ερυθροδέρματος καθώς και γενικευμένης λεμφαδενοπάθειας. Κατά την ασθένεια συνυπάρχει ταυτόσημος T κλώνος στο περιφερικό αίμα, στο δέρμα και στους λεμφαδένες. Για να χαρακτηρίσουμε την ασθένεια ως σύνδρομο Sezary, πρέπει να ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- α) Ύπαρξη λόγου CD4/CD8 κυττάρων άνω των 10 στο περιφερικό αίμα
- β) Sézary κύτταρα στο περιφερικό αίμα άνω των 1000/mm<sup>2</sup> ή
- γ) Απώλεια T αντιγόνων (CD7)

### Ιστολογική εικόνα

Στη νόσο αυτή παρουσιάζεται διήθηση επιδερμίδας, χορίου από μικρά άτυπα λεμφοειδή κύτταρα, ενώ στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, δεν παρουσιάζονται ειδικά ευρήματα.

### Ανοσοφαινότυπος

Στο σύνδρομο Sezary παρουσιάζεται θετικότητα των CD3, CD4,CCR4 και αρνητικότητα των CD8. Όπως και στο MF, συχνά παρατηρείται ανώμαλη απώλεια αντιγόνων pan-T κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των CD2, CD3, CD4, CD5 και CD7. Από αυτές, η ανώμαλη απώλεια της έκφρασης CD7 είναι συνηθέστερη και παρατηρείται σε περίπου τα δύο τρίτα των περιπτώσεων. Η απώλεια της έκφρασης CD26 είναι επίσης χρήσιμη στην ταυτοποίηση των Sezary κυττάρων, που παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Πιο πρόσφατα, στην πλειονότητα των ασθενών που εξετάστηκαν με SS [10] περιγράφηκε η αποκλίνουσα έκφραση του CD158κ υποδοχέα τύπου K ανοσοσφαιρίνης (KI) που δεσμεύει την τάξη I, που συνήθως εκφράζεται από φυσικά κύτταρα φονείς. Μοριακές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της ανίχνευσης της αναδιάταξης κλωνικού γονιδίου TCR με PCR και της παρουσίας κλωνικής κυτταρογενετικής ανωμαλίας, παρέχουν απόδειξη της κλωνικότητας των T-κυττάρων.[9]

Οι ασθενείς με σύνδρομο Sézary θα πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία δέρματος λεμφαδένων, καθώς και σε υπολογιστική τομογραφία θώρακα άνω και κάτω κοιλίας. Πρέπει ταυτόχρονα να διεξάγεται μικροσκοπική εξέταση σε πλακάκι περιφερικού αίματος ενώ η βιοψία μυελού των οστών γίνεται σπάνια. Κυτταρομετρία ροής του περιφερικού αίματος θα πρέπει επίσης να πραγματοποιηθεί για να ποσοτικοποιηθεί και να χαρακτηρίσει τη συμμετοχή της νόσου σε αυτό. [8]

Η πρόγνωση του συνδρόμου Sézary, σύμφωνα με παλαιότερες αναφορές, είναι πολύ φτωχή και η επιβίωση αρκετά χαμηλή, περίπου στο 11% στην πενταετία [12]. Ωστόσο κάποιες αναφορές που αναφέρονται σε συγκεκριμένες θεραπευτικές τεχνικές, δείχνουν ότι μπορεί να φτάσει μέχρι και το 40-50% [13]. Νεότερα δεδομένα τοποθετούν την πενταετή επιβίωση στο 24%. [11]

Οι ασθενείς με σύνδρομο Sézary πρέπει να προτείνονται για θεραπεία με εξωσωματική φωτοαφαίρεση σε συνδυασμό με TSEB και ιντερφερόνη άλφα, με ή χωρίς λήψη ρετινοειδών από το στόμα [14, 15, 16, 17]. Οι ασθενείς που αποτυγχάνουν σε θεραπεία συνδυασμού θα πρέπει να εξετάζονται και για συστηματική χημειοθεραπεία.

### 1.γ.3. T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων (ATLL)

#### Ορισμός

Η T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων, αναγνωρίζεται ως ένα T-περιφερικό λέμφωμα αποτελούμενο συνήθως από έντονα πλειόμορφα κύτταρα και σχετιζόμενο αιτιολογικά με τον ρετροϊό HTLV-1.

#### Επιδημιολογία

Ενδημεί στην Ιαπωνία, χώρες της Καραϊβικής, και στην Κεντρική Αφρική ακολουθώντας την επίπτωση του HTLV-1. Σπάνιες είναι οι σποραδικές περιπτώσεις, με μέση ηλικία προσβολής τα 58 έτη. Αιτιολογικός παράγων αποτελεί ο HTLV-1, ο οποίος ωστόσο δεν αρκεί για να προκαλέσει τη νεοπλασματική εκτροπή των μολυσμένων κυττάρων.

#### Κλινική εικόνα

Στην T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων παρουσιάζεται γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, διήθηση του αίματος του μυελού των οστών, καθώς και πολυοργανική προσβολή.

#### Κλινικές μορφές

Οι κλινικές μορφές που μπορούν να εμφανιστούν είναι οξεία, λεμφωματώδης, χρόνια, και έρπουσα.

Η οξεία μορφή αποτελεί τη συχνότερη μορφή, παρουσιάζοντας λευχαιμική εικόνα, δερματικό εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια, υπερασβεστιαμία με ή χωρίς οστεολυτικές βλάβες, συστηματικές εκδηλώσεις και ηωσινοφιλία.

Η λεμφωματώδης μορφή παρουσιάζεται με λεμφαδενοπάθεια χωρίς διήθηση περιφερικού αίματος και δερματικές βλάβες

Η χρόνια μορφή παρουσιάζεται ως αποφολιδωτικό δερματικό εξάνθημα και σπάνια άτυπα λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα.

Η έρπουσα μορφή παρουσιάζεται με δερματικές ή πνευμονικές βλάβες και νεοπλασματικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα με φυσιολογική εμφάνιση.

Μορφολογικά ευρήματα στο δέρμα που μπορούν να συναντηθούν είναι δερματικές βλάβες, σε ποσοστό άνω του 50% των ασθενών, διήθηση επιδερμίδας και αποστημάτια τύπου Pautrier, περιαγγειακή διήθηση του χορίου, καθώς και οι αθροίσεις οξιδίων που επεκτείνονται στον υποδόριο ιστό.

Ανάλογα με την κυτταρολογική ποικιλία, εμφανίζονται πλειόμορφα μέσου ή και μεγάλου μεγέθους κύτταρα, πλειόμορφα μικρά κύτταρα, κύτταρα τύπου Hodgkin, ή κύτταρα αναπλαστικού τύπου.

### Ανοσοφαινότυπος

Έκφραση παν-T δεικτών (CD2, CD3, CD5), απώλεια CD7, CD4 θετικό σε μεγαλύτερη συχνότητα από το CD8, ενώ σπάνια συνυπάρχουν και τα δύο θετικά.

Το CD25 είναι θετικό και η παρουσία των FOXP3 και CCR4 μαρτυρούν την ύπαρξη των T ρυθμιστικών κυττάρων, προσδίδοντας σχέση με την ανοσο-ανεπάρκεια που συνοδεύει το νόσημα. Θετικότητα αναδεικνύεται στο CD30, που μαρτυρά την ύπαρξη μεγάλων κυττάρων, ενώ το ALK αναδεικνύεται αρνητικό μαρτυρώντας την απώλεια των κυτταροτοξικών μόριων και βοηθώντας στη διαφοροδιάγνωση από το αναπλαστικό λέμφωμα.

### Θεραπεία

Ασθενείς με εμπλοκή μόνο στο δέρμα μπορούν να υποβληθούν σε στοχευμένες θεραπείες, όπως αυτές αναφέρονται στο δεύτερο κεφάλαιο, που αφορά την θεραπεία της σπογκοειδούς μυκητίασης.

#### 1.γ.4. Πρωτοπαθείς Cd30+ Λεμφοϋπερπλαστικές Εξεργασίες Δέρματος

- Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό T λέμφωμα (C-ALCL)
- Λεμφωματοειδής βλατίδωση (LyP)
- Οριακές περιπτώσεις (- η κλινικοπαθολογοανατομική εικόνα δεν επαρκεί για τη διάκριση C-ALCL/LyP). Σημαντικές ιστολογικές / ανοσοφαινοτυπικές / γονοτυπικές ομοιότητες - απαραίτητη η συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας για τη διαφορική διάγνωση

### 1.γ.5. Πρωτοπαθές Δερματικό Αναπλαστικό T- Λέμφωμα (C- ALCL)

#### Ορισμός

Το πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό T λέμφωμα, cALCL, αποτελεί το 9% των δερματικών T λεμφωμάτων.. Παρουσιάζεται συνήθως ως μονήρες καστανό-ερυθρό οζώδες έλκος ή επίπεδη πλάκα. Μερικές φορές μιμείται άλλες δερματολογικές παθήσεις όπως το έκζεμα, το γαγγραινοειδές πυόδερμα (angrenosum pyoderma), το πυογόνο κοκκίωμα (pyogenic granuloma), τη μορφοΐα και το πλακώδες δερματικό καρκίνωμα. Είναι ένα λέμφωμα που αποτελείται από μεγάλα αναπλαστικά κύτταρα, τα οποία σε άνω του 75% του πληθυσμού τους παρουσιάζουν CD30 θετικότητα. Για τη διάγνωση απαιτείται η απουσία κλινικής εικόνας ή ιστορικού σπογγοειδούς μυκητίασης, ανάλογα με το στάδιο όγκου, ή άλλου λεμφώματος, όπως του δευτεροπαθούς ALCL. Επίσης πρέπει να αποκλεισθεί η παρουσία συστηματικού αναπλαστικού μεγάλων κυττάρων λεμφώματος ALCL, που διηθεί το δέρμα.[18].

#### Κλινική εικόνα

Το πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό T λέμφωμα, παρουσιάζεται σε ενήλικες, με μεγαλύτερη συχνότητα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες, ως μονήρεις ή εντοπισμένες, συχνά εξελκωμένες αλλοιώσεις, άνω των 2εκ. Πολυεστιακές βλάβες μπορούν να εμφανιστούν περίπου στο 20% των περιπτώσεων. Δυνατή είναι η μερική ή και η πλήρης, αυτόματη υποστροφή. Εξωδερματική εντόπιση, συναντάται στο 10% των περιπτώσεων.

#### Ιστολογική εικόνα

Οζώδης ή και διάχυτη ανάπτυξη μεγάλων συνήθως αναπλαστικών κυττάρων, απουσία, συνήθως, επιδερμοτροπισμού. Για να διαφοροδιαγνωστεί από τη λεμφωματοειδή βλατίδωση, πρέπει να υπάρχει ενίοτε προέχων αντιδραστικός πληθυσμός, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ιστιοκύτταρα, καθώς και μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται υπερπλασία επιδερμίδας.



### Ανοσοφαινότυπος – Γονότυπος

Ποικίλη έκφραση CD2,CD5,CD3 θετικών, θετικότητα CD4 σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό από ότι των CD8 θετικών κυττάρων, CD30 θετικά, ενώ αρνητικά παρουσιάζονται στα CD15, EMA, και ALK. Τα κυτταροτοξικά μόρια είναι συνήθως θετικά, ενώ τα CD56, παρουσιάζουν σπάνια θετικότητα.

Απουσία διαμετάθεσης t (2;5), ενώ εντοπίζεται η παρουσία TcR αναδιατάξεων.

### Θεραπεία

Η πρόγνωση αυτής της πάθησης είναι πολύ ευνοϊκή με 5ετή επιβίωση 95%. Οι ασθενείς με μονήρεις ή εντοπισμένες αλλοιώσεις του δέρματος θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τοπική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με πολλαπλές δερματικές αλλοιώσεις πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοθεραπείας με 3-6 κύκλους CHOP σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή χωρίς αυτή. Οι ασθενείς στους οποίους επανεμφανίζεται η νόσος στο δέρμα, μετά από θεραπεία, εξακολουθούν να έχουν καλή πρόγνωση και μπορούν να αντιμετωπιστούν με περαιτέρω τοπική θεραπεία.

#### 1.γ.6. Λεμφωματοειδής Βλατίδωση (LYP)

### Ορισμός

Η Λεμφωματοειδής Βλατίδωση (ΛΒ) είναι μια χρόνια βλατιδονεκρωτική ή βλατιδοοζώδης νόσος με ιστολογικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά κακοήθους λεμφώματος και προέχοντα αντιδραστικό κυτταρικό πληθυσμό. Είναι σπάνια νόσος και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες εκθύσεις συνήθως κνησμοδών βλατίδων ή οζιδίων, εμφανιζόμενα συγχρόνως σε διάφορα στάδια ανάπτυξης, που υποχωρούν αυτόματα και υποτροπιάζουν εντός μηνών ή ετών. Ανήκει στις CD30+ λεμφοϋπερπλαστικές νόσους, μαζί με το πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, καθώς και τις ενδιάμεσες καταστάσεις μεταξύ των οντοτήτων αυτών. Ακολουθεί ήπια κλινική πορεία και η πρόγνωσή της είναι γενικά πολύ καλή. Εξάιρεση αποτελούν οι περιπτώσεις όπου διαπιστώνεται η συνύπαρξη εξωδερματικών λεμφωμάτων, οπότε και η πρόγνωση είναι δυσμενέστερη.

Η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου εξαρτάται από την κλινική εικόνα, τα ιστολογικά ευρήματα, καθώς και την ενδεχόμενη συσχέτιση με συστηματικά λεμφώματα καθώς και τον προέχοντα αντιδραστικό

πληθυσμό και εκτείνεται από την απλή παρακολούθηση των ασθενών, τοπικές θεραπείες όπως τα τοπικά κορτικοστεροειδή, φωτοχημειοθεραπεία (PUVA) έως και τη συστηματική χημειοθεραπεία.

### Κλινική εικόνα

Το εξάνθημα της λεμφωματοειδούς βλατίδωσης, παρουσιάζεται συνήθως σε νέα άτομα και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες εκθύσεις ερυθριματωδών βλατίδων και βλατιδοοζιδίων, οι οποίες εξελίσσονται ταχέως εντός λίγων ημερών αναπτύσσοντας κεντρική νεκρωτική εσχάρα (Εικ.3). Οι βλάβες υποχωρούν αυτόματα εντός 3-12 εβδομάδων καταλείποντας συνήθως ατροφικές ουλές ή μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση, ενώ νέες εκθύσεις μπορεί να εμφανιστούν σε διάστημα μηνών ή ετών. Λόγω του υποτροπιάζοντος αυτού χαρακτήρα της νόσου αναγνωρίζονται ταυτόχρονα βλάβες σε όλα τα στάδια εξέλιξης. Το εξάνθημα είναι συνήθως ασυμπτωματικό αν και ήπιος κνησμός μπορεί να συνυπάρχει. Εντοπίζεται κυρίως στον κορμό και στα εγγύς τμήματα των άκρων. Ασυνήθιστες εντοπίσεις περιλαμβάνουν το στοματικό βλεννογόνο, τα γεννητικά όργανα, τις παλάμες, τα πέλματα, το τριχωτό και την περιοφθαλμική χώρα.[ 19-22].

Οι βλάβες είναι συνήθως διάσπαρτες, ολιγάριθμες ή πολυάριθμες. Η περιοχική εντόπιση της νόσου (regional lymphomatoid papulosis) είναι λιγότερο συχνή, αφορά το 2-27% των περιπτώσεων, κάποιες εκ των οποίων είναι δυνατόν να εμφανίσουν εκτεταμένη νόσο ακόμη και 20 έτη αργότερα. Στο 20% των περιπτώσεων υπάρχει συνδυασμός με άλλο τύπο δερματικού λεμφώματος.[23, 24].

Ο όρος “persistent agmination of lymphomatoid papulosis” (PALP) υιοθετήθηκε τα τελευταία χρόνια για τις εντοπισμένες μορφές της νόσου που δεν υποχωρούν ποτέ πλήρως και αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας για το εάν πρόκειται για μορφή εντοπισμένης λεμφωματοειδούς βλατίδωσης ή ξεχωριστή κλινική οντότητα. [25, 26].

Τα γενικά συμπτώματα απουσιάζουν εκτός και αν συνυπάρχει συστηματικό λέμφωμα, οπότε πυρετός, λεμφαδενοπάθεια, κόπωση και απώλεια βάρους μπορεί να αναφερθούν.



Εικ. 3

Πολλαπλές Βλατίδες με κεντρική νέκρωση στα κάτω άκρα ασθενούς σε διάφορα στάδια ανάπτυξης

#### LyP – Ιστολογικοί υπότυποι

- Τύπος A Μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις μεγάλα άτυπα κύτταρα CD30+ εν μέσω άφθονων αντιδραστικών κυττάρων
- Τύπος B. Παρουσιάζει ομοιότητα με σπογγοειδή μυκητίαση. Κλινικά επιδερμοτροπισμός και μικρά κύτταρα με εγκεφαλοειδείς πυρήνες
- Τύπος C. Παρουσιάζει ομοιότητα με C-ALCL. Κλινική εικόνα μεγάλων αθροίσεων από άτυπα CD30+ κύτταρα εν μέσω σχετικά λίγων αντιδραστικών κυττάρων κυρίως στο χόριο.
- Τύπος D- Νέος υπότυπος. Παρουσιάζει επιδερμοτροπισμός και CD 8 θετική, ομοιότητα με CD 8+ επιθετικό επιδερμοτροπικό T λέμφωμα, κυτταροτοξικό φαινότυπο (ενεργοποιημένος ή μη), διφασική μορφολογία (μικρά κύτταρα στην επιδερμίδα / μεγάλα στο χόριο), καθώς και αναδιατάξεις 6p25.3 (DUSP22 – IRF4, όπως στο ALK - ALCL). Συνήθως ακολουθεί αυτόματη υποστροφή και επανεμφάνιση της νόσου.
- Τύπος E- Νέος υπότυπος. Παρουσία μικρού αριθμού ελκωτικών, νεκρωτικών (eschar – like) βλαβών μ.δ 1-4 cm, αγγειοκεντρικότητα και αγγειακή καταστροφή, καθώς και μικρού, μέσου μεγέθους κύτταρα, με έκφραση CD30 και συνήθως CD8.

### Ανοσοφαινότυπος

Τύπος A και C: Ο φαινότυπος των μεγάλων κυττάρων ταυτόσημος με το C-ALCL

Τύπος B: Παρουσιάζει CD3 και CD4 θετικό, CD8 αρνητικό και CD30 αρνητικό, αν και σε σπάνιες περιπτώσεις παρουσιάζει θετικότητα.

### Γονότυπος.

Κλωνικός ανασυνδυασμός TcR

### Πρόγνωση-θεραπεία

Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με λεμφωματοειδή βλατίδωση είναι 100%. [27] Οι ασθενείς με LyP έχει παρατηρηθεί συχνά ότι παρουσιάζουν δευτερογενείς λεμφοειδείς κακοήθειες όπως σπογγοειδή μυκητίαση, Hodgkin ή δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα. Αυτά μπορεί να συμπίπτουν, είτε πριν ή μετά την διάγνωση του LyP [28].

Δεν υπάρχει κάποια συγκεκριμένη προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο μικρού όγκου μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με παρακολούθηση. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με εντοπισμένες βλάβες θα πρέπει να προτιμάται τοπική ακτινοθεραπεία, ή από του στόματος λήψη μεθοτρεξάτης. Η μεθοτρεξάτη αρχίζει συνήθως σε δόση 10-15 mg εβδομαδιαίως και μπορεί να κλιμακωθεί σε μέγιστο όριο 30 mg εβδομαδιαίως. Οι ασθενείς με LyP απαντούν συνήθως λιγότερο καλά στην θεραπεία με χρήση τοπικά nitrogen mustard ή PUVA. Η συστηματική χημειοθεραπεία δεν απαιτείται αν δεν διαγνωστεί συνύπαρξη αναπλαστικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα.

#### 1.γ.7. T-λέμφωμα τύπου υποδοριτίτιδας

Διακρίνονται δύο τύποι αυτού του δερματικού λεμφώματος, οι οποίοι είναι

- **αβ** T-λέμφωμα τύπου υποδοριτίτιδας, συνήθως εκφράζουν CD8
- **γδ** Πρωτοπαθές δερματικό γδ T-λέμφωμα, τα οποία τυπικά είναι CD4 και CD8 αρνητικά, ενώ CD56 θετικά. [29,30]

### Κλινική εικόνα

Παρουσιάζεται με οζίδια ή πλάκες στον κορμό και τα άκρα κυρίως σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Τα συστηματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό στο 50% των περιπτώσεων και συχνή είναι η παρουσία πανκυτταροπενίας. Στο 20% συνυπάρχει άλλο, αυτοάνοσο, νόσημα. Παρουσιάζονται αυτόματες υφέσεις και εξάρσεις.

### Ιστολογική εικόνα

Στην ιστολογική εικόνα παρατηρείται λοβιακή προσβολή υποδόριου λίπους, ποικίλου μεγέθους νεοπλασματικά λεμφοειδή κύτταρα με ανώμαλου σχήματος υπερχρωματικούς πυρήνες και ασθενής χρώση στο κυτταρόπλασμα. Επίσης παρατηρούμε κυκλοτερής διάταξη των λεμφοειδών κυττάρων περίξ των λιποκυττάρων με ταυτόχρονη συνύπαρξη αφρωδών ιστοκυττάρων ( περιοχές λιπονέκρωσης).

Δεν παρατηρείται η ύπαρξη πλασματοκυττάρων, ενώ υπάρχει παρουσία νέκρωσης και καρυορρηξίας.

### Ανοσοφαινότυπος – Γονότυπος

Ωριμο αβ κυτταροτοξικό T-λεμφοκύτταρο, CD3 και CD8 θετικά και CD4, CD56 αρνητικό. Τα κύτταρα παρουσιάζουν θετικότητα στο βF1, καθώς και τα κυτταροτοξικά μόρια (granzyme B, TIA-1, perforin), ενώ είναι EBV αρνητικά. Παρουσιάζονται κλωνικές αναδιατάξεις T κυτταρικού υποδοχέα.

### T-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας-Διαφοροδιάγνωση

Διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα μπορούν να τεθούν μεταξύ του T-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας και μη νεοπλασματικών υποδοριίτιδων όπως υποδοριίτιδα ΣΕΛ, κυτταροφαγική ιστοκυτταρική υποδοριίτιδα, νόσος Weber-Christian, άτυπη λεμφοκυτταρική λοβιακή υποδοριίτιδα που υφίσταται μετάπτωση σε T λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας, καθώς και σε λοιπά T & NK λεμφώματα.

### 1.γ.8. Εξωλεμφοαδενικό NK/T Λέμφωμα Ρινικού τύπου

#### Ορισμός

Εξωλεμφοαδενικό κυρίως λέμφωμα που χαρακτηρίζεται από αγγειακή καταστροφή, διήθηση, νέκρωση, με κυτταροτοξικό φαινότυπο και παρουσία του EBV. Κυρίως υπάρχει παρουσία NK λεμφοκύτταρων, ενώ σπανιότερα παρουσιάζεται φαινότυπος κυταροτοξικού T λεμφοκυττάρου, με απουσία TcR αναδιάταξης.

#### Κλινική εικόνα

Παρουσιάζεται κυρίως σε ενήλικες με προσβολή ανώτερου του αναπνευστικού συστήματος και με μονήρεις ή πολλαπλές πλάκες ή όγκους με εξέλκωση στον κορμό και στα άκρα. Το εξωλεμφοαδενικό NK/T λέμφωμα ρινικού τύπου, παρουσιάζει επιθετική συμπεριφορά και είναι συχνότερο σε Ασία, Κεντρική και Ν. Αμερική.

#### Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική του εικόνα παρουσιάζει διήθηση επιδερμίδας, χορίου, υποδόριου, ή αγγειακή διήθηση και καταστροφή. Η ψευδοεπιθηλωματώδης υπερπλασία επιθηλίου θέτει την διαφοροδιάγνωση από το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Εμφανίζει ποικιλία κυτταρολογικής εμφάνισης.

#### Ανοσοφαινότυπος

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζει θετικότητα στα CD2, CD3ε, CD56, ενώ σπάνια είναι θετικό στο CD8. Αρνητικό είναι επιφανειακά στα CD3, CD30, CD4 και CD57. Κυταροτοξικά μόρια (TIA-1, granzyme B, perforin), παρουσιάζουν θετικότητα, καθώς επίσης και στο EBER.

## **1.γ.9. Σπάνιοι Τύποι Πρωτοπαθών Δερματικών T- Περιφερικών Λεμφωμάτων.**

### 1.γ.9.1. Πρωτοπαθές Δερματικό γδ T- Λέμφωμα.

#### Κλινική εικόνα

Παρουσιάζεται σε ενήλικες, με εικόνα διάσπαρτων πλακών, ή ως όγκοι συχνά εξελκωμένοι. Συχνή είναι η εικόνα αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου συνοδεία Β συμπτωμάτων. Τα πρωτοπαθή δερματικά γδ T-λεμφώματα, χαρακτηρίζονται από επιθετική πορεία.

#### Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εικόνα που παρουσιάζουν αυτά τα λεμφώματα είναι διήθηση επιδερμίδας, χορίου και υποδόριου ιστού. Η εικόνα τους είναι οζώδης, διάχυτη διήθηση μικρού, μέσου ή μεγάλου μεγέθους λεμφοειδών κυττάρων.

#### Ανοσοφαινότυπος

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζουν θετικότητα στα CD3, CD2, CD56 και στα κυτταροτοξικά μόρια, ενώ στο βF1 άλλοτε είναι θετικά και άλλοτε αρνητικά. Αρνητικά παρουσιάζονται στο CD4 και CD8.

#### Θεραπεία

Η πρόγνωση αυτής της ομάδας ασθενών, θεωρείται ακόμα χειρότερη, με μέση επιβίωση σε μια μικρή σειρά μόνο 15 μηνών [31]. Το CHOP είναι η βασική θεραπεία για τους ασθενείς που έχουν τις προϋποθέσεις ανοχής του χημειοθεραπευτικού αυτού σχήματος. Η συμπτωματική θεραπεία αποτελεί την κύρια θεραπευτική προσέγγιση για τους υπόλοιπους ασθενείς.

### 1.γ.9.2. Επιθετικό Επιδερμοτροπικό CD8+ Δερματικό T- Λέμφωμα

#### Κλινική εικόνα

Παρουσιάζεται σε ενήλικες, με εικόνα διάσπαρτων ελκωτικών, αιμορραγικών βλαβών και συχνή εξωδερματική διασπορά. Το επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8+ δερματικό T-λέμφωμα παρουσιάζει επιθετική κλινική πορεία.

#### Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εικόνα του επιθετικού επιδερμοτροπικού CD8+ δερματικού T-λεμφώματος, είναι επιδερμοτροπισμός, αγγειακή διήθηση από έντονα άτυπα κύτταρα με επέκταση στο υποδόριο λίπος.

#### Ανοσοφαινότυπος

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζει θετικότητα στα CD3, CD8, βF1 καθώς και στα κυτταροτοξικά μόρια, ενώ αρνητικό παρουσιάζεται στα CD4, CD56, CD45RO και στον EBV.

#### Θεραπεία

Αυτά τα λεμφώματα θεωρούνται επιθετικά με μέση επιβίωση μικρότερη των 3 ετών, είτε πρόκειται για μορφολογία μεγάλων είτε μικρών κύτταρων [32]. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται συνήθως σε θεραπεία με CHOP, 6-8 κύκλων, αλλά θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό δεν αποτελεί ριζική θεραπευτική αγωγή. Η συμπτωματική θεραπεία αποτελεί μια εύλογη προσέγγιση για ασθενείς που δεν επιλέγονται για πιο εντατική θεραπεία.

### 1.γ.9.3. Πρωτοπαθές Δερματικό CD4+ T-Λέμφωμα από μικρού/Μέσου Μεγέθους Κύτταρα

#### Κλινική εικόνα

Το πρωτοπαθές δερματικό CD4+ T-λέμφωμα από μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα παρουσιάζεται σε ενήλικες, ως μονήρης συνήθως αλλοίωση στο άνω ήμισυ του σώματος.



Απουσιάζουν κηλίδες και πλάκες, σημείο που αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό αναγνώρισης του, σε σχέση με την σπογγοειδή μυκητίαση. Σχετικά παρουσιάζει ευνοϊκή πρόγνωση.

### Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική του εικόνα παρουσιάζεται με διήθηση του χορίου, επέκταση στον υποδόριο ιστό, καθώς και συνήθως απουσία επιδερμοτροπισμού, που αποτελεί ένα από τα σημεία διαφοροδιάγνωσης από την σπογγοειδή μυκητίαση.

### Ανοσοφαινότυπος

Ανοσοφαινοτυπικά παρουσιάζει θετικότητα στα CD3, CD4 και βF1, ενώ αρνητικό είναι στα CD8, CD30. Παρουσιάζεται απώλεια CD2, CD5 και CD7.

### Θεραπεία

Αυτή η οντότητα έχει σχετικά ευνοϊκή πρόγνωση, με αναφερόμενη πενταετή επιβίωση της τάξης του 60-80% [33]. Οι ασθενείς με εντοπισμένη ασθένεια θα υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή ή θα λάβουν εντοπισμένου πεδίου τοπική ακτινοθεραπεία[34]. Οι ασθενείς με γενικευμένη ασθένεια πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αλκυλιωτικούς παράγοντες όπως κυκλοφωσφαμίδη ή ιντερφερόνη άλφα.

1.γ.9.4. Σπάνιοι τύποι πρωτοπαθών δερματικών περιφερικών T-λεμφωμάτων, μη περαιτέρω προσδιορισμένων.

Η πρόγνωση για αυτήν την ομάδα θεωρείται φτωχή με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης κάτω του 20% [6]. Το CHOP αποτελεί συνήθη θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς αυτής της κατηγορίας, με χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

## 2.1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Οι θεραπείες για τα πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα, διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Δύο συστήματα σταδιοποίησης χρησιμοποιούνται σήμερα. Το σύστημα TNM και ένα κλινικό σύστημα σταδιοποίησης ειδικά σχεδιασμένο για CTCL (Bunn και Lambert).

ISCL/EORTC Αναθεώρηση της σταδιοποίησης της σπογκοειδούς μυκητίασης και συνδρόμου Sézary	
TNMB Στάδιο	
Δέρμα	
T1	Περιορισμένες κηλίδες, επάρματα ή και πλάκες που καλύπτουν <10% της επιφάνειας του δέρματος. Μπορεί να ταξινομείται περαιτέρω σε T1a (μόνο κηλίδες) έναντι T1β (πλάκες και κηλίδες)
T2	Κηλίδες, επάρματα και πλάκες που καλύπτουν ≥10% της επιφάνειας του δέρματος. Μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω σε T2a (μόνο κηλίδες) έναντι T2b (πλάκα με ή χωρίς κηλίδες).
T3	Ένας ή περισσότεροι όγκοι ≥1 cm διάμετρο.
T4	Ποσοστό κάλυψης από ερύθημα ≥80% της επιφάνειας του δέρματος.
Λεμφαδένες	
N0	Δεν υπάρχουν ψηλαφητοί,παθολογικοί περιφερικοί λεμφαδένες.Η βιοψία δε είναι απαραίτητη.
N1	Κλινική ύπαρξη ψηλαφητών, περιφερικών λεμφαδένων. Ιστοπαθολογικό Dutch grade 1, ή NCI LN 0-2 N 1a Κλωνικά αρνητικό N 1b Κλωνικά θετικό
N2	Κλινική ύπαρξη ψηλαφητών, περιφερικών λεμφαδένων. Ιστοπαθολογικό Dutch grade 2, ή NCI LN 3 N 2a Κλωνικά αρνητικό N 2b Κλωνικά θετικό
N3	Κλινική ύπαρξη ψηλαφητών, περιφερικών λεμφαδένων. Ιστοπαθολογικό Dutch grade 3-4, ή NCI LN 4 Κλωνικά θετικό ή αρνητικό
Nx	Κλινική ύπαρξη ψηλαφητών, περιφερικών λεμφαδένων.χωρίς ιστολογική επιβεβαίωση.
Μεταστάσεις	
M0	Χωρίς εμπλοκή σπλαχνικών οργάνων
M1	Εμπλοκή σπλαχνικών οργάνων. Απαιτείται παθολογική επιβεβαίωση, και καθορισμός των εμπλεκόμενων οργάνων.

Αίμα	
B0	Απουσία σημαντικής εμπλοκής στο αίμα: $\leq 5\%$ των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος είναι άτυπα κύτταρα (Sézary) B0a Κλωνικά αρνητικό B0b Κλωνικά θετικό
B1	Χαμηλό φορτίο όγκου στο αίμα: $> 5\%$ των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος είναι άτυπα κύτταρα (Sézary), αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια του B2 B1a Κλωνικά αρνητικό B1b Κλωνικά θετικό
B2	Υψηλό φορτίο όγκου στο αίμα: $\geq 1000 / \mu\text{L}$ κυττάρων Sézary με θετικό κλώνο, ή λόγο $\text{CD4} / \text{CD8} > 10$

Πίνακας 1 [35]

Η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση των λεμφαγγείων στη σπογγοειδή μυκητίαση και το σύνδρομο Sézary, παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα

Σταδιοποίηση κατά ISCL/EORTC	Σύστημα Dutch	Σταδιοποίηση NCI-VA
N1	<b>Βαθμός 1:</b> Δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια (DL)	LN0: απουσία άτυπων λεμφοκυττάρων LN1: περιστασιακά και απομονωμένα άτυπα λεμφοκύτταρα (δεν είναι διατεταγμένα σε ομάδες) LN2: πολλά άτυπα λεμφοκύτταρα ή σε 3-6 κυτταρικά συσσωματώματα
N2	<b>Βαθμός 2:</b> Δερματοπαθητική λεμφαδενοπάθεια, πρώιμη προσβολή από σπογγοειδή μυκητίαση (παρουσία πυρήνων $> 7,5 \mu\text{m}$ )	LN3: συσσωματώματα άτυπων λεμφοκυττάρων. διατήρηση της αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων
N3	<b>Βαθμός 3:</b> μερική εξάλειψη της αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων. πολλά άτυπα μονοπύρρηνα κύτταρα (CMCs) <b>Βαθμός 4:</b> πλήρης εξάλειψη αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων	LN4: μερική ή πλήρης εξάλειψη της αρχιτεκτονικής των λεμφαδένων από άτυπα λεμφοκύτταρα ή γνήσια νεοπλασματικά κύτταρα

Πίνακας 2

Επί του παρόντος τα διαθέσιμα συστήματα ταξινόμησης για τα Non Hodgkin λεμφώματα, δεν είναι χρήσιμα για την κλινική ταξινόμηση των περισσότερων πρωτογενών δερματικών λεμφωμάτων. Το σύστημα TNM που χρησιμοποιείται για την σπογγοειδή μυκητίαση (MF) και το σύνδρομο Sézary (SS) δεν είναι κατάλληλο για άλλα πρωτογενή δερματικά λεμφώματα. Ένα χρήσιμο, ενοποιημένο σύστημα σταδιοποίησης θα βελτιώνει την επικοινωνία σχετικά με την κατάσταση της νόσου, την επιλογή κατάλληλης διαχείρισης, την τυποποίηση των κριτηρίων εγγραφής και απόκρισης σε κλινικές δοκιμές καθώς και τη συλλογή και ανάλυση προοπτικών δεδομένων επιβίωσης. Προς το σκοπό αυτό, κατά τη διάρκεια των πρόσφατων συναντήσεων της Διεθνούς Εταιρείας για τα Δερματολογικά Λεμφώματα (ISCL) και της επιχειρησιακής ομάδας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC), οι εκπρόσωποι κατέληξαν σε πρόταση συναίνεσης για ένα σύστημα ταξινόμησης TNM το οποίο θα ισχύει για όλα τα πρωτογενή δερματικά λεμφώματα εκτός από τα MF και SS. Λόγω της κλινικής και παθολογικής ετερογένειας των δερματικών λεμφωμάτων, το προτεινόμενο έως σήμερα σύστημα TNM στηρίζεται πρωτίστως στην ανατομική τεκμηρίωση της έκτασης της νόσου και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως προγνωστικός οδηγός. [36]

Λόγω του ότι σχεδόν το ήμισυ όλων των λεμφωμάτων του δέρματος αφορούν την σπογγοειδή μυκητίαση (MF), θα αναφερθούμε στις θεραπείες που τα τελευταία χρόνια προτείνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κατά στάδιο.

Η θεραπεία της σπογγοειδούς μυκητίασης, προσφέρει συμπτωματική βελτίωση των δερματικών βλαβών, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου [37-39]. Ενώ υπάρχουν πολλαπλοί τρόποι θεραπείας, υπάρχουν ελάχιστα συγκριτικά στοιχεία για την καθιέρωση βέλτιστων πρακτικών για την ολική αντιμετώπιση της νόσου. Υπάρχουν αναφορές που συνοψίζουν τα δεδομένα για κάθε τρόπο θεραπείας και προσπαθούν να προσδιορίσουν τις προτεινόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις για κάθε στάδιο. Αυτές οι συστάσεις βασίζονται στη συναίνεση των μελών του δικτύου στο Τορόντο και στο Hamilton μετά από ανασκόπηση της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας που γενικά δεν προσδίδει δεδομένα πολυπληθή και υψηλής ποιότητας.[11]

Γενικά για όλες τις βλάβες της σπογγοειδούς μυκητίασης δεν απαιτείται πάντα θεραπεία. Ιδίως οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου των οποίων οι αλλοιώσεις είναι ασυμπτωματικές δεν χρήζουν απαραίτητες θεραπείας. Τέλος δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η θεραπεία μεταβάλλει το φυσικό ιστορικό και την εξέλιξη της νόσου σε τέτοιους ασθενείς [40, 41]

Η σταδιοποίηση σύμφωνα με την οποία αντιμετωπίζονται ανάλογα , με θεραπευτικές πρακτικές, παρατίθεται στον πίνακα 3

ISCL / EORTC Αναθεωρημένος τύπος σταδιοποίησης της σπογκοειδούς μυκητίασης και του συνδρόμου Sézary				
ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M	B
I A	1	0	0	0,1
I B	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
II B	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A1	1-4	0-2	0	2
IV A2	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Πίνακας 3

Οι θεραπείες μπορούν να ταξινομηθούν σε επτά βασικές κατηγορίες, οι οποίες και αναφέρονται παρά κάτω.

### 2.1.1 Τοπική Θεραπεία

Για ασθενείς με πρώιμο στάδιο σπογκοειδούς μυκητίασης (1A/ 1B), τοπικά στεροειδή είναι συχνά η πρώτη θεραπευτική αγωγή. Τα ισχυρά τοπικά στεροειδή μπορούν να προκαλέσουν κλινική ανταπόκριση, αν και αποτελούν βραχυχρόνια λύση. Άλλες επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν τοπική εφαρμογή μουστάρδας αζώτου και τοπική καρμουστίνη, αν και αυτές οι τελευταίες δύο θεραπείες εφαρμόζονται πολύ λιγότερο.

-Αρχικά χρησιμοποιούνται τοπικά κορτικοστεροειδή, τα οποία αποτελούν μια αποτελεσματική επιλογή στην ελάχιστη συμπτωματική και περιορισμένη ασθένεια η οποία περιορίζεται στην εμφάνιση κηλίδων [42]. Ποσοστά μερικής απόκρισης άνω του 90% και πλήρη ποσοστά υποχώρησης άνω του 60% έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νόσο του σταδίου 1A. Παρασκευάσματα μεγάλης ισχύος όπως η προπιονική κλοβεταζόλη 0,05% συνιστώνται, αφού το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι ο θάνατος των T-κυττάρων που προκαλούν τη νόσο και δεν περιορίζονται μόνο στην αντιφλεγμονώδη δράση τους. Μικρότερης ισχύος στεροειδή ή τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης μπορεί να μειώσουν την αυτοανοσία τοπικά αλλά χωρίς να θεραπεύσουν τη νόσο. Ωστόσο, οι παράγοντες υψηλής ισχύος οδηγούν σε τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ατροφία του δέρματος), ειδικά στις ευαίσθητες περιοχές όπως το πρόσωπο, τις μασχάλες ή τη βουβωνική χώρα. Ήπια κορτικοστεροειδή είναι πιο κατάλληλα για αυτές τις περιοχές.

-Επίσης τα τοπικά ρετινοειδή είναι διαθέσιμα και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς αρχικού σταδίου. Το τοπικό Bexarotene (Targretin®) έχει αποδειχθεί ότι επιτυγχάνει ποσοστά απόκρισης της τάξης του 50% σε ασθενείς αρχικού σταδίου [43]. Τα τοπικά ρετινοειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως ενισχυτικά της φωτοθεραπείας, ειδικά σε περιοχές που παρουσιάζονται βλάβες του τύπου παχύτερων πλακών. Το bexarotene δεν είναι διαθέσιμο στον Καναδά, ωστόσο στις περισσότερες χώρες είναι. Το τοπικό Tazarotene (Tazorac®) και το τοπικό Tretinoin (Stieva A®), τα οποία αποτελούν εναλλακτικές λύσεις.

Ο όρος ρετινοειδή αναφέρεται στο σύνολο των ενώσεων που προέρχονται από βιταμίνη A και είναι φυσιολογικοί ρυθμιστές μεγάλου αριθμού βασικών βιολογικών διεργασιών [47]. Τα παραδοσιακά ρετινοειδή που δρουν μέσω του υποδοχέα RAR (Retinoic acid receptor), όπως η ισοτρετινοΐνη (Accutane®), έχουν δραστηριότητα στην περίπτωση της σπογγοειδούς μυκητΐασης με ποσοστά απόκρισης από 40-70% σε ασθενείς αρχικού σταδίου. Η ισοτρετινοΐνη χορηγείται συνήθως σε δόσεις των 20-80 mg / ημέρα από το στόμα. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την τοξικότητα αυτού του παράγοντα, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου τερατογένεσης, υπερλιπιδαιμίας, κεφαλαλγίας, μεταβολών προσωπικότητας, ξηρότητας του δέρματος και των βλεννογόνων, κόπωσης, αρθραλγιών και οστικών μεταβολών. Οι ασθενείς που υπβάλλονται σε θεραπεία με ρετινοειδή πρέπει να παρακολουθούνται ως προς τους λιπιδαιμικούς δείκτες και ενδέχεται να χρειαστούν θεραπεία με ειδικό παράγοντα, όπως η ατορβαστατίνη (Lipitor®), σε δοσολογία 20 mg, ενώ στις γυναίκες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούνται δύο μέθοδοι ελέγχου των γεννήσεων κατά τη λήψη αυτού του παράγοντα. Το bexarotene (Targretin®) είναι ένα ρετινοειδές που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα RXR (Retinoid X Receptor) και είναι εγκεκριμένο για χρήση στα δερματικά T λεμφώματα (CTCL) από τον αμερικανικό οργανισμό FDA. Τυπικά χορηγείται από του στόματος σε δόση 300 mg / m<sup>2</sup> ημερησίως. Τα αναφερόμενα ποσοστά ανταπόκρισης από τις δοκιμές φάσης II κυμαίνονται από 45-54% με τις αποκρίσεις να παρατηρούνται σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στα ρετινοειδή και σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο [48, 49]. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτόν τον παράγοντα είναι η υπερλιπιδαιμία (82%), ο υποθυρεοειδισμός (29%) και η λευκοπενία (11%). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία ότι ένα ρετινοειδές είναι ανώτερο από κάποιο άλλο, συνεπώς, δεδομένου του κόστους και της περιορισμένης διαθεσιμότητας του Bexarotene, η ισοτρετινοΐνη χρησιμοποιείται γενικά ως ρετινοειδής πρώτη γραμμή στην καθημερινή πρακτική.

-Άλλη μια λύση έχει αποδειχθεί η θεραπεία με τοπική χρήση Imiquimod (Aldera®). Αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, έχοντας δείξει ολοένα και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε αρκετές κακοήθειες του δέρματος. Καθώς προκαλεί παραγωγή εντοπισμένης άλφα ιντερφερόνης, έχει επιδείξει επίσης αποτελεσματικότητα στο δερματικό λέμφωμα [44].

-Η χρήση τοπικής χημειοθεραπείας με σκευάσματα μουστάρδας, αζώτου έχει χρησιμοποιηθεί τοπικά από το 1959 [45]. Ο μηχανισμός δράσης του είναι τοπικά αβέβαιος και δεν φαίνεται να σχετίζεται εξ ολοκλήρου με τις ιδιότητες του αλκυλιωτικού παράγοντα. Έχουν αναφερθεί σε μελέτες ποσοστά απόκρισης 80%, ωστόσο είναι εξαιρετικά αλλεργιογόνα και η δερματίτιδα εξ επαφής είναι επικίνδυνη. Επιπλέον, δεν είναι πλέον ευρέως διαθέσιμη [46]. Η BCNU (Carmustine) είχε επίσης χρησιμοποιηθεί ως επίκαιρη εναλλακτική λύση. Οι τοπικές χημειοθεραπείες είναι επί του παρόντος περισσότερο ιστορικού ενδιαφέροντος καθώς είναι διαθέσιμες μέθοδοι θεραπείας με λιγότερες παρενέργειες και εξίσου αποτελεσματικές.

-Η φωτοθεραπεία αποτελεί μία θεραπεία εκλογής για ασθενείς με πρώιμα στάδια της νόσου. Υπάρχει υψηλό ποσοστό πλήρους ύφεσης και συνδέεται με μια λογική διάρκεια απόκρισης. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον η φωτοθεραπεία επηρεάζει τον χρόνο ορίζοντα στην εξέλιξη και την επιβίωση ειδικά σε ασθενείς με νόσους πρώιμου σταδίου που κινδυνεύουν από πρόοδο της νόσου.

Η φωτοθεραπεία έχει καθιερωμένο ρόλο στη διαχείριση των δερματικών T λεμφωμάτων. Δύο μορφές φωτοθεραπείας είναι διαδεδομένες, με κοινή χρήση ψωραλένιου (είτε από του στόματος ή με λουτρό) με ταυτόχρονη εφαρμογή υπεριώδους ακτινοβολίας (PUVA) ή στενής ζώνης υπεριώδους B (NB-UVB). Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την PUVA, αν και τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι περιορισμένα και αντιστοιχούν σε μικρές σειρές ασθενών. Έχουν αναφερθεί ποσοστά απόκρισης μέχρι 70% [50]. Η δόση έναρξης της θεραπείας με φως εξαρτάται από τον τύπο δέρματος (Fitzpatrick) και ενδέχεται να αυξηθεί κατά 0,5-1 J / cm<sup>2</sup>, όπου και είναι ανεκτή. Το NB-UVB τυπικά χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα έως ότου οι βλάβες μειωθούν και στη συνέχεια η συχνότητα μειώνεται αναλόγως. Το PUVA ξεκινάει με 2 συνεδρίες εβδομαδιαίως και η συντήρηση είναι δυνατή με θεραπευτικές εφαρμογές μία φορά το μήνα. Μπορεί να χρειαστούν περίπου 20 θεραπείες για να επιτευχθεί πλήρης εξαφάνιση των βλαβών. Οι παρενέργειες του Psoralen περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο όταν δίνεται από το στόμα. Ο κύριος κίνδυνος της PUVA είναι η πιθανότητα εμφάνισης μη μελανωματικών και μελανωματικών καρκίνων του δέρματος μετά από μακροχρόνια έκθεση και οι ασθενείς πρέπει να



ενημερώνονται για τον κίνδυνο αυτό [51, 52]. Συνεπώς, οι εφαρμογές της PUVA περιορίζονται σε περίπου 200 έως 250 εκθέσεις. Η NB-UVB μπορεί να είναι συγκρίσιμη με την PUVA σε αποτελεσματικότητα και δεν απαιτεί το Psoralen, καθιστώντας το καλύτερα ανεκτό. Ο κίνδυνος καρκίνου του δέρματος παραμένει προς αποσαφήνιση, αλλά πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος είναι πολύ χαμηλότερος από ό,τι με την PUVA. Η απόφαση χρήσης NB-UVB ή PUVA γίνεται κατά περίπτωση ασθενούς.

Ειδικότερα η φωτοθεραπεία UVB (TL-01, 311-313nm) καθώς και η ευρυζωνική UVB (290-320nm) φωτοθεραπεία μπορούν να παράγουν υψηλούς ρυθμούς πλήρους ύφεσης με παρατεταμένη διάρκεια απόκρισης, συχνότερα σε ασθενείς που παρουσιάζουν κηλίδες ή και λεπτές πλάκες. Με την φωτοχημειοθεραπεία PUVA έχουν τεκμηριωθεί πολύ υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης στα αρχικά στάδια της νόσου. Η διάρκεια της ανταπόκρισης μπορεί να παραταθεί αλλά ποικίλλει. Οι ασθενείς με ερυθροδερμική σπογγοειδή μυκητίαση μπορούν να ανταποκριθούν σε PUVA, αλλά ο κνησμός μπορεί να επιδεινωθεί και συχνά δεν είναι ανεκτός. Το PUVA μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης μετά από άλλη θεραπεία για υψηλού grade, ασθενείς.

Σε ασθενείς που εμφάνισαν μόνο μερική απόκριση στην PUVA ή σε αυτούς που χρειάζεται να μειωθεί η συνολική αθροιστική δόση UVA, μπορεί να προταθεί η προσθήκη συστηματικού παράγοντα.

-Η ακτινοθεραπεία αποτελεί τον πιο δραστικό τρόπο θεραπείας της σπογγοειδούς μυκητίασης [53]. Υπάρχουν 3 τύποι ακτινοθεραπείας που μπορούν να επιλεγούν κατά περίπτωση για την καταπολέμηση του δερματικού T λεμφώματος, οι ακτίνες X οι οποίες συνήθως χρησιμοποιούνται ως θεραπεία ορισμένων περιοχών του σώματος, με μελέτες όμως να χρησιμοποιούν ακτίνες-X και για ολοσωματική ακτινοβολήση (Total Body Irradiation), κυρίως για ασθενείς που νοσούν από σύνδρομο Sezary, δέσμες ηλεκτρονίων που χρησιμοποιούνται για τοπική ακτινοβολήση του δέρματος του ασθενούς και τέλος η ολοσωματική θεραπεία με ηλεκτρόνια (Total Skin Electron Beam Therapy, TSEB), όπου όλο το δέρμα του ασθενούς ακτινοβολείται με δέσμες ηλεκτρονίων.

Λόγω της μικρής διεισδυτικότητας των ηλεκτρονίων, μόνο τα εξωτερικά στρώματα του δέρματος ακτινοβολούνται χωρίς να επηρεάζονται υγιή όργανα και ιστοί. Η περιορισμένου πεδίου ακτινοθεραπεία σε τοπικά περιορισμένες δερματικές βλάβες στην σπογγοειδή μυκητίαση, μπορεί να είναι θεραπευτική και αποτελεσματική στον έλεγχο των μεμονωμένων, αυτών βλαβών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία στην περίπτωση περιορισμένης, γενικά φάσης 1A, ασθένειας ή

συνδυασμένη με άλλες μορφές θεραπείας. Η περιορισμένου πεδίου ακτινοβολία, επικουρεί συνήθως άλλες θεραπείες της νόσου, ανάλογες με το στάδιο του όγκου ή της εμπλοκής λεμφαδενικών ομάδων.

### **2.1.2. Η Εφ’ Ολοκλήρου Του Σώματος Ακτινοθεραπεία Με Δέσμη Ηλεκτρονίων -TSEB**

Η εφ’ ολοκλήρου του σώματος ακτινοθεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων, χαμηλής ενέργειας (TSEB), είναι μια άλλη μέθοδος χορήγησης ακτινοθεραπείας για ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση. Αυτή η μορφή θεραπείας προσφέρει πλήρη ποσοστά ανταπόκρισης 40-90%, τόσο σε ασθενείς (50%) με περιορισμένη ασθένεια και συμπτώματα τύπου πλακών, όσο και σε αυτούς (25%) που παρουσιάζεται γενικευμένη ασθένεια του ίδιου τύπου, αμφότεροι δε να παραμένουν απαλλαγμένοι από την ασθένεια για πολλά χρόνια ή ακόμη και δεκαετίες. Αυτή η μορφή θεραπείας είναι χρονοβόρα και έχει σημαντικές τοξικές παρενέργειες οι οποίες παρουσιάζονται με ερύθημα, απολέπιση ξηρού δέρματος και αλωπεκία, ως πιο συχνές, καθώς όμως και αύξηση του κινδύνου δευτεροπαθών κακοηθειών του δέρματος. Ως εκ τούτου, το TSEB αφορά συνήθως αποκλειστικά ασθενείς με πολύ πυκνές δερματικές πλάκες, εκτεταμένη δερματική νόσο, και για εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στην τοπική θεραπεία ή στη φωτοθεραπεία. [53]

### **2.1.3. Εξωσωματική Φωτοαφαίρεση (ECP- ExtraCorporeal Photochemotherapy)**

Άλλη μία μορφή θεραπείας αποτελεί και η εξωσωματική φωτοαφαίρεση (ECP). Η φωτοαφαίρεση είναι μια μορφή θεραπείας που εκθέτει τα προσβεβλημένα με 8-μεθοξυψωραλένιο, λευκά αιμοσφαίρια, σε μια πηγή υπεριώδους φωτός χρησιμοποιώντας μια συσκευή αφαιρέσεως [54]. Η διαδικασία συνήθως διαρκεί 2-3 ώρες και επαναλαμβάνεται σε 4 εβδομαδιαίες συνεδρίες. Τα δημοσιευμένα δεδομένα συνίστανται σε μικρού δείγματος, δοκιμές. Το συγκεντρωτικό ποσοστό απόκρισης από κάποιες τέτοιες μελέτες είναι 55,7%, με σημαντικές αποκρίσεις να παρατηρούνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με σημαντική αιματολογική εμπλοκή.

### **2.1.4. Συστηματικές Βιολογικές Θεραπείες**

Η θεραπεία με ιντερφερόνη, έχει δείξει δραστηριότητα στα δερματικό T λεμφώματα CTCL [55]. Η ιντερφερόνη-άλφα είναι ο καλύτερα μελετημένος παράγοντας με ποσοστά ανταπόκρισης 45-70%, ποσοστά που αναφέρονται σε δόσεις κυμαινόμενες από 2 MU έως 18 MU καθημερινά. Μια κοινή στρατηγική δοσολογίας πρέπει να ξεκινά με 1-2 MU / m<sup>2</sup> και να συνταγογραφείται έως και 3 MU / m<sup>2</sup>. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5 MU / m<sup>2</sup>, εάν η απόκριση δεν είναι βέλτιστη και οι παρενέργειες βέβαια δεν

είναι περιοριστικές. Η ιντερφερόνη άλφα συνήθως συνδυάζεται και με άλλες θεραπείες όπως ρετινοειδή, PUVA, TSEB ή εξωσωματική φωτοαφαίρεση (ECP) με στοιχεία επικουρικής δράσης [56]. Λιγότερη εμπειρία έχουμε γενικά με την ιντερφερόνη γάμμα, λόγω περιορισμένων εργασιών που ασχολούνται με την μελέτη αυτής, αλλά σε μικρού αριθμού δοκιμές φάσης II, έχουν παρατηρηθεί ποσοστά απόκρισης 30-60%. Τα ρετινοειδή όπως το becharotene έχει δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα και καλή διάρκεια απόκρισης με χαμηλά ποσοστά εξέλιξης της νόσου. Συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες περιλαμβάνουν σημαντική υπερτριγλυκεριδαιμία και γενικό κεντρικό υποθυρεοειδισμό, οι οποίες απαιτούν τακτική παρακολούθηση, τη χρήση θυροξίνης και παραγόντων μείωσης των λιπιδίων συμπεριλαμβανομένου ενός ινοδογόνου.

Το Denileukin Diftitox είναι αποτελεσματικό σε ασθενείς τελικού σταδίου και η αποτελεσματικότητα μπορεί να βελτιωθεί συνδυάζοντας το με το Bexarotene. Οι ασθενείς που θα επιλεγούν για αυτή τη θεραπεία, θα χρειαστεί να ενημερωθούν ειδικά από τους θεράποντες ιατρούς.

Υπάρχουν πολλοί νέοι παράγοντες που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προχωρημένο δερματικό T λέμφωμα, σε κλινικές δοκιμές φάσης II. Το Alemtuzumab (Campath®) είναι ένα μονοκλωνικό αντι CD52 αντίσωμα που έχει αποδειχθεί ότι έχει αποτελεσματικότητα σε διάφορους τύπους λεμφωμάτων συμπεριλαμβανομένων των λεμφωμάτων T-κυττάρων. Στις δοκιμές φάσης II των προχωρημένου σταδίου, ασθενών με δερματικό T λέμφωμα, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν μεταβλητά (30-85%), ωστόσο οι περισσότερες αποκρίσεις δεν παρουσιάζουν μακροχρόνια ύφεση. Επιπλέον, υπάρχει σημαντικό προφίλ τοξικότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διάφορες μορφές θεραπείας, ωστόσο μπορεί να υποστηριχθεί για ορισμένες περιπτώσεις η υποδόρια χορήγηση Alemtuzumab χαμηλής δόσης. Επί του παρόντος, σε χώρες όπως ο Καναδάς, το Alemtuzumab χορηγείται σε ασθενείς ως κλινική δοκιμή, λόγω του ότι δεν έχει εγκριθεί επίσημα για το CTCL [62, 63, 64, 65]. Μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη της θεραπείας με Alemtuzumab σε ασθενείς με πρωτοπαθές T δερματικό λέμφωμα, έχει δημοσιευθεί σε επιστημονικό περιοδικό [66]. Η μελέτη αυτή ανέφερε την εμπειρία αυτής της θεραπείας σε 39 ασθενείς με διάμεση ηλικία 62 ετών (εύρος 20-83) που έλαβαν Αλεμτουζουμάμπη μεταξύ των ετών 2003 και 2013. Είκοσι τρεις ασθενείς είχαν σύνδρομο Sezary και 16 είχαν προχωρημένο στάδιο σπογγοειδούς μυκητίασης (MF). Έντεκα ασθενείς (28%) είχαν παρουσιάσει μετάλλαξη νόσου, συμπεριλαμβανομένων δέκα με σπογγοειδή μυκητίαση και ενός με σύνδρομο Sezary. Έλαβαν όλοι εγχύσεις με Alemtuzumab, 30 mg, 2-3 φορές την εβδομάδα, για διάμεση διάρκεια 12 εβδομάδων (εύρος 1-35). Δεκαπέντε ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης για διάμεση διάρκεια 24 εβδομάδων (εύρος 6-277). Μετά από μια μέση παρακολούθηση 24 μηνών (εύρος, 0,3-124), οκτώ ασθενείς (21%) βρίσκονταν ακόμα στη ζωή. Σε αυτή τη μελέτη, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν

51% (13 με μερική ανταπόκριση και 7 με πλήρη). Αυτό το ORR ήταν στατιστικά υψηλότερο στο σύνδρομο Sezary (70%) από ότι στο MF (25%) (P = 0.009). Ο διάμεσος χρόνος προόδου νόσου ήταν 3,4 μήνες (εύρος, 0,4-42). Έξι ασθενείς (15%) συμπεριλαμβανομένων πέντε με σύνδρομο Sezary και ενός με σπογγοειδή μυκητίαση, παρέμειναν χωρίς εξέλιξη νόσου για πάνω από 2 έτη (διάμεσος χρόνος, 56 μήνες-εύρος, 28-117). Πέντε ασθενείς παρουσίασαν έναν τύπο μετασχηματισμού μεγάλων κυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ένας άλλος ασθενής ανέπτυξε πρωτογενές μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα B-κυττάρων. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες παρενέργειες (AE), 24 ασθενείς (62%) παρουσίασαν άνω των τριών μολυσματικών παρενεργειών και 10 (26%) παρουσίασαν αιματολογικές παρενέργειες. Αυτές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε 17 ασθενείς (44%) και σε θάνατο δύο(5%).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καταδεικνύουν σαφώς ότι το Alemtuzumab μπορεί συχνά να προκαλέσει μακροχρόνια ύφεση σε ασθενείς με σύνδρομο Sezary αλλά όχι σε αυτούς με σπογγοειδή μυκητίαση.

Οι αναστολείς της αποακετυλάσης ιστόνης όπως το Vorinostat® (υποεραλανιλικό υδροξαμικό οξύ, SAHA) έχουν επίσης δείξει αποτελεσματικότητα σε κλινικές διαδρομές φάσης II με ποσοστά απόκρισης 30% σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία (50). Το Vorinostat® είναι επί του παρόντος εγκεκριμένο από την FDA στις ΗΠΑ για προχωρημένους ασθενείς με CTCL, ωστόσο αυτή τη στιγμή δεν διατίθεται σε χώρες όπως ο Καναδάς. Άλλοι παράγοντες που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα σε μικρές κλινικές δοκιμές φάσης II περιλαμβάνουν το Bortezomib (Velcade®) και την Ιντερλευκίνη 12, αν και οι μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη [67, 68].

Άλλη μία νέας μορφής θεραπεία που δοκιμάζεται τα τελευταία χρόνια είναι αυτή του Brentuximab Vedotin (αντι-CD30 μονοκλωνικό αντίσωμα). Το Brentuximab vedotin (SGN-35) είναι ένα χημειοθεραπευτικό αντι-CD30 μονοκλωνικό αντίσωμα συζευγμένο με monomethyl auristatin E, έναν κυτταροτοξικό παράγοντα αντιτουμπουλίνης. Σε μία μελέτη τριάντα δύο ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση και με σύνδρομο Sezary σταδίου 1B-IV, που απέτυχαν τουλάχιστον σε μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μελέτη Φάσης 2. [69] Έλαβαν έως και 16 κύκλους brentuximab (1,8 mg / kg) κάθε 21 ημέρες. Το πρωτεύον αξιολογούμενο σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης. Τριάντα από τους 32 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν αξιολογήθηκαν. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 70% με ανταποκρίσεις σε όλα τα στάδια. Το μέσο βέλτιστο μειωμένο score σύμφωνα με την βαθμονόμηση mSWAT ήταν 73%. Ένας ασθενής παρουσίασε πλήρη ανταπόκριση και επτά άριστη ανταπόκριση (άνω του 90% μείωση της νόσου). Η έκφραση του CD30 με χρήση ανοσοϊστοχημείας ήταν μεταβαλλόμενη (διάμεσος, 13%, εύρος, 0% -100%). Οι ασθενείς με έκφραση CD30 μικρότερη από 5%

είχαν μειωμένη πιθανότητα ανταπόκρισης, σε σύγκριση με αυτούς που η έκφραση του CD30 ήταν υψηλότερη από 5% (P <0,005).

Μια άλλη προοπτική μελέτη της Φάσης 2 για το Brentuximab Vedotin, περιελάμβανε 48 ασθενείς με πρωτοπαθείς λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές του CD30+, συμπεριλαμβανομένης της λεμφωματώδους βλατίδωσης (LyP) και του πρωτοπαθούς δερματικού αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων (pc-ALCL) και CD30+ σπογγοειδούς μυκητίασης, που απέτυχαν σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Τα κριτήρια ανταπόκρισης για την λεμφωματώδη βλατίδωση ήταν η μείωση κατά 50% στις αλλοιώσεις του δέρματος, μείωση όγκου στο κατά 50% πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων και μείωση των βλαβών της σπογγοειδούς μυκητίασης κατά 50% με την μέθοδο βαθμονόμησης mSWAT. Στους 48 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, περιλαμβάνονταν 22 γυναίκες και 26 άνδρες, με μέση ηλικία 59,5 ετών (εύρος, 31-86). Η μελέτη περιλάμβανε 28 ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση, 2 με πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων, 9 με λεμφωματώδη βλατίδωση, 7 με συνδυασμό λεμφωματώδους βλατίδωσης και σπογγοειδούς μυκητίασης και 2 με συνδυασμό πρωτοπαθούς δερματικού αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων, λεμφωματώδους βλατίδωσης και σπογγοειδούς μυκητίασης. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 71% με πλήρη ανταπόκριση στο 35% των περιπτώσεων. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 50% στους 28 ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση και 100% στους ασθενείς με λεμφωματώδη βλατίδωση και πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων. Δύο ασθενείς με πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση. Στις μελέτες αυτές, η συχνότερη ανεπιθύμητη παρενέργεια ήταν η περιφερική νευροπάθεια. Μια συνδυασμένη με αισθητήρια, κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε σε 21 ασθενείς (66%) στην πρώτη δοκιμή [10]. Δώδεκα από αυτούς τους ασθενείς είχαν Βαθμού 2 ή υψηλότερη νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της νευροπάθειας ήταν 13 εβδομάδες (εύρος, 3,0-38,6 εβδομάδες) και για τη νευροπάθεια βαθμού 2, 20,8 εβδομάδες (εύρος, 15,0-46,0 εβδομάδες). Ο διάμεσος χρόνος για τη βελτίωση της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 49,0 εβδομάδες (20,4-70,1 εβδομάδες), ενώ το 59% εμφάνισε μείωση των συμπτωμάτων στους 12 μήνες και 86% στους 24.

Άλλες ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν η κόπωση σε 15 ασθενείς (41%), ναυτία σε 9 ασθενείς (28%), αλωπεκία, ουδετεροπενία, διάρροια και δερματικές αντιδράσεις. Είναι σε εξέλιξη μελέτη δοκιμής φάσης 3 που συγκρίνει το brentuximab vedotin με μεθοτρεξάτη ή bexarotene.

Αξίζει να αναφέρω, αν και δεν αποτελεί αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ότι το Brentuximab έδειξε πολύ εντυπωσιακά αποτελέσματα στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin, με ORR

75% [70] καθώς και του συστηματικού αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων, με ORR 86% και 59% πλήρη ύφεση [71].

### **2.1.5. Χημειοθεραπεία**

Τα σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην σπογγοειδή μυκητίαση, περιλαμβάνουν αλκυλιούντες αντιμεταβολίτες από το στόμα, ανάλογα της πουρίνης και ανθρακυκλίνες [57]. Σε μικρές μελέτες φάσης II αναφέρονται γενικά ποσοστά απόκρισης 18-100%, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις υποτροπιάζουν. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία με TSEB, με την τοπική θεραπεία, δεν έδειξε κανένα όφελος [58]. Για τους λόγους αυτούς, η χημειοθεραπεία γενικά προορίζεται για ασθενείς με ενδείξεις μεγάλου κυτταρικού μετασχηματισμού ή εκτεταμένης οζώδους ή σπλαγχνικής νόσου και που έχει καταστεί ανθεκτική σε όλες τις άλλες μορφές θεραπειών.

### **2.1.6. Αλλογενής, Αυτόλογη Μεταμόσχευση Βλαστοκυττάρων, Περιφερικού Αίματος - Μυελού Των Οστών**

Η μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων έχει πραγματοποιηθεί σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών και φαίνεται, με βάση τα αποτελέσματα, να συσχετίζεται μόνο με βραχυπρόθεσμη ύφεση στην πλειονότητα τους.

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών χρησιμοποιείται για να αντικαταστήσει τον μυελό των οστών του ασθενούς, με υγιή μυελό. Αρχικά, όλος ο μυελός των οστών στο σώμα καταστρέφεται με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας συνδυασμένη ή όχι με ακτινοθεραπεία. Υγιής μυελός λαμβάνεται έπειτα από άλλο άτομο (δότη) ο ιστός του οποίου είναι συμβατός με αυτόν του ασθενούς. Ο δότης μπορεί να είναι δίδυμος (η καλύτερη συμβατότητα), αδελφός ή αδελφή ή ακόμη και άλλο πρόσωπο που δεν σχετίζεται με τον ασθενή. Ο υγιής μυελός από το δότη χορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια, και αντικαθιστά τον μυελό που καταστράφηκε. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών από έναν δότη, ονομάζεται αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Στην αλλογενή μεταμόσχευση υπάρχει το πρόβλημα της υπολλειπόμενης κακοήθειας στο μυελό των οστών, παρά την έντονη θεραπεία προετοιμασίας, η οποία και ευθύνεται για τις υποτροπές που εμφανίζονται μετά μεταμόσχευση μυελού, σε κακοήθη νοσήματα που μεταμοσχεύονται σε κατάσταση πλήρους ύφεσης.[59, 60].

Ένας άλλος τύπος μεταμόσχευσης μυελού των οστών, που ονομάζεται αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, μελετάται σε κλινικές δοκιμές. Για να πραγματοποιηθεί αυτό το είδος του μοσχεύματος, μυελός των οστών έχει ληφθεί από τον ασθενή και θεραπεύεται με φάρμακα για να

καταστραφούν όλα τα καρκινικά κύτταρα. Ο θεραπευμένος μυελός στη συνέχεια καταψύχεται και φυλάσσεται. Έπειτα ο ασθενής ακολουθεί κανονικά την θεραπευτική του αγωγή με υψηλή δόση χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή και χωρίς αυτή. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της θεραπείας, ο θεραπευμένος μυελός αποψύχεται και επαναχορηγείται στον ασθενή ενδοφλέβια για την αντικατάσταση του κατεστραμμένου μυελού του.[61] Ένας άλλος τύπος αυτόλογης μεταμόσχευσης ονομάζεται μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων περιφερικού αίματος.(2.1.6) Το αίμα του ασθενούς αφού διέλθει από ένα μηχανήμα και αφαιρεθούν, τα βλαστικά κύτταρα (ανώριμα κύτταρα από τα οποία αναπτύσσονται όλα τα κύτταρα του αίματος), επιστρέφει στον ασθενή. Η διαδικασία ονομάζεται λευκαφαίρεση και διαρκεί συνήθως 3 ή 4 ώρες. Τα βλαστικά κύτταρα εκτίθενται σε φάρμακα για να εξοντωθούν όλα τα καρκινικά κύτταρα και στη συνέχεια καταψύχονται μέχρι να μεταμοσχευθούν στον ασθενή. Αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι μεγαλύτερες πιθανότητες ίασης προσφέρονται όταν η θεραπεία πραγματοποιηθεί σε ένα εξειδικευμένο νοσοκομείο, το οποίο και είναι σε θέση να κάνει τουλάχιστον 5 μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών ανά έτος.

### 2.1.7. Νέες Πρακτικές Θεραπείας-Θεραπείες Αντισωμάτων

Ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα υποδοχέα χημειοκίνης τύπου 4 αντι-C-C είναι το Mogamulizumab. Το Mogamulizumab είναι ένα εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου 4 (CCR4) με μια περιοχή αποσυσσωματωμένης Fc που οδηγεί σε αυξημένη κυτταρική τοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα [72]. Το CCR4 εκφράζεται σε Tregs και T-βοηθητικά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο στην κατάληψη του δέρματος. Το CCR4 εκφράζεται από επιθητικά λεμφώματα περιφερικού T-κυττάρου (PTCL), ιδιαίτερα λευχαιμία / λέμφωμα ενηλίκων T-κυττάρων (ATL) και πρωτοπαθή δερματικά T λεμφώματα. Διεξήχθη μια μελέτη Φάσης 1/2 σε 41 ασθενείς με πρωτοπαθή T δερματικά λεμφώματα, που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία [73]. Το Mogamulizumab χορηγήθηκε σε δόσεις 0,1, 0,3 και 1,0 mg / kg μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1,0 mg / kg κάθε 2 εβδομάδες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 36,8% σε 38 ασθενείς, 47,1% στους ασθενείς με σύνδρομο Sezary (n = 17) και 28,6% σε ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση (n = 21). Σχεδόν το 94,7% των ασθενών με στάδιο τουλάχιστον B1 συμμετοχής του αίματος (n = 19) είχε απόκριση στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων έντεκα ολικής απόκρισης. Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν ναυτία (31%), ρίγη (23,8%), πονοκέφαλος (21,4%) και αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (21,4%).

Μια πολυκεντρική Ιαπωνική μελέτη Φάσης 2 διεξήχθη σε ασθενείς με υποτροπιάζον CCR4-θετικό πρωτοπαθές δερματικό T λέμφωμα (n = 8). Το Mogamulizumab (1,0 mg / kg) χορηγήθηκε

ενδοφλεβίως μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες. [74] Το πρωταρχικό σημείο της μελέτης ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τα δευτερεύοντα σημεία περιελάμβαναν την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου, την επιβίωση- ελεύθερη νόσου(PFS) και τη συνολική επιβίωση. Σε 37 ασθενείς, 13 (35%) παρουσίασαν αντικειμενικά ανταπόκριση, συμπεριλαμβανομένων 5 ασθενών (14%) με πλήρη ανταπόκριση. Το διάμεσο ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν 3,0 μήνες. Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες παρενέργειες ήταν η λεμφοκυτταροπενία (81%), η ουδετεροπενία (38%), η θρομβοπενία (38%) και η πυρεξία (30%). Σχεδόν το 51% των ασθενών εμφάνιζαν σχετιζόμενη με τη θεραπεία διαταραχή του δέρματος με σοβαρό συμβάν 11% βαθμού 3 και 4. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών συνδρόμων Stevens-Johnson-Lyell που σχετίζονται με ανεπάρκεια ρυθμιστικών T-κυττάρων που προκαλείται από το Mogamulizumab [75, 76].

Το Mogamulizumab εγκρίθηκε στην Ιαπωνία το 2012 για την λευχαιμία / λέμφωμα ενηλίκων T-κυττάρων και το 2014 για τα πρωτοπαθή δερματικά T λεμφώματα. Μια διεθνής δοκιμή φάσης 3 του Mogamulizumab έναντι του Vorinostat σε πρωτοπαθή δερματικά T λεμφώματα που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε άλλη θεραπεία, βρίσκεται σε εξέλιξη.

Τέλος μία άλλη μορφή σύγχρονης θεραπείας αποτελεί το IPH 4102 που είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον ανοσοποιητικό υποδοχέα KIR3DL2 / CD158k. Αυτός ο υποδοχέας ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων- αναστολέων κυττάρων δολοφόνων που εκφράζονται από N/K κύτταρα και από μια μειονότητα CD8 λεμφοκυττάρων αλλά όχι από τα κλασσικά CD4 T λεμφοκύτταρα. Το CD158k εκδηλώνεται από τα καρκινικά T κύτταρα του συνδρόμου Sezary, σε προχωρημένο στάδιο σπογγιοειδούς μυκητίασης και πρωτοπαθούς δερματικού αναπλαστικού λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα[77, 78, 79, 80, 81, 82] Το CD158k δρα ως ένας ανασταλτικός πυρηνικός υποδοχέας σε κύτταρα Sezary, δεδομένης της ικανότητας του να καθορίζει την εξαρτώμενη από CD3 σηματοδότηση. Επιπροσθέτως, τα δεδομένα μας παρέχουν στοιχεία για έναν πιθανό ρόλο του KIR3DL2 στη διατήρηση κακοήθων κυττάρων, εμποδίζοντας τον επαγόμενο από την ενεργοποίηση κυτταρικό θάνατο. Οι ισχυρές αντικαρκινικές ιδιότητες του IPH4102 αναδείχθηκαν σε αλλογενή ανθρώπινα κύτταρα πρωτοπαθούς δερματικού T λεμφώματος και σε μοντέλο ποντικού στον οποίο εμφυτεύθηκαν κύτταρα με νόσο, KIR3DL2 θετική. Σε αυτά τα μοντέλα, η αντινεοπλασματική δραστηριότητα του IPH4102 διαμεσολαβείται από κυτταροτοξικότητα και φαγοκυττάρωση εξαρτώμενη από αντισώματα. Το IPH4102 προκάλεσε βελτίωση της επιβίωσης και μειωμένη ανάπτυξη του όγκου σε ποντικούς που προσβάλλαμε με όγκους KIR3DL2, θετικούς. Η in vivo αποτελεσματικότητα του IPH 4102 αξιολογήθηκε περαιτέρω σε κύτταρα ασθενών με σύνδρομο Sezary, ταξινομήθηκαν με αυτόλογους



προσδιορισμούς N/K κυττάρων και κατευθύνθηκαν κατευθείαν σε μονοπύρρηνα κύτταρα Sezary περιφερικού αίματος ασθενούς (PBMC). Σε αυτά τα πειράματα, το IPH4102 σκότωσε επιλεκτικά και αποτελεσματικά πρωτογενή Sezary κύτταρα [83]. Συνδυαστικά, αυτά τα αποτελέσματα προσφέρουν προκλινική απόδειξη της έννοιας κλινικής ανάπτυξης του IPH4102 για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο πρωτοπαθές T δερματικό λέμφωμα. Οι προκλινικές μελέτες σε πθήκους cynomolgus έδειξαν έλλειψη τοξικότητας αυτού του αντισώματος in vivo. Όλα αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν στον χαρακτηρισμό του φαρμάκου IPH4102 ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς δερματικού T λεμφώματος στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Αύγουστο του 2014. Μια διεθνούς πολυκεντρική δοκιμή Φάσης 1 ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2015 και αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα.

Συνοπτικά οι θεραπείες ανά στάδιο αναφέρονται στον πίνακα 4

Πίνακας 4

ΣΤΑΔΙΟ	ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
<p>I. Η νόσος επηρεάζει μόνο μέρη του δέρματος, το οποίο εμφανίζει ερυθρές, ξηρές και φολιδωτές κηλίδες, αλλά δεν έχει όγκους. Οι λεμφαδένες διατηρούν το φυσιολογικό τους μέγεθος.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φωτοθεραπεία (θεραπεία PUVA) με ή χωρίς συνδυασμό βιολογικής θεραπείας.</li> <li>2. Ολοσωματική ακτινοβολήση με δέσμες ηλεκτρονίων (ακτινοθεραπεία TSEB).</li> <li>3. Τοπική χημειοθεραπεία.</li> <li>4. Τοπικές δέσμες ηλεκτρονίων ή θεραπεία με ακτίνες-X για τη μείωση του μεγέθους του όγκου ή για ανακούφιση των συμπτωμάτων.</li> <li>5. Κλινικές δοκιμές φωτοθεραπείας.</li> <li>6. Ιντερφερόνη άλφα (βιολογική θεραπεία) μόνη της ή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.</li> </ol>
<p>II. Ένα από τα ακόλουθα μπορεί να ισχύει:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Το δέρμα παρουσιάζει ερυθρές, ξηρές, φολιδωτές κηλίδες, αλλά καθόλου όγκους. Οι λεμφαδένες είναι διογκωμένοι, αλλά δεν περιέχουν καρκινικά κύτταρα.</li> <li>2. Υπάρχουν όγκοι στο δέρμα. Οι λεμφαδένες είναι είτε κανονικοί ή μεγαλύτεροι από το κανονικό, αλλά δεν περιέχουν καρκινικά κύτταρα.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φωτοθεραπεία (θεραπεία PUVA) με ή χωρίς συνδυασμό βιολογικής θεραπείας.</li> <li>2. Ακτινοθεραπεία TSEB.</li> <li>3. Τοπική χημειοθεραπεία.</li> <li>4. Τοπικές δέσμες ηλεκτρονίων ή θεραπεία με ακτίνες-X για τη μείωση του μεγέθους του όγκου ή για ανακούφιση των συμπτωμάτων.</li> <li>5. Ιντερφερόνη άλφα (βιολογική θεραπεία) μόνη της ή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.</li> </ol>

Στάδιο	Θεραπείες
<p>III. Σχεδόν όλο το δέρμα είναι ερυθρό, ξηρό και φολιδωτό (ερυθροδερμία). Οι λεμφαδένες είναι είτε κανονικοί είτε μεγαλύτεροι από το κανονικό, αλλά δεν περιέχουν καρκινικά κύτταρα.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φωτοθεραπεία (θεραπεία PUVA) με ή χωρίς συνδυασμό βιολογικής θεραπείας.</li> <li>2. Ακτινοθεραπεία TSEB.</li> <li>3. Τοπική χημειοθεραπεία.</li> <li>4. Τοπικές δέσμης ηλεκτρονίων ή θεραπεία με ακτίνες-X για τη μείωση του μεγέθους του όγκου ή για ανακούφιση των συμπτωμάτων.</li> <li>5. Συστηματική χημειοθεραπεία με ή χωρίς θεραπεία του δέρματος.</li> <li>6. Χημειοθεραπεία για μονήρη σπογγοειδή μυκητίαση και σύνδρομο Sézary.</li> <li>7. Εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία.</li> <li>8. Ιντερφερόνη άλφα (βιολογική θεραπεία) μόνη της ή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.</li> <li>9. Ρετινοειδή.</li> </ol>
<p>IV. Το δέρμα είναι επηρεασμένο, καθώς επίσης και :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στους λεμφαδένες.</li> <li>2. Ο καρκίνος έχει κάνει μεταστάσεις και σε άλλα όργανα, όπως στο ήπαρ ή στον πνεύμονα.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Συστηματική χημειοθεραπεία.</li> <li>2. Τοπική χημειοθεραπεία.</li> <li>3. Ακτινοθεραπεία TSEB.</li> <li>4. Φωτοθεραπεία (θεραπεία PUVA) με ή χωρίς βιολογική θεραπεία.</li> <li>5. Τοπικές δέσμης ηλεκτρονίων ή θεραπεία με ακτίνες-X.</li> <li>6. Χημειοθεραπεία για μονήρη σπογγοειδή μυκητίαση και σύνδρομο Sézary.</li> <li>7. Εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία.</li> <li>8. Ιντερφερόνη άλφα (βιολογική θεραπεία) μόνο της ή σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία.</li> <li>9. Θεραπεία μονοκλωνικού αντισώματος.</li> <li>10. Ρετινοειδή.</li> </ol>
<p>Υποτροπιάζουσα νόσος, Σε αυτήν υπάρχει επανεμφάνιση της ασθένειας μετά το πέρας της θεραπείας. Μπορεί να εμφανιστεί νόσος στην αρχική θέση, ή σε διαφορετικό μέρος του σώματος. Η θεραπεία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το είδος της θεραπείας που έλαβε αρχικά ο ασθενής. Η θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση επιλέγεται ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Τοπικές δέσμης ηλεκτρονίων ή θεραπεία με ακτίνες-X.</li> <li>2. Ακτινοθεραπεία TSEB.</li> <li>3. Φωτοθεραπεία (θεραπεία PUVA).</li> <li>4. Τοπική χημειοθεραπεία.</li> <li>5. Συστηματική χημειοθεραπεία.</li> <li>6. Εξωσωματική φωτοχημειοθεραπεία.</li> <li>7. Κλινικές δοκιμές βιολογικής θεραπείας.</li> <li>8. Κλινικές δοκιμές μεταμόσχευσης μυελού των οστών.</li> </ol>

## 2.2 Δερματικά λεμφώματα εκτός από σπογγοειδή μυκητίαση, σύνδρομο Sézary και λεμφοματοειδή βλατίδωση.

Τα δερματικά λεμφώματα που δεν ανήκουν στην κατηγορία της σπογγοειδούς μυκητίασης και του συνδρόμου Sézary, αποτελούν επίσης μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων με ποικίλες διαταραχές, ωστόσο έχουν πολύ διαφορετική παθοφυσιολογία από τα δύο αυτά δερματικά λεμφώματα και ως εκ τούτου η Διεθνής Κοινότητα δερματικών λεμφωμάτων (ISCL) έχει πρόσφατα κάνει αποδεκτό ένα ξεχωριστό σύστημα σταδιοποίησης για αυτά. Το σύστημα σταδιοποίησης διαφέρει περισσότερο όσον αφορά την ποσοτικοποίηση του βαθμού εμπλοκής του δέρματος, γεγονός που θα επηρέαζε την επιλογή της θεραπείας για ασθενείς με πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα, που δεν κατατάσσεται στην κατηγορία αυτών με σπογγοειδή μυκητίαση ή το σύνδρομο Sezary [84].

Έτσι η σταδιοποίηση σε πρωτοπαθή δερματικά λεμφώματα που διαφοροποιούνται από αυτά της σπογγοειδούς μυκητίασης ή του συνδρόμου Sézary, κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα

T
T1 Μονήρης δερματική εμπλοκή
T1α Μονήρης δερματική εμπλοκή με διάμετρο <5 cm
T1β Μονήρης δερματική εμπλοκή με διάμετρο >5 cm
T2 Περιφερική δερματική εμπλοκή: πολλαπλές βλάβες που περιορίζονται σε 1 περιοχή του σώματος ή σε 2 συνεχόμενες περιοχές σώματος
T2α Η έκταση της ασθένειας εμφανίζεται σε μια κυκλική περιοχή διαμέτρου <15cm
T2β Η έκταση της ασθένειας εμφανίζεται σε μια κυκλική περιοχή διαμέτρου > 15 και <30cm
T2c Η έκταση της ασθένειας εμφανίζεται σε μια κυκλική περιοχή διαμέτρου > 30cm
T3 Γενικευμένη εμπλοκή του δέρματος
T3α Πολλαπλές βλάβες που παρουσιάζονται σε δύο μη συνεχείς περιοχές σώματος
T3β Πολλαπλές βλάβες που περιλαμβάνουν 3 ή και περισσότερες περιοχές του σώματος

N	
N0	Δεν ανευρίσκονται κλινικά ή παθολογικά, εμπλεκόμενη λεμφαδένες
N1	Συμμετοχή 1 περιφερικής λεμφαδενικής ομάδας, γειτονικής σε μια περιοχή που υπάρχει ή προϋπήρχε νόσος του δέρματος
N2	Συμμετοχή 2 ή περισσότερων περιφερικών λεμφαδενικών ομάδων, ή οποιονδήποτε λεμφαδενικών ομάδων μη γειτονικών σε μια περιοχή που υπάρχει ή προϋπήρχε νόσος του δέρματος
N3	Συμμετοχή κύριων λεμφαδενικών ομάδων.
M	
M0	Καμία ένδειξη εξωδερματικής μη λεμφαδενικής νόσου
M1	Υπαρξη εξωδερματικής μη λεμφαδενικής νόσου

Πίνακας 5

Η θεραπεία των πρωτοπαθών δερματικών λεμφωμάτων που δεν ανήκουν στην κατηγορία των ασθενών με σπογγοειδή μυκητίαση και σύνδρομο Sézary, αναφέρθηκαν ξεχωριστά για κάθε νόσο στο πρώτο κεφάλαιο.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### **ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ**

### **3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΟΛΟΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΑ, TSEB.**

#### **3.1.1. Γενικά**

Η ολοσωματική θεραπεία του δέρματος με δέσμη ηλεκτρονίων (TSEB) είναι μια μέθοδος ακτινοβολήσης με δέσμη ηλεκτρονίων χαμηλής ενέργειας, η οποία εφαρμόζεται σε ασθενείς που έχουν επιφανειακές δερματικές αλλοιώσεις σε ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος τους. Αυτές οι κακοήθειες του δέρματος είναι σπάνια εμφανιζόμενες στους ενήλικες και ακόμη πιο ασυνήθιστες στον παιδιατρικό πληθυσμό [85], αφορούν δε στο μεγαλύτερο ποσοστό τους ασθενείς που νοσούν από σπογγοειδή μυκητίαση.

Η λογική της ολοσωματικής θεραπείας με δέσμη ηλεκτρονίων στο δέρμα (TSEB) είναι η απόδοση μια προκαθορισμένης δόσης μόνο στο δέρμα του ασθενούς με ταυτόχρονη προστασία των υγιών ιστών, αποτελεί δε μια ακτινοθεραπευτική τεχνική που στοχεύει στην καταπολέμηση δερματικών όγκων, που εμφανίζονται σε όλη την επιφάνεια του δέρματος και προκαλούνται από ασθένειες όπως δερματικά λεμφώματα T-κυττάρων και πύο συγκεκριμένα, μονήρης σπογγοειδής μυκητίαση, σύνδρομο Sézary, καθώς και σάρκωμα Karosi κ.τ.λ. Δέσμες ηλεκτρονίων ενεργειακού εύρους 3-7 MeV προτιμώνται για τη συγκεκριμένη θεραπεία [86, 87] λόγω κατανομής της δόσης η οποία χαρακτηρίζεται από μέγιστη δόση σε μικρό βάθος και ταχεία πτώση μετά από αυτό. Αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες ασθενείς εδώ και πολλά χρόνια για τη θεραπεία σπάνιων δερματικών παθήσεων όπως η σπογγοειδής μυκητίαση, το σύνδρομο Sezary ή το σάρκωμα Karosi[88-93]. Ωστόσο, είναι ασυνήθιστη η εφαρμογή της στον παιδιατρικό πληθυσμό. Πολλές ποικίλες τεχνικές θεραπείας με TEEB για ενήλικες έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία [86, 94-98] και πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί δύο μεγάλες ανασκοπήσεις όλων των τρεχουσών τεχνικών από τους Diamantopoulos et al.[99] και τους Piotrowski et al.[100]

Ιστορικά πριν από την χρήση δεσμών ηλεκτρονίων, αυτού του είδους η αντιμετώπιση των δερματικών βλαβών, γινόταν με ακτίνες X χαμηλών ενεργειών, με τεχνικές όπως το X-Ray Bath του Sommerville [101], για το οποίο υπάρχουν αναφορές από τις αρχές του 20ου αιώνα. Τα κλινικά αποτελέσματα από τη χρήση των πρώτων μεθόδων θεραπείας δερματικών νοσημάτων ήταν απογοητευτικά, με αδυναμία ίασης του συνόλου της επιφάνειας του δέρματος. Επιβαλλόταν δε η χρήση υπερβολικά μεγάλου αριθμού πεδίων περιορισμένων διαστάσεων. Το γεγονός αυτό δημιούργησε τη γέννηση αμφιβολιών ως προς τα σημεία ένωσης των πεδίων. Επιπλέον δεν ήταν εφικτή η θεραπεία του δέρματος μέχρι ενός ορισμένου βάθους χωρίς την λήψη αρκετά αυξημένων ποσοτήτων δόσης ακτίνων-

X σε κρίσιμα όργανα του ασθενούς. Η εισαγωγή των ηλεκτρονίων στην κλινική χρήση, έφερε στο προσκήνιο μια νέα προοπτική στην θεραπεία των δερματικών T λεμφωμάτων. Η επιλογή των ηλεκτρονίων ως δέσμης θεραπείας ήταν προφανής λόγω της μικρής διεισδυτικότητας αυτής στους ιστούς, αφού το όργανο προς ακτινοβόληση, το δέρμα, αποτελεί μία επιφανειακή δομή. Αρχικά έναν εναλλακτικό τρόπο θεραπείας αποτέλεσαν οι ραδιενεργές πηγές εκπομπής σωματιδίων β, όπως το στρόντιο-ύτριο 90 ( $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$ ). Οι πηγές αυτές, λόγω των χαρακτηριστικών που τις διέπουν (μεγάλη χωρική απόκλιση, εύρος ενεργειακού τους φάσματος και μικρή μέσης ενέργειας, 1,12 MeV) είχαν ως αποτέλεσμα τη μικρή διείσδυση της δέσμης στον ανθρώπινο ιστό (το 100% της καμπύλης δόσης βάθους κυμαίνεται από 0,4 μέχρι 0,8 g/cm<sup>2</sup>), άρα και τη στοχευμένη ακτινοβόληση του δέρματος. Η τυπική διαδικασία ακτινοβόλησης με πηγή 24 Ci από  $^{90}\text{Sr}$ - $^{90}\text{Y}$ , έχει ως χρονική διάρκεια κάτι παραπάνω από 15 λεπτά έτσι ώστε να κατανεμηθούν 2 Gy το δέρμα του ασθενή σε μια περιοχή 60cm x 180cm. Κατά την περιγραφή του Haybittle [102], της μονάδας ακτινοβόλησης ραδιενεργών πηγών, η πηγή των 24 Ci είχε κατανομή σε μία περιοχή 53cm x 2cm. Σε αυτήν την εφαρμογή, ο ασθενής ακτινοβολούταν επικλινής σε απόσταση 40cm από την πηγή, με τον διαμήκη άξονά του να είναι παράλληλος και την διεύθυνση κίνησης του να είναι κάθετη ως προς το μήκος της πηγής.

Η εφαρμογή αυτής της τεχνικής αν και είχε αρκετή επιτυχία, τελικά οι ραδιενεργές πηγές σταδιακά εγκαταλείφθηκαν και αντικαταστάθηκαν από τους γραμμικούς επιταχυντές. Οι λόγοι εγκατάλειψης της ανωτέρω τεχνικής που περιγράφηκε, ήταν οι μεγάλοι χρόνοι έκθεσης, η αδυναμία επίτευξης ικανοποιητικής ομοιογένειας στην κατανομή δόσης καθώς και η πολύ μικρή διεισδυτικότητα στον ιστό. Οι γεννήτριες Van de Graff αποτέλεσαν τους πρώτους επιταχυντές που χρησιμοποιήθηκαν για την θεραπεία με την τεχνική TSEB. Στην εφαρμογή των τεχνικών αυτών, ο ασθενής τοποθετούνταν στο πάτωμα του δωματίου θεραπείας και ακτινοβολούταν από κάθετες δέσμες ενέργειας από 1,5 MeV μέχρι 4,5 MeV, σε συγκεκριμένες θέσεις. Το 1952, ήταν η χρονιά που πραγματοποιήθηκε η πρώτη θεραπεία TSEB με γραμμικό επιταχυντή. Με αυτήν την τεχνική οι δέσμες που παράγονται πλεονεκτούν ως προς την εναπόθεση της μέγιστης δόσης ελάχιστα πιο βαθιά από το δέρμα ενώ από το σημείο εκείνο και μετά υπάρχει απότομη μείωση της δόσης, χωρίς να επιβαρύνονται οι υποδόριοι ιστοί.

Σήμερα μετά από έξι δεκαετίες κλινικής χρήσης, για την εφαρμογή των σύγχρονων τεχνικών TSEB απαιτούνται γραμμικοί επιταχυντές οι οποίοι χρησιμοποιούνται για συμβατικές ακτινοθεραπείες, με κατάλληλες τροποποιήσεις όπως μεγάλα και ομοιογενή πεδία ηλεκτρονίων χωρίς τη χρήση κώνου και απόσταση πηγής-ασθενούς από 1,5m μέχρι 7m)[102]. Οι ενέργειες ηλεκτρονίων που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως από 4 έως 10 MeV με σκοπό να μειωθούν σε 3 έως 7 MeV στο επίπεδο θεραπείας. Με το πέρασμα των χρόνων και ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της τεχνολογίας και της τεχνογνωσίας, πλήθος

τεχνικών ολοσωματικής ακτινοβολήσης με ηλεκτρόνια, έχουν αναπτυχθεί. Όλες αποσκοπούν στην ομοιόμορφα κατανεμημένη απόδοση της απαιτούμενης δόσης (32-40Gy) σε όλη την επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς [103, 104] χωρίς την ταυτόχρονη επιβάρυνση των υγιών οργάνων και ιστών [105]. Η επιλογή της τεχνικής που θα ακολουθηθεί από το τμήμα ακτινοθεραπείας, έγκειται σε πρακτικά δεδομένα που αφορούν το χώρο, τον εξοπλισμό, τον χρόνο καθώς και την τεχνογνωσία του προσωπικού[102]. Οποιαδήποτε όμως τεχνική TSEB κι αν επιλεγεί, απαιτείται αυστηρός έλεγχος ποιότητας από το επιστημονικό προσωπικό, διότι η συνήθης πρακτική είναι η χρήση υψηλού ρυθμού δόσης με σκοπό την ελαχιστοποίηση του χρόνου θεραπείας, ο οποίος βοηθά τόσο την ακινητοποίηση του ασθενούς στις θέσεις θεραπείας, όσο και τη ροή εργασίας του τμήματος [106-108].

Τα χαρακτηριστικά των δεσμών ηλεκτρονίων έχουν αναδείξει τη θεραπεία TSEB ως τη θεραπεία εκλογής για τις δερματικές κακοήθειες νεοπλασίες με συμπτωματολογία όλης της επιφανείας του σώματος. Η θεραπεία TSEB μπορεί να χορηγηθεί είτε σαν θεραπευτική είτε σαν παρηγορητική αγωγή, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες [101, 103, 109-148] και εφαρμόζεται σε μικρό αριθμό μεγάλων ακτινοθεραπευτικών κέντρων σε όλο τον κόσμο, λόγω της πολυπλοκότητας αλλά και του μικρού ποσοστού εμφάνισης τέτοιου είδους ασθενειών. [102]

### 3.1.2. Τεχνικές TSEB

Οι σύγχρονες τεχνικές που κάνουν χρήση TSEB μπορούν να χωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες οι οποίες είναι ανάλογες με την στάση του σώματος του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έτσι χωρίζονται σε τεχνικές μεγάλων πεδίων ηλεκτρονίων (στατικός ασθενής), σε περιστροφικές τεχνικές (περιστρεφόμενος ασθενής) και σε «μεταφορικές» τεχνικές (ξαπλωμένος ασθενής).

Στις τεχνικές μεγάλων πεδίων ηλεκτρονίων (στατικός ασθενής), ο ασθενής στέκεται όρθιος μπροστά από ένα μεγάλο πεδίο που μπορεί να αποτελείται από πολλές επιμέρους δέσμες ηλεκτρονίων και ακτινοβολείται, λαμβάνοντας διαδοχικές θέσεις θεραπείας, με σκοπό να ολοκληρώσει μια πλήρη περιστροφή.

Αντίστοιχα και στις περιστροφικές τεχνικές (περιστρεφόμενος ασθενής), ο ασθενής στέκεται όρθιος μπροστά από ένα μεγάλο πεδίο ηλεκτρονίων όμως αυτή τη φορά περιστρέφεται με 3-5 γύρους/λεπτό πάνω σε μια μηχανοκίνητη πλατφόρμα, καλύπτοντας με αυτόν τον τρόπο όλη την επιφάνεια του δέρματος.



Τέλος, στις «μεταφορικές» τεχνικές (ξαπλωμένος ασθενής), ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος πάνω σε ένα μηχανοκίνητο φορείο στο πάτωμα του θαλάμου θεραπείας και μεταφέρεται διαμέσου ενός σταθερού πεδίου που δημιουργείται κάτω από τον γραμμικό επιταχυντή σε απόσταση από τη λυχνία 2 μέτρων.

Υπάρχουν και άλλες τεχνικές, οι οποίες όμως δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια κατηγορία αλλά αποτελούν συνδυασμό δύο ή και παραπάνω, των προαναφερόμενων, τεχνικών. [149]

### **3.1.3. Τεχνικές μεγάλων πεδίων ηλεκτρονίων**

#### **3.1.3.α Σκεδαζόμενη μονή δέσμη (Scattered single beam)**

Σε αυτή την τεχνική ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση και ακτινοβολείται από μία δέσμη e<sup>-</sup> σε απόσταση λυχνίας-δέρματος 7 μέτρων. Η ενέργεια της δέσμης κατά την έξοδο της από την λυχνία του γραμμικού επιταχυντή είναι 6-6,5 MeV και στο επίπεδο του δέρματος γίνεται 4 MeV. Η ελάττωση της ενέργειας των παραγόμενων ηλεκτρονίων επέρχεται λόγω τόσο της αλληλεπίδρασης της δέσμης με έναν σκεδαστή από τιτάνιο (0,15mm σε 10cm απόσταση από το παράθυρο εξόδου) όσο και του αέρα που παρεμβάλλεται. Ο ρόλος που καλείται να διαδραματίσει ο σκεδαστής τόσο σε αυτή την τεχνική όσο και σε οποιαδήποτε άλλη τεχνική χρησιμοποιούνται τέτοιες ειδικές κατασκευές, είναι διπλός. Από την μία χρησιμοποιείται ώστε να μειώνεται η ενέργεια των ηλεκτρονίων που φτάνουν στο επίπεδο του δέρματος του ασθενούς, και να διευρύνει το εύρος του φάσματος αυτών, και ταυτόχρονα να «επιπεδοποιεί» τη δέσμη με αποτέλεσμα την ομοιόμορφη κατανομή της δόσης πάνω στο δέρμα του ασθενούς. Η χρήση πεδίων ενίσχυσης της δόσης τοπικά (boost), επιβάλλεται στις περιοχές που υποδοσιάζονται (π.χ. τα πέλματα) [102].

#### **3.1.3. β. Ζεύγος παραλλήλων δεσμών (Pair of parallel beams)**

Ένα πεδίο δημιουργείται από δύο παράλληλες δέσμες των οποίων οι κεντρικοί άξονες απέχουν 150cm και καλύπτει όλες τις διαστάσεις του ασθενούς. Ο ασθενής στέκεται όρθιος απέναντι από την έξοδο της λυχνίας του γραμμικού επιταχυντή. Η απόσταση από το δέρμα του ασθενούς είναι 2 μέτρα και η ενέργεια εξόδου της δέσμης από την λυχνία είναι 8 MeV. Σε αυτήν την τεχνική, χρησιμοποιείται και ένας μειωτήρας ενέργειας της δέσμης ηλεκτρονίων, από άνθρακα. Ο μειωτήρας αυτός είναι 2-25mm και τοποθετείται αμέσως μετά το παράθυρο εξόδου, τεχνική που περιγράφεται από τους Szur, Silvester, Bewley. Με αυτή τη διάταξη παρουσιάζεται αρκετά καλή ομοιογένεια πεδίου ( $\pm 5\%$ ), καθώς και 2%

συνεισφορά στη δόση από τις ακτίνες-X. Και πάλι τα πεδία τοπικής ενίσχυσης της δόσης (boost) σε σημεία υποδοσιασμού, κρίνονται απαραίτητα [102].

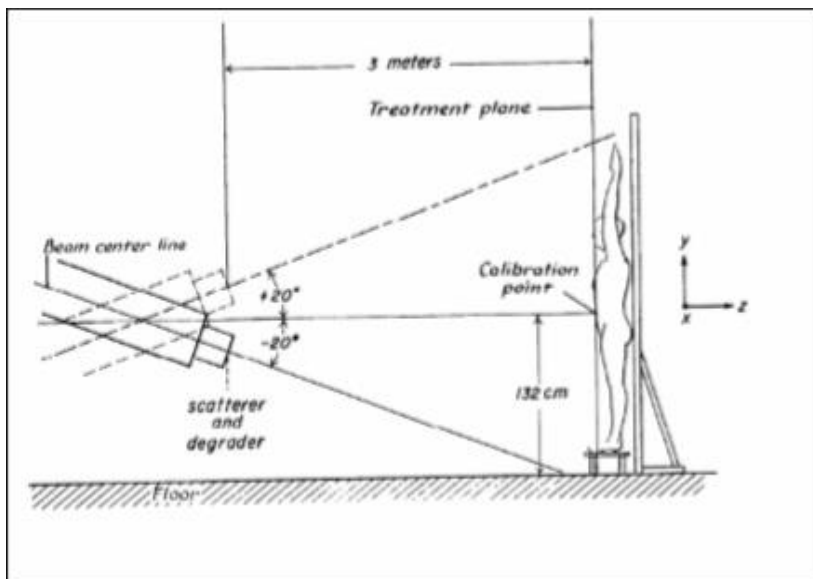
### 3.1.3.γ. Pendulum-Arc

Σε αυτή την τεχνική η επιφάνεια ενός όρθιου ασθενή καλύπτεται με διαρκή περιστροφή της κεφαλής του γραμμικού, η οποία έχει εύρος γωνιών  $50^\circ$ , με τον κεντρικό άξονα της δέσμης ηλεκτρονίων να στοχεύει από κάτω, στο επίπεδο των πελμάτων του ασθενούς έως πάνω από το κεφάλι. Η συνεισφορά από ακτίνες-X είναι 4,2% της συνολικής δόσης στο μέγιστο αυτής. Η απόσταση της λυχνίας από το δέρμα είναι 3m και χρησιμοποιείται ως μειωτήρας και ταυτόχρονα ως σκεδαστής, ένα φύλλο από Plexiglas, 1cm πάχους, σε απόσταση 5cm από επίπεδο του σώματος του ασθενή. Η τεχνική αυτή αναπτύχθηκε από τους Sewchand , Khan και Williamson και τα πεδία τοπικής ενίσχυσης της δόσης (boost) σε υποδοσιασμένες περιοχές, θεωρούνται αναγκαία. [102]

### 3.1.3.δ. Ζεύγη δεσμών υπό γωνία (Pairs of angled beams)

Απότελει την πιο διαδεδομένη τεχνική TSEB σε όλο τον κόσμο. Για να ακτινοβοληθεί ολόκληρη η επιφάνεια του σώματος του ασθενούς, χρησιμοποιούνται 2 έως και 8 ζεύγη δεσμών υπό γωνία. Ο ασθενής παίρνει διαδοχικές- διαφορετικές θέσεις ανά  $360^\circ$ . Το κάθε πεδίο ακτινοβολήσης, αποτελείται από δύο ή μερικές φορές και περισσότερες, επιμέρους δέσμες, οι οποίες αλληλεπικαλύπτονται στο 50% των ισοδοσιακών τους. Συνήθως, οι θέσεις της λυχνίας είναι τέτοιες ώστε ο άξονας της μίας δέσμης να στοχεύει πάνω από το κεφάλι του ασθενούς και αντίστοιχα ο άξονας της δεύτερης δέσμης να στοχεύει κάτω από τα πόδια του.

εικ.4

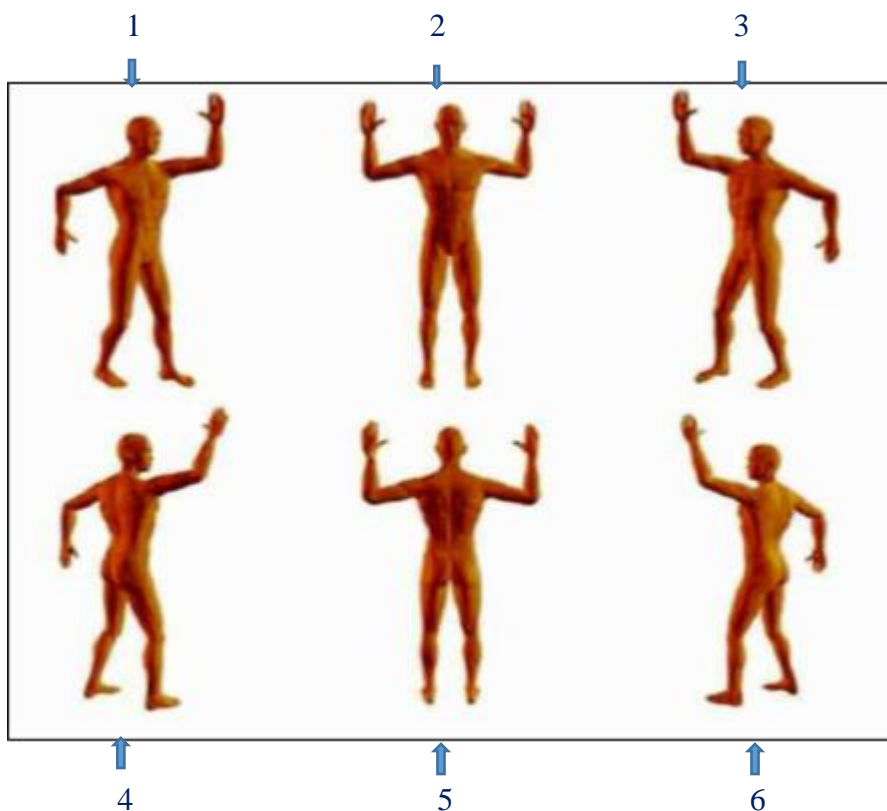


Συνήθεις χρησιμοποιούμενες γωνίες των δεσμών είναι περίπου  $\pm 20^\circ$  από τον άξονα του gantry, όταν αυτός βρίσκεται σε θέση κάθετη ως προς τον τοίχο του θαλάμου θεραπείας (εικ. 4). Η συνεισφορά των ακτίνων-X στην συνολική δόση είναι πολύ χαμηλή (για 8 MeV 0,7% για κάθε πεδίο, για 6 πεδία 1,5%), αποτέλεσμα που οφείλεται στη διάταξη αυτή.

Χρειάζονται 2-3 συνεδρίες για την ολοκλήρωση της κάλυψης όλου του δέρματος. Σε αυτή την τεχνική η κατανομή της δόσης, παρουσιάζει καλή ομοιογένεια και βελτιώνεται ακόμα περισσότερο με τη παρεμβολή ενός σκεδαστή, αλλά λόγω των επικείμενων αλλαγών στην τοποθέτηση του ασθενούς, εμφανίζει μια περιοδικότητα. Η απόσταση λυχνίας δέρματος, είναι περίπου 3m.

Η χρήση πεδίων τοπικής ενίσχυσης της δόσης, για τις περιοχές υποδοσιασμού, κρίνονται και σε αυτήν την τεχνική απαραίτητες. Σε κάποια ακτινοθεραπευτικά κέντρα χρησιμοποιούνται ανακλαστές δέσμης (electron reflector) πάνω από την κεφαλή του ασθενή, με σκοπό την επαρκή ακτινοβόληση της κορυφή της [150, 151]. Βιβλιογραφικά η τεχνική αναφέρεται και ως “Stanford technique”, όταν αυτή χρησιμοποιεί 6 θέσεις θεραπείας (six dual fields). [102, 152, 153, 154]

Οι θέσεις θεραπείας όπως αυτές εφαρμόζονται απεικονίζονται στην εικ.5, και συνήθως εφαρμόζονται σε δύο συνεδρίες ( ανά τρεις θέσεις σε κάθε συνεδρία) με σκοπό την ολοκληρωμένη και ορθά κατανεμημένη παροχή της δόσης, σε όλη την επιφάνεια του δέρματος του ασθενούς ( πρόσθια-οπίσθια-πλάγια). Αυτό, όπως παρατηρούμε και από τις έξι θέσεις στην εικ. , επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση εκτός από προσθιοπίσθια και οπισθοπρόσθια ( 2,5) , και σε αντίστοιχες λοξές θέσεις του ασθενούς ( θέσεις 1,3,4,6)



Εικ.5 Οι έξι θέσεις της “Stanford technique”

### 3.1.4. Περιτροφικές τεχνικές

#### 3.1.4.α. Περιτροφή ασθενούς (Rotational TSEB)

Όλες οι περιτροφικές τεχνικές χρησιμοποιούν μία δέσμη e-, στοχεύοντας έναν όρθιο ασθενή που βρίσκεται πάνω σε μία περιστρεφόμενη πλατφόρμα (Εικόνα 6).

Οι περιτροφικές τεχνικές αναπτύχθηκαν από τους Tetenes και Gooddwin, Podgorsak et al. και Kumar. Η απόσταση ακτινοβόλησης δεν είναι σταθερή για όλα τα κέντρα εφαρμογής της τεχνικής αυτής και κυμαίνεται από 3 έως 7m. Σε όλες τις συγκεκριμένες παραλλαγές της τεχνικής αυτής, απαραίτητη είναι η χρήση σκεδαστή αλλά σ ορισμένες από αυτές, χρησιμοποιούνται και 2 scatterers (20cm – 265cm από το παράθυρο εξόδου της δέσμης).

Εικ. 6



Οι ενέργειες κυμαίνονται γύρω στα 6,5 MeV στο παράθυρο εξόδου και μεταλύπτονται στα 3,5 MeV στο επίπεδο του δέρματος. Η συνεισφορά των ακτίνων X είναι περίπου 4%, ενώ και σε αυτήν την τεχνική τα τοπικά πεδία ενίσχυσης της δόσης (boost) σε σημεία υποδοσιασμού είναι απαραίτητα. Μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι η εξοικονόμηση χρόνου αφού χρειάζεται μία μόνο συνεδρία για την ολοκλήρωση ακτινοβολήσης ολόκληρου του σώματος του ασθενούς, όμως παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα όσο αφορά την κατανομή την δόσης λόγω της «αυτό-θωράκισης» που προκαλούν οι μαλακοί ιστοί του ασθενούς ( πτυχές, αλληλοεπικαλύψεις δομών, κ.α.). [102, 149, 155, 156]

#### 3.1.4.β. Περιστροφή ασθενούς (με ζεύγη δεσμών)

Αυτή η τεχνική αποτελεί συνδυασμό των διπλών πεδίων της Stanford technique και της περιστροφής του ασθενή όταν αυτός βρίσκεται σε όρθια θέση θεραπείας, η οποία και βελτίωσε την κατανομή της δόσης, σε σχέση με το Rotational TSEB. Σε σχέση με την Stanford technique, το RTSEB με ζεύγη δεσμών, πλεονεκτεί ως προς την αισθητή μείωση της χρονικής διάρκειας της καθημερινής θεραπείας. Η τεχνική αυτή πρωτοπαρουσιάστηκε από τους Kerka και Johnson.[102, 111, 157, 158, 159]

### 3.1.5. «Μεταφορικές» τεχνικές

#### 3.1.5.α. Μεταφορική τεχνική (translational technique)

Με την τεχνική αυτή εξασφαλίζεται η άνετη στάση του ασθενούς καθώς με τις τεχνικές όπου ο ασθενής βρίσκεται όρθιος μπορεί να τον κουράσουν εύκολα αν αναλογιστούμε ότι μια συνεδρία για θεραπεία TSEB μπορεί να διαρκέσει πάνω από 30 λεπτά. [102, 111, 160] Επίσης όταν η κατάσταση της υγείας του, λόγω της νόσου είναι επιβαρυσμένη, αυτή η τεχνική αποτελεί μια αρκετά καλή λύση ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η θεραπεία χωρίς να υπάρχουν απρόοπτα κατά τη διάρκεια της.

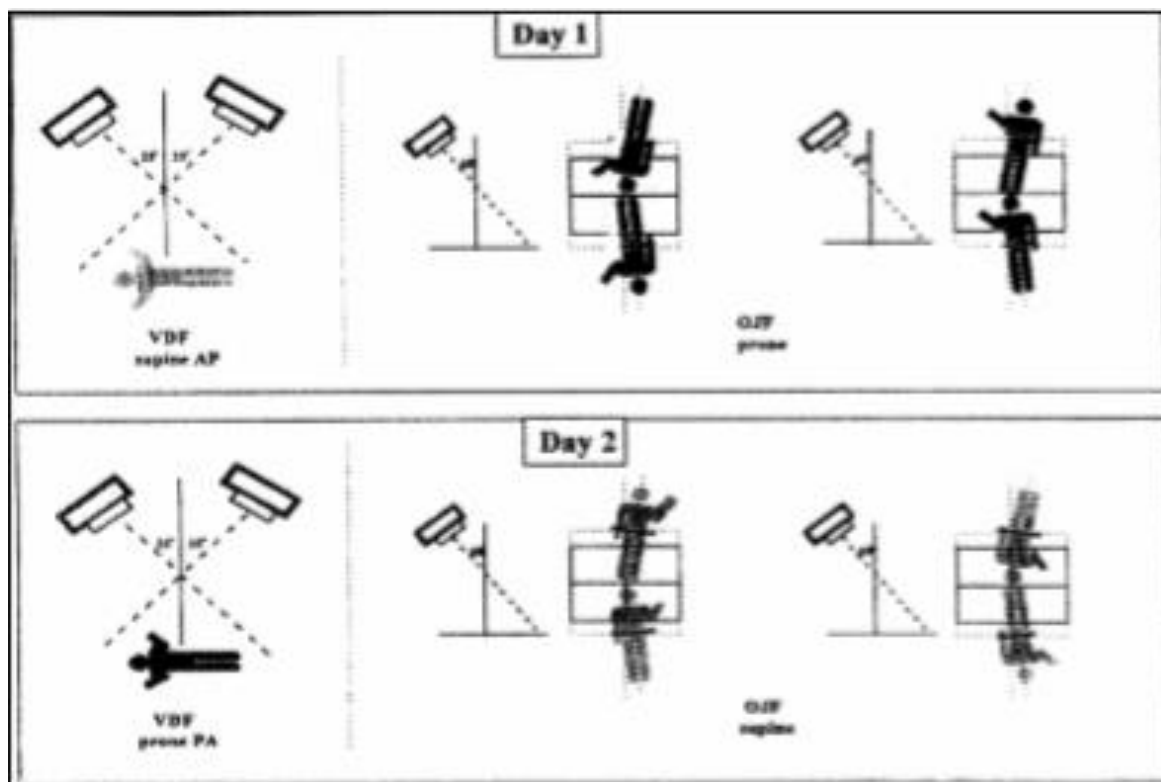
Η θέση του ασθενούς σε αυτή την τεχνική είναι επικλινή, στο δάπεδο πάνω σε ένα μηχανοκίνητο φορείο, το οποίο μετακινείται μέσα από ένα πεδίο ηλεκτρονίων.

#### 3.1.5.β. Lying-on τεχνική

Η τεχνική αυτή που δημιουργήθηκε από τους Jia-Ming Wu, Stephen Wan Leung, ChongJong Wang και Chen-Shou Chui. Αποτελείται από 2 διπλά πεδία τα οποία συνθέτουν το πρόσθιο και το οπίσθιο

“Θεραπεία T δερματικών λεμφωμάτων, με εξωτερική σωματιδιακή (ηλεκτρόνια) ακτινοθεραπεία-TSEB (Total Skin Electron Beam).”

πεδίο και άλλα 4 μονά πλάγια πεδία (αλλαγή θέση ασθενούς) τα οποία δημιουργούν τα πλάγια πεδία με σκοπό την κάλυψη με ομοιογένεια όλης η επιφάνεια του σώματος Εικόνα 7. Στην τεχνική αυτή ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος στο έδαφος. Η ευκολία αυτής της τεχνικής έγκειται στο στήσιμο της θέσης του ασθενούς το οποίο είναι εύκολο και έτσι δίνει την δυνατότητα υποβολής σε θεραπεία ακόμα και σε ασθενείς που παρουσιάζουν κινητικά προβλήματα. Απαιτούνται 2 συνεδρίες για την ολοκλήρωση της κάθε συνεδρίας. Η ενέργεια που χρησιμοποιείται είναι 6 MeV στο παράθυρο εξόδου της δέσμης. Τέλος τοποθετείτε ένας σκεδαστής, 15cm πάνω από το επίπεδο θεραπείας ώστε να επέλθει εξομάλυνση της δέσμης (0,6cm acrylic).



Εικ.7

Σε αυτή την τεχνική απαιτούνται λιγότερα τοπικά πεδία ενίσχυσης της δόσης και συνεπώς μικρότερους χρόνους θεραπείας, λόγω της καλύτερης κατανομής δόσης που επιτυγχάνεται με την μερική εξομάλυνση του «σχήματος» του ασθενούς από τη στάση θεραπείας. Αυτό γίνεται ακόμη πιο εφικτό, στην περίπτωση που ο ασθενής τοποθετηθεί με γωνία  $5^\circ$  ως προς τον κατακόρυφο άξονα του σώματος του κατά τις πλάγιες μόνο εκθέσεις, πράγμα που οδηγεί στην καλύτερη κατανομή δόσης στα πέλματα και το κεφάλι τα οποία με τις υπόλοιπες τεχνικές υποδοσιάζονται. Αν τα επιμέρους πεδία, που χρησιμοποιούνται για να δημιουργήσουν τα ευρύτερα, επικαλυφθούν στο 50% των ισοδοσιακών τους

τότε η ομοιογένεια του πεδίου, γίνεται ακόμη καλύτερη ( $\pm 6,8\%$  longitudinal.  $\pm 2,5\%$  transverse plane.)[161, 162]

### 3.1.5.γ. Christie Hospital τεχνική

Σε αυτή την τεχνική χρησιμοποιείται ένα κρεβάτι θεραπείας σε απόσταση από την λυχνία 1,50m, στο οποίο τοποθετείται ο ασθενής. Αρχικά, στην εφαρμογή της τεχνικής, στο Christie Hospital του Manchester UK, το κρεβάτι θεραπείας μετακινείται κάθετα ως προς τον άξονα της δέσμης. Αργότερα όμως η τεχνική τροποποιήθηκε από την αρχική, ως προς την μετακίνηση του κρεβατιού, το οποίο σταθεροποιήθηκε, ενώ πλέον υπήρξε μετακίνηση του συνολικό πεδίου, το οποίο αποτελείται από τη σύνθεση 4 με 5 ζευγών επιμέρους δεσμών, με σκοπό την πρόσθια και την οπίσθια ακτινοβόληση. [104, 163]

## 3.2. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΣΕΒ ΣΤΟ Π.Γ.Ν.»ΑΤΤΙΚΟΝ»

Στο Π.Γ.Ν.»ΑΤΤΙΚΟΝ» χρησιμοποιείται η τεχνική των ζευγών δεσμών υπό γωνία, με εφαρμογή έξι θέσεων θεραπείας, τεχνική που όπως προαναφέρθηκε ονομάζεται «Stanford technique». Η θεραπείες των ασθενών με σπογγοειδή μυκητίαση κυρίως, ξεκίνησαν το 2010, στηριζόμενες στην διπλωματική εργασία του μεταπτυχιακού φοιτητή της φυσικής, κυρίου Διαμαντόπουλου Στέφανου.

Ο κλωβός που χρησιμοποιείται στο τμήμα για την θεραπεία των ασθενών απεικονίζεται στην εικόνα 1. Βασικό δοσιμετρικό εργαλείο για τον έλεγχο της σωστής κατανομής της δόσης στο σώμα του ασθενούς αποτελούν τα δοσίμετρα θερμοφωταύγειας TLDς.

Εικ.8



Τα δοσίμετρα αυτά αποτελούνται από υλικά θερμοφωταύγειας, όπως το φθοριούχο λίθιο (LiF) (εικ 8), τα οποία έχουν το χαρακτηριστικό ότι όταν ακτινοβοληθούν με ιοντίζουσα ακτινοβολία απορροφούν την ενέργεια και τα ηλεκτρόνιά τους μεταπηδούν από τη στιβάδα σθένους στη στιβάδα αγωγιμότητας. Μέρος των ηλεκτρονίων αυτών επιστρέφει αμέσως στη στιβάδα σθένους, ενώ άλλα παγιδεύονται σε ενδιάμεσες ενεργειακές στοιβάδες που παρέχουν στο «σύμπλοκο» τις λεγόμενες προσμίξεις (impurities). Ο αριθμός των ηλεκτρονίων που παγιδεύονται είναι ανάλογος της ενέργειας που απορροφήθηκε από το υλικό κατά τη διάρκεια της ακτινοβόλησης και το χαρακτηριστικό γνώρισμα του

“Θεραπεία T δερματικών λεμφωμάτων, με εξωτερική σωματιδιακή (ηλεκτρόνια) ακτινοθεραπεία-TSEB (Total Skin Electron Beam).”

είναι ότι μπορεί να παραμείνει παγιδευμένος για μεγάλο χρονικό διάστημα, από μέρες μέχρι μήνες, ανάλογα με το υλικό. Όταν οι κρύσταλλοι θερμανθούν κατάλληλα, τα ηλεκτρόνια «αποπαγιδεύονται» και επιστρέφουν στη στιβάδα αγωγιμότητας, από όπου και μεταπίπτουν στη στιβάδα σθένους εκπέμποντας ταυτόχρονα φως. Το ορατό φως οδηγείται στη φωτοκάθοδο ενός φωτοπολλαπλασιαστή, όπου ενισχύεται και μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα.

Το κύριο χαρακτηριστικό το οποίο και εκμεταλλευόμαστε για τις μετρήσεις των επί μέρους δόσεων στο δέρμα του ασθενούς είναι ότι ο ενεργός ατομικός αριθμός του φθοριούχου λιθίου που είναι αριθμητικά πολύ κοντά με αυτόν του μαλακού ιστού και του αέρα, οπότε και οι τιμές της ενέργειας ανά μονάδα μάζας που απορροφούν, από τις ιοντίζουσες ακτινοβολίες, βρίσκονται κοντά μεταξύ τους.

Η δοσιμέτρηση γίνεται σε πραγματικό χρόνο, κατά τη διάρκεια τη θεραπείας χρησιμοποιώντας τα δοσίμετρα φωταύγειας που προανέφερα. Τυχόν διαφορές οι οποίες προκύπτουν στη επί μέρους δόση, διορθώνονται αρχικά με την καλύτερη δυνατή βελτίωση της θέσης του ασθενούς και σε δεύτερο χρόνο με την ακτινοβολήση των υποδοσιασμένων περιοχών με τη χρήση συμπληρωματικών τοπικών πεδίων (boost).

#### ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ



Εικ. 9

Το σύστημα ακινητοποίησης του ασθενούς και διαμόρφωσης της δέσμης κατασκευάστηκε εξ ολοκλήρου στην ακτινοθεραπευτική μονάδα του Π.Γ.Ν. “Αττικόν”. Σκοπός του είναι η επαρκής στήριξη του ασθενή, η μείωση της ενέργειας της δέσμης, η εξομάλυνση του προφίλ της κάθε επιμέρους δέσμης καθώς επίσης και η τοποθέτηση του δοσιμετρικού εξοπλισμού για την πραγματοποίηση των απαραίτητων μετρήσεων. (Εικ.9)



Το σύστημα φαίνεται στην Εικόνα 9 και έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Διαστάσεις : 250 x 111 x 82 cm<sup>3</sup>
- Φύλλο Plexiglas (πάχος 0,5cm) 203 x 111cm<sup>2</sup>
- Ιμάντες στήριξης του ασθενούς
- Σκεδαστής Μολύβδου (0,4cm) 50 x 40 cm<sup>2</sup>
- Ράφι μετρήσεων

### ΣΥΝΘΗΚΕΣ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΗΣΗΣ

- Οι συνθήκες ακτινοβολήσης φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Γραμμικός επιταχυντής	Varian Clinac 2100C
Ενέργεια δέσμης	6
Διαστάσεις μονού πεδίου σε cm Στο ισόκεντρο	36x36
Απόσταση λυχνίας-δέρματος σε cm (SSD)	380
Γωνίες του Gantry σε μοίρες	252,5 και 287,5
Απόσταση Plexiglass- Δέρματος σε cm	30
Θέση σκεδαστή-ανακλαστήρα για την κεφαλή του ασθενούς	10° , 20 cm από την κορυφή της κεφαλής
Ρυθμός δόσης	2500

Πίνακας : Συνθήκες ακτινοβολήσης κατά την θεραπεία TSEB

- Το μέγεθος του κλινικού πεδίου έχει διαστάσεις 200cm x 80cm, σύμφωνα με τα διεθνή guidelines [102, 149]. Οι διαστάσεις αυτού του πεδίου είναι ικανές να εφαρμοστούν με επιτυχία και σε μεγάλωσους ασθενείς.
- Στην κεντρική περιοχή του ορισμένου πεδίου στο 80% των διαστάσεων του, η ομοιογένεια της κατανομής της δόσης είναι της τάξης του  $\pm 5\%$ , τιμή μέσα στα όρια που θέτουν διεθνείς οργανισμοί φυσικής ιατρικής ( AAPM και η IAEA).
- Το μέγιστο της δόσης από το κάθε διπλό πεδίο εναποτίθεται σε βάθος 0,7 g/cm<sup>2</sup> ενώ από την συνολική θεραπεία το σημείο αυτό μετατίθεται στην επιφάνεια. Με το z<sub>max</sub> σε βάθος πέρα από το πάχος του δέρματος ( $\approx 0,4$ cm), πετυχαίνουμε την ακτινοβόληση και υποδόριου ιστού που ίσως να έχει διηθηθεί από τη νόσο. Επίσης τα βάθη R80 (80% της δόσης)=1,2 g/cm<sup>2</sup>, R85 (85% της δόσης)=1,1 g/cm<sup>2</sup> και R90 (90% της δόσης)=1 g/cm<sup>2</sup> στην PDD της συνολικής θεραπείας, είναι πιθανά βάθη όπου θα γίνει ο ορισμός της δόσης από τον ακτινοθεραπευτή, ανάλογα με το βάθος που επεκτείνεται η νόσος και πάντα σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό.
- Το υπόβαθρο από τις ακτίνες-X που παράγονται κατά την αλληλεπίδραση της πρωτογενούς δέσμης με τα διάφορα μέρη της κεφαλής του γραμμικού επιταχυντή λόγω φαινομένου πεδήσεως (Bremsstrahlung) συνεισφέρει στη συνολική δόση κατά 0,7% ανά πεδίο, ενώ αν ο ασθενής ακτινοβοληθεί και στις 6 θέσεις θεραπείας το ποσοστό μειώνεται ακόμα περισσότερο σε 0,3%. Αυτό σημαίνει ότι η κλινική δέσμη είναι «καθαρή» από μολυσματική ακτινοβολία πεδήσεως. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι οι κεντρικοί άξονες των δύο δεσμών που συνθέτουν το διπλό πεδίο, γύρω από τους οποίους συσσωρεύεται η ακτινοβολία πεδήσεως, στοχεύουν εκτός του σώματος του ασθενούς.



- Η κατασκευή θωρακίσεων για τις περιοχές του σώματος του ασθενούς, που υπάρχει ανάγκη προφύλαξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι απαραίτητη. Τέτοιες περιοχές είναι τα μάτια, τα νύχια, τα γεννητικά όργανα, τα χείλη, τα αυτιά και η κορυφή της κεφαλής (για να αποφευχθεί η απώλεια μαλλιών). Βασική προϋπόθεση βέβαια για τη χρήση θωρακίσεων στις περιοχές αυτές, είναι να μη υπάρχει νόσος στα σημεία αυτά. Στην αντίθετη περίπτωση συμπεριλαμβάνονται στο πεδίο θεραπείας. Στη Μονάδα Α/Θ του Π.Γ.Ν. «Αττικόν» χρησιμοποιούνται για την κατασκευή των θωρακίσεων αυτών, φύλλα μολύβδου πάχους 0,4cm, τα οποία εξασφαλίζουν πλήρη προφύλαξη από την πρωτογενή δέσμη. Οι θωρακίσεις είναι εξατομικευμένες και κατασκευάζονται για κάθε ασθενή.

- Οι περιοχές υποδοσιασμού θα επανακινοβοληθούν με τοπικά ενισχυμένα σε δόση πεδία (boost) κατόπιν σχεδιασμού θεραπείας, όπως συμβαίνει και στις συμβατικές θεραπείες ηλεκτρονίων. Συνήθως τέτοιες περιοχές αποτελούν τα πέλματα, το περίνεο, οι μασχάλες και γενικότερα περιοχές που εμφανίζουν το φαινόμενο της «αυτοθωράκισης» λόγω των μαλακών ιστών του ασθενούς, όπως η περιοχή κάτω από το μαστό των γυναικών, ή κάτω από την κοιλιά στην περίπτωση υπέρβαρων ασθενών. Ο ακριβής προσδιορισμός αυτών των περιοχών πραγματοποιείται ξεχωριστά για κάθε ασθενή με in vivo δοσιμετρία, χρησιμοποιώντας δοσιμέτρα θερμοφωταύγειας (TLD).



Η αξιολόγηση καθώς και τροποποίηση των συνθηκών της τεχνικής «Stanford technique», διήρκεσε αρκετό χρονικό διάστημα με διαρκείς δοκιμές, σε διάφορα ειδικά δεδομένα της θεραπείας από το τμήμα ιατρικής φυσικής του νοσοκομείου. Η βαθμονόμηση Δοσιμέτρων Θερμοφωταύγειας (TLD), ο έλεγχος καταλληλότητας βιομηχανικού φύλλου Plexiglas, τα χαρακτηριστικά της τεχνικής TSEB στην Α/Θ μονάδα του Π.Γ.Ν. «Αττικόν», όπως η απόσταση Πηγής-Δέρματος (Source-to-skin distance, SSD), οι συνθήκες ακτινοβολήσης, ο υπολογισμός της βέλτιστης γωνίας, οι μέτρηση καμπύλης δόσης- βάθους (PDD), οι ετρήσεις του Προφίλ της Δέσμης TSEB ( κατακόρυφο Προφίλ δέσμης TSEB ( $z=0$ ), οριζόντιο Προφίλ δέσμης TSEB ( $z=0$ ), οριζόντιο και κατακόρυφο προφίλ δέσμης στο  $z_{max}$ ), η μέτρηση απορροφούμενης δόσης δεσμών TSEB, οι μετρήσεις κατανομής δόσης πάνω στο δέρμα και στην κορυφή της κεφαλής, οι οποίες στηρίχθηκαν σε μετρήσεις σε Slab και ανθρωπομορφικό Phantom, καθώς και ο υπολογισμός των μονάδων ακτινοβολήσης (Monitor Units), οι οποίες αντιστοιχούν σε μονάδες δόσης ( Gy), αποτελούν όλα αυτά τα δεδομένα που δοκιμάστηκαν και τελικά πιστοποιήθηκαν με μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στη Μονάδα

Ακτινοθεραπείας του νοσοκομείου και επιβεβαίωσαν την καταλληλότητα της τεχνικής “six dual field” η αλλιώς “Stanford” για ολοσωματική ακτινοβολήση σε περιπτώσεις πρωτοπαθών δερματικών νεοπλασιών. Η θεραπεία αυτή, μετά από όλες τις προαναφερόμενες μετρήσεις, μπορεί να εφαρμόζεται στην κλινική πράξη, με πιστοποιημένη ασφάλεια.

Αρχικά δοκιμάστηκαν κάποιες από τις προαναφερόμενες τεχνικές θεραπείας, αλλά η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής TSEB για τη μονάδα ακτινοθεραπείας του Π.Γ.Ν. «Αττικών» αποτέλεσε μια απόφαση, η οποία στηρίχθηκε σε πολυδιάστατους παράγοντες. Τα κριτήρια για την επιλογή αποτέλεσαν κυρίως η πολυπλοκότητα της κάθε τεχνικής, ο χώρος θεραπείας, η διάρκεια αυτής στην κλινική ρουτίνα καθώς και η άνεση του ασθενούς, η οποία θα εξασφάλιζε την επαναληψιμότητα των θέσεων θεραπείας, καθημερινά. Η τελική απόφαση ήταν αποτέλεσμα μίας σειράς μετρήσεων και δοκιμών. Πριν κριθεί η τεχνική «Stanford» ως πλέον κατάλληλη για το συγκεκριμένο τμήμα, και άλλες 2 τεχνικές ακτινοβολήσης, πέρασαν τις απαραίτητες δοκιμές μετρήσεων. Και στις δύο περιπτώσεις η δημιουργία μιας κλινικά αποδεκτής δέσμης, ήταν ανέφικτη. Στη συνέχεια σας αναφέρω τα βήματα που προηγήθηκαν πριν την τελική επιλογή.

Ο σημαντικότερος περιορισμός ώστε να μπορέσει να εφαρμοστεί μια τέτοιου είδους ακτινοθεραπευτική τεχνική ήταν ο διαθέσιμος χώρος θεραπείας, του τμήματος. Στο δωμάτιο θεραπείας της Α/Θ μονάδας η διάσταση του δωματίου που βρίσκεται ακριβώς απέναντι από τη λυχνία του γραμμικού επιταχυντή με το gantry στραμμένο στις 270°, έχει μέγιστο μήκος  $\approx 3,50\text{m}$  από το ισόκεντρο. Αυτό αυτόματα θέτει περιορισμούς στην εφαρμογή τεχνικών με μεγάλη απόσταση λυχνίας δέρματος (SSD>5m) καθώς επίσης και της σκεδαζόμενης μονής δέσμης τεχνικής. Επίσης απορρίφθηκαν τεχνικές που δεν έχουν γίνει βιβλιογραφικές αναφορές από το 1990 και μετά. (Pendulum-Arc, ζεύγος παραλλήλων δεσμών). Επίσης η πολυπλοκότητα στην απόκτηση ειδικού εξοπλισμού κάποιων τεχνικών, περιόρισε και αυτή τις επιλογές και έτσι οι περιστροφικές (μηχανοκίνητη περιστρεφόμενη πλατφόρμα) και οι μεταφορικές (μηχανοκίνητο φορείο) τεχνικές, ενώ αρχικά δεν απορρίφθηκαν, αποφασίστηκε να δοκιμαστούν μόνο αν κανένας από τους άλλους τρόπους ακτινοβολήσης δεν στεφόταν με επιτυχία.

### 3.2.1. Δοκιμή της Modified Christie Hospital τεχνικής

Παρότι στην τεχνική TSEB, όπου η ακτινοβολήση γίνεται με τον ασθενή σε όρθια στάση, εμφανίζονται τόσο προβλήματα ακινητοποίησης, όσο και κόπωσης του ασθενούς, ειδικά αν αναλογιστούμε ότι το δερματικό λέμφωμα T κυττάρων συνήθως εμφανίζεται σε άτομα άνω των 60 ετών, άρα και ανά στάδιο η συνεργασία ποικίλει από καλή έως και πολύ δύσκολη. Έτσι εάν γινόταν χρήση μίας

τεχνικής ακτινοβόλησης με τον ασθενή πάνω στο κρεβάτι του γραμμικού επιταχυντή σε SSD=150cm αποτελούμενη από 4-5 επιμέρους ζεύγη πεδίων, θα εξαλείφονταν τα προβλήματα αυτά. Με αυτόν τον τρόπο θα μειωνόταν η ενέργεια της δέσμης άρα και η διεισδυτικότητα της με την χρήση ενός φύλλου Plexiglas πάχους 1cm ακριβώς μετά την έξοδο της δέσμης από την κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή στη ειδική θέση εφαρμογής του block tray (το κατάλληλο πάχος του Plexiglas, αναδείχτηκε μετά από συνεχείς δοκιμές). Επίσης τέθηκε σε συζήτηση από τους φυσικούς και μια τροποποίηση της αρχικής τεχνικής με ειδικούς σκεδαστές μολύβδου οι οποίοι θα περιβάλλουν τον ασθενή έτσι ώστε να υπάρχει επαρκής ακτινοβόληση τόσο των πλάγιων περιοχών του σώματος όσο της κεφαλής και των πελμάτων του. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις PDD με water phantom με θαλάμους ιονισμού και προφίλ δόσης με TLD σε διάφορα πάχη πλακών Plexiglas με ενέργεια ηλεκτρονίων 6 MeV.

Αυτή η τεχνική αυτή όμως απορρίφθηκε για πολλούς δοσιμετρικούς αλλά και πρακτικούς λόγους, προφίλ των επιμέρους δεσμών, περιορισμός ύψους ασθενών, μικρές διαστάσεις πεδίων, ανεπάρκεια κάλυψης όλης της επιφάνειας του δέρματος, κ.α. [99]

### **3.3. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ TSEB**

#### **3.3.1. Παρουσίαση του πρώτου περιστατικού στο Π.Γ.Ν.«ΑΤΤΙΚΟΝ».**

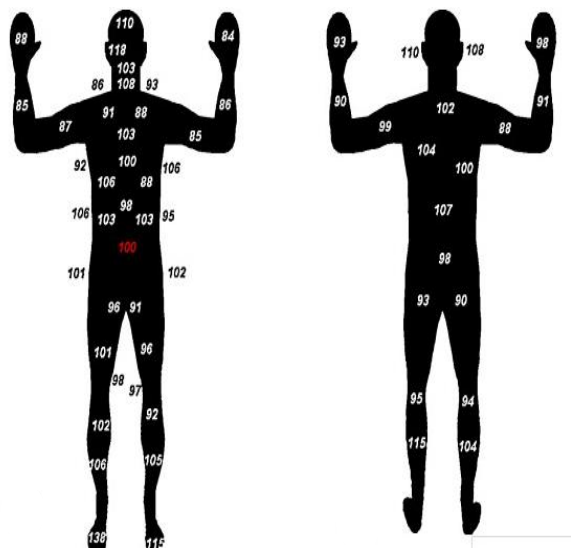
Ο ασθενής ακτινοβλήθηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική TSEB 6-διπλού πεδίου μονάδα, που χρησιμοποιούμε στην μονάδα ακτινοθεραπείας του Π.Γ.Ν «ΑΤΤΙΚΟΝ», όπως αυτή περιγράφεται από τους Platoni et al. Ένα διευρυμένο και ομοιόμορφο πεδίο ηλεκτρονίων 200 cm × 80 cm σχηματίζεται από δύο χωριστά, γωνιακά πεδία ηλεκτρονίων (252,5° και 287,5°), 36 cm × 36 cm και 6 MeV. Η ικανότητα παραγωγής τέτοιων μεγάλων πεδίων ηλεκτρονίων χωρίς ειδικό εφαρμογέα ηλεκτρονίων παρέχεται από ειδικό πρόγραμμα (HDTSe-), το οποίο διατίθεται στον γραμμικό επιταχυντή Clinac 2100C (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). Ο ρυθμός δόσης ρυθμίζεται αυτόματα σε περίπου 2500 MU / min στο ισόκεντρο. Το επίπεδο θεραπείας βρίσκεται σε απόσταση 2,8 μ. από τη λυχνία του γραμμικού επιταχυντή. Ένα μεγάλο πάνελ από μεθακρυλικό πολυμεθύλιο (PMMA) διαστάσεων 203 cm × 111 cm και πάχους 0,5 cm, λειτουργεί ως εξομαλυντής της δέσμης και ομοιογενοποιεί το παραγόμενο πεδίο 30 cm πριν από το επίπεδο του δέρματος του ασθενούς. Σε αυτό το σύστημα, ο ασθενής ευθυγραμμίζεται σε σχέση με το επίπεδο της δέσμης του γραμμικού επιταχυντή και η θεραπεία μπορεί να εκτελεστεί με θέσεις του σώματος του ασθενούς σε 240°, 0°, 120°, 300°, 180° και 60°, με αποτέλεσμα την ολική ακτινοβόληση του δέρματος (εικ.10). Λόγω της έκτασης της εμπλοκής του δέρματος, η συνταγογραφούμενη δόση ήταν

“Θεραπεία T δερματικών λεμφωμάτων, με εξωτερική σωματιδιακή (ηλεκτρόνια) ακτινοθεραπεία-TSEB (Total Skin Electron Beam).”

3600 cGy, 12, 13, 14, κλασματοποιημένη σε ημερήσια δόση 200 cGy, μετά από έναν κύκλο ακτινοθεραπείας διάρκειας δύο ημερών, ώστε να καλύψει πλήρως την επιφάνεια του σώματος του.

Το πρόγραμμα θεραπείας,, ολοκληρώθηκε σε εννέα εβδομάδες, αποτελούμενο από δύο κύκλους ακτινοβολίας τεσσάρων ημερών την εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα μάτια, τα νύχια και τα γεννητικά όργανα προστατεύθηκαν από μπλοκ μολύβδου πάχους τουλάχιστον 0,4 cm μέχρι την ολοκλήρωση της, προκειμένου να αποφευχθούν παρενέργειες αυτής. Τα νύχια καλύφθηκαν εξαιτίας της έλλειψης βλαβών της νόσου, αλλά κυρίως για την προστασία τους από την επαγόμενη από ακτινοβολία τοξικότητα (π.χ. μελανογλυκία). Τα μάτια προστατεύονταν από ένα ζευγάρι γυαλιά γεμάτα με μόλυβδο (1,5 cm μολύβδου) και τα γεννητικά όργανα από ένα φύλλο μολύβδου των 0,4 cm προσαρμοσμένα σε ειδικό τύπο εσώρουχου.

Μετά την δόση των 2000 cGy, η κορυφή του τριχωτού της κεφαλής καλύφθηκε επίσης από ένα μολύβδινο κράνος πάχους 0,4 cm για να εμποδίσει την τριχόπτωση. Η θωράκιση του τριχωτού της κεφαλής αποφασίστηκε μετά από εξέταση των αποτελεσμάτων της ημερήσιας "in vivo" δοσιμετρίας, καθώς σε αυτή την περιοχή χορηγήθηκε διαρκώς μια περίσσεια 120% (μέση) της συνταγογραφούμενης δόσης.



Εικ. 11.

Η μέση ποσοστιαία δόση στο δέρμα ήταν 101% της απαιτούμενης δόσης, με τυπική απόκλιση  $\pm$  10,5%. Η μέγιστη τιμή ποσοστού δόσης ήταν 138% (περιοχή των ποδιών) και το ελάχιστο 85% (στα χέρια).

Η πλειονότητα των υποδοσιασμένων περιοχών εμφανίστηκαν στον αυχένα και στην υπερκλείδια περιοχή, στις μασχάλες, στα χέρια, στην περιοχή των χειλιών και στις γλουτιαίες πτυχές, όπως

Για τον ακριβή προσδιορισμό της χορηγούμενης δόσης στον ασθενή, οι 80 ανιχνευτές θερμικής φωταύγειας (TL) (GR200A) διανεμήθηκαν στο σώμα του ασθενούς ομοιόμορφα σε καθημερινή βάση για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες θεραπείας. (Εικ.11)

Οι μετρήσεις «in vivo» αποκάλυψαν μια αρκετά ομοιογενή κατανομή της δόσης στο δέρμα.

αναμενόταν λόγω της καμπυλότητας του ανθρώπινου σώματος. Αντίθετα, το κεφάλι και το κάτω μέρος των ποδιών (κνήμες και πόδια) φαινόταν να υπερδοσολογούνται. Οι πρώτες παρενέργειες εμφανίστηκαν τη δεύτερη εβδομάδα ακτινοβολίας. Η απόκριση του δέρματος καθώς και του ασθενή γενικότερα, στη θεραπεία ήταν οξεία: ερύθημα του δέρματος, εξομάλυνση των βλαβών, αιμορραγία, υγρή απολέπιση, μέτριο οίδημα, αποτρίχωση, τοπικός κνησμός και κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα συνεχίστηκαν μέχρι την έκτη εβδομάδα ακτινοβολίας, όταν άρχισαν να σιγά-σιγά να ελλοιώνονται. Στο μέσο της θεραπείας, ο ασθενής παρουσίασε τοπική αλωπεκία. Μέχρι την ένατη εβδομάδα, όλες οι βλάβες «μεταμορφώθηκαν» σε λευκά μπαλώματα με ένα ελαφρώς ροδοειδές δέρμα. Στις περιοχές στις οποίες οι βλάβες δεν βελτιώθηκαν εφαρμόστηκαν συμπληρωματικά πεδία τοπικής ακτινοθεραπείας με ηλεκτρόνια (boost), μεγέθους 10 cm X 10 cm μετά την ολοκλήρωση ολόκληρης της ακτινοβολίας του δέρματος ώστε να παραδοθούν συνολικά 100 cGy σε αυτές τις περιοχές. Τα πέλματα των ποδιών (αν και κάτω από την δοσολογία) δεν ακτινοβολήθηκαν περαιτέρω λόγω έλλειψης βλαβών της νόσου.

Ένα μήνα αργότερα, το πρόσωπο του ασθενούς παρέμεινε ερυθματικό και παρατηρήθηκε η απώλεια των νυχιών. Επιπλέον, ο ασθενής ανέφερε τη δακρύρροια. Η ασθένεια στην περιοχή ανθεκτικότητας στην αγωγή του αριστερού κοιλιακού μύ δεν βελτιώθηκε, ενώ το υπόλοιπο δέρμα αποκρίθηκε θετικά συνολικά στην θεραπεία. Η προβληματική περιοχή, που σχετίζεται με υποδοσιασμένες βλάβες (<90% της συνταγογραφούμενης δόσης), επανακτινοβολήθηκε με μια επιπλέον συνεδρία 600 cGy, η οποία χορηγήθηκε από τοπικά πεδία ηλεκτρονίων, ενέργειας 6 MeV.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με TSEB, σταδιακά εμφάνισε βελτίωση στην εξέγκωση και μείωση των όγκων και στο τέλος των 36 συνεδριών της θεραπείας είχε πλήρη εξαφάνιση των βλαβών του. Τέσσερις μήνες αργότερα, η εικόνα του ασθενούς ήταν αρκετά βελτιωμένη, με μερικά μόνο μικρά κνησμώδη οζίδια στα χέρια του μιμούμενα prurigo nodularis, τα οποία ήταν ιστολογικά συμβατά με σπογγοειδή μυκητίαση. Αυτές οι αλλοιώσεις αντιμετωπίστηκαν με τοπικά στεροειδή, με αρκετή επιτυχία. Σύμφωνα με τον ασθενή, αυτό είναι το καλύτερο αποτέλεσμα σε σύγκριση με οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία. Ωστόσο, ένα χρόνο μετά τη θεραπεία με TSEB παρουσιάστηκε υποτροπή της νόσου και επανήλθε στην θεραπεία με στην ιντερφερόνη-α.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι σε αυτή την ενδιαφέρουσα περίπτωση του σταδίου T3-ΠB σπογγοειδούς μυκητίασης που ήταν ανθεκτική σε όλες τις ιατρικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας συνδυασμού, παρουσιάζοντας εξέλιξη παρά τις θεραπείες (T2 έως T3), υπήρχε απόλυτη ένδειξη για πλήρη δόση 36 Gy θεραπείας TSEB, αρχικά με πλήρη ανταπόκριση, αν και τελικά ακολούθησε υποτροπή. [99]



### **3.3.2. Μελέτη 2893, The Value of Credentialing J. Leif, J. Roll, D. Followill, G. Ibbott M.D. Anderson Cancer Center, Houston TX.**

Σύμφωνα με τη μελέτη 2893, η δοσιμετρία in-vivo για θεραπείες όπως το TSEB διαδραματίζει σημαντικό ρόλο παρέχοντας δεδομένα για τη δημιουργία κλινικών αποφάσεων σχετικά με την καταλληλότητα της χορηγούμενης δόσης. Ορισμένες περιοχές, όπως προανέφερα και στην πρώτη δοκιμή του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», είναι πολύτιμες για την επαλήθευση της δόσης αναφοράς. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα TLD σε άλλες θέσεις παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των ασθενών ή και εντός του ίδιου ασθενούς, οι αποφάσεις για ενίσχυση της θωράκισης βασίζονται κυρίως στην κλινική κρίση. Τα πόδια σχεδόν πάντοτε λαμβάνουν υψηλότερη δόση από εκείνη που έχει συνταγογραφηθεί και συνεπώς η κλινική εμπειρία υπαγορεύει ότι η θωράκιση τους απαιτείται. Μια προσεκτική μείωση του αριθμού των in-vivo σημείων μέτρησης TLD θα μπορούσε όχι μόνο να μειώσει το χρόνο και την προσπάθεια που απαιτείται, αλλά το πιο σημαντικό, να μειώσει τη δυσφορία στους ασθενείς.[164]

### **3.3.3. ΔΕΥΤΕΡΗ ΜΕΛΕΤΗ**

Σε μία άλλη μελέτη (165) παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της ακτινοβολήσης με TSEB, χρησιμοποιώντας διαφορετική συνολική δόση. Και σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η συνολική ακτινοθεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων στο δέρμα (TSEB) είναι μια πολύ αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της σπογγοειδούς μυκητίασης.

Σε αυτήν τη έρευνα εφαρμόστηκε ένα πρωτόκολλο παράδοσης δόσης 12 Gy σε 8 κλάσματα για διάστημα 2 εβδομάδων, με τη χρήση της τεχνικής Stanford. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε βάθος χρόνου και τα αποτελέσματα αναλύθηκαν σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου και τη Διεθνή Εταιρεία Δερματικού Λεμφώματος (EORTC-ISCL). Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, έκδοση..4.0).

Εκατόν τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία, με μέση περίοδο παρακολούθησης 20,6 μηνών (εύρος, 3,3-53 μήνες). Από αυτούς τους ασθενείς, 54 είχαν ασθένεια σταδίου IB, 33 είχαν στάδιο IIB, 12 είχαν στάδιο III και 4 είχαν στάδιο IV. Η μέση ηλικία ήταν 68 έτη (εύρος, 26-91 έτη). Το ποσοστό πλήρους

ανταπόκρισης της νόσου ήταν 18%, το ποσοστό μερικής ανταπόκρισης αυτής ήταν 69%, σταθερή νόσος χωρίς ανταπόκριση παρουσιάστηκε σε 8%, ενώ η πρόοδος νόσου βρέθηκε στο 5%. Στους ασθενείς που είχαν πλήρη ανταπόκριση, ο διάμεσος χρόνος υποτροπής ήταν 7,3 μήνες. Η μέση διάρκεια ήταν 11,8 μήνες. Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου για όλους τους ασθενείς ήταν 13,2 μήνες. Ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, στους 26,5 μήνες, σε ασθενείς με νόσο σταδίου IB σε σύγκριση με 11,3 μήνες σε ασθενείς με στάδιο IIB (P = .003, λόγος κινδύνου, 2,66) και 10,2 μήνες σε ασθενείς με στάδιο III (P = .002). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και παρουσίασε χαμηλότερη τοξικότητα από τα πρωτόκολλα υψηλότερης δόσης.

Συμπερασματικά αναδεικνύεται από αυτή την έρευνα ότι το πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας χαμηλής δόσης TSEB, με 12 Gy σε 8 κλάσματα σε διάστημα 2 εβδομάδων είναι καλά ανεκτό και αποτελεί μια αποτελεσματική επιλογή για τους ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση.

### 3.3.4. ΤΡΙΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολοσωματική θεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων (TSEB) με χαμηλή δόση, επέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς δερματικού T λεμφώματος. Σε αυτή τη μελέτη (166), αξιολογείται τόσο η σκοπιμότητα διαφορετικών δόσεων ακτινοβολίας όσο και τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης διαφορετικών παθολογικών οντοτήτων-νόσων και σταδίων.

Τέθηκαν σε παρακολούθηση αναδρομικά 45 ασθενείς με πρωτοπαθές T δερματικό λέμφωμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με TSEB μεταξύ του 2000 και του 2015 και αξιολογήθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα της θεραπείας αλλά και η τοξικότητα. Συνολικά 49 κύκλοι θεραπείας με TSEB χορηγήθηκαν στους 45 ασθενείς. Υπήρχαν 26 παθολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σπογγοειδούς μυκητίασης, 10 περιπτώσεις συνδρόμου Sézary και 9 ασθενών με πρωτοπαθές δερματικό T λέμφωμα που δεν εμπίπτει στις προηγούμενες δύο κατηγορίες. Στους ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) ήταν 92% (50% πλήρης ύφεση [CR]), 70% ORR σε ασθενείς με σύνδρομο Sézary (50% CR) και 89% ORR σε ασθενείς με διαφορετικό πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα (78% CR). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης για ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση και σύνδρομο Sézary, που έλαβαν θεραπεία με συμβατικά δοσολογικά σχήματα (30-36 Gy) ήταν 92% (63% CR), ενώ άγγιζε το 75% (25% CR) για σχήματα χαμηλής δόσης (<30-Gy) ). Σε ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση, η συνολική επιβίωση (OS) ήταν 77 μήνες με συμβατικά δοσολογικά σχήματα έναντι 14 μηνών με αυτά των χαμηλών δόσεων (P = .553). Σε ασθενείς με σύνδρομο Sézary, η διάμεση

συνολική επιβίωση στα υψηλής δόσης σχήματα ήταν 48 έναντι 16 μηνών ( $P = .219$ ), που παρουσίασαν αυτοί, των χαμηλών δόσεων. Η μέση επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) για ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση, που υποβλήθηκαν σε TSEB με υψηλή δόση έναντι αυτής των ασθενών που υποβλήθηκαν σε σχήματα με χαμηλή δόση ήταν 15 έναντι 8 μηνών αντίστοιχα ( $P = .264$ ) και 19 έναντι 3 μηνών για ασθενείς με σύνδρομο Sézary ( $P = 0.457$ ). Τα σχήματα χαμηλής δόσης είχαν μικρότερο χρόνο θεραπείας ( $P = 0.009$ ) και ανεπιθύμητες παρενέργειες χαμηλότερου βαθμού 2 ( $P = 0.043$ ). Μια δεύτερη σειρά συνεδριών TSEB χορηγήθηκε σε 4 MF ασθενείς με 100% ORR. Από τα αποτελέσματα, συμπεραίνουμε την ύπαρξη προγνωστικής σημασίας στη τοπικά, συμπληρωματική, ενίσχυση της δόσης (boost) ( $P < .001$ ).

Συμπερασματικά από αυτή τη μελέτη, μπορεί να συμπεράνουμε ότι η θεραπεία με TSEB είναι μια αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας για τις διάφορες μορφές πρωτοπαθούς T δερματικού λεμφώματος. Υπάρχει μια τάση, εάν και δεν είναι σημαντική, για υψηλότερο και μακροχρόνιο κλινικό όφελος για ασθενείς με σπογγοειδή μυκητίαση και σύνδρομο Sézary, που υποβάλλονται σε σχήματα με συμβατική δόση. Τα χαμηλής δόσης θεραπευτικά σχήματα TSEB είναι καλά ανεκτά και επιτυγχάνουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση.

### 3.3.5. ΤΕΤΑΡΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σε μία άλλη μελέτη (167) συγκρίνονται 45 ασθενείς, που έπασχαν από πρωτοπαθή T δερματικά λεμφώματα, αρχικού σταδίου, από τους οποίους 22 έλαβαν θεραπεία TSEB με σχήματα υψηλής δόσης, 18 έλαβαν χαμηλής δόσης TSEB ως παρηγορητική ακτινοθεραπεία και 5 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικό πεδίο δέσμης ηλεκτρονίων υψηλής δόσης. Τα αποτελέσματα των διαφορετικών αυτών σχημάτων ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν για τους ασθενείς με πρωτοπαθές T δερματικό λέμφωμα σε πρώιμο στάδιο (T1-2, N0-1, M0), έδειξε ότι στα 3, 5 και 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, η ομάδα θεραπείας με σχήμα υψηλής δόσης TSEB παρουσίασε πιθανότητα συνολικής επιβίωσης 91%, 86% και 75% αντίστοιχα, σε σύγκριση με 94%, 88% και 88% αυτών με το χαμηλό δοσιμετρικό σχήμα. Πλήρη απόκριση (CR) για την ομάδα θεραπείας με υψηλές δόσεις TSEB παρουσίασε το 82%, σε σύγκριση με το 57% επτά ασθενών που υποβλήθηκαν σε σχήμα χαμηλής δόσης TSEB (<25 Gy σε 6-7 εβδομάδες), επικουρούμενης από καθημερινή εφαρμογή τοπικής υδροχλωρικής μεγλωροαιθαμίνης (HN2). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η πιθανότητα διατήρησης ύφεσης της νόσου στα 3, 5 και 10 έτη ήταν 44%, 44% και 33%, αντίστοιχως, για την ομάδα που έλαβε σχήμα υψηλής δόσης TSEB και 25%, 25% και 0%, αντίστοιχα, για το χαμηλής δόσης σχήμα συνδυασμού TSEB + HN2. Η μέση επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 17,5 μήνες για την ομάδα του σχήματος υψηλής δόσης TSEB έναντι 5,5 μηνών για την ομάδα του συνδυαστικού

“Θεραπεία T δερματικών λεμφωμάτων, με εξωτερική σωματιδιακή (ηλεκτρόνια) ακτινοθεραπεία-TSEB (Total Skin Electron Beam).”

σχήματος χαμηλής δόσης TSEB + HN2. Οι πέντε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικά πεδία υψηλής δόσης ηλεκτρονίων, είχαν συνολικό ποσοστό επιβίωσης 80%, μέση τιμή επιβίωσης 64 μηνών και χρονικό εύρος διατήρησης της ύφεσης 31 μηνών.

Συμπερασματικά από αυτή την έρευνα, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι θεραπεία με εφαρμογή πεδίων υψηλής δόσης ηλεκτρονίων και συμπληρωματικά τοπική εφαρμογή περιορισμένων πεδίων ε-μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια επιβίωση χωρίς νόσο, μόνο σε ασθενείς με τοπική και περιορισμένη εμπλοκή του δέρματος με πρωτοπαθές δερματικό T λέμφωμα.

### **3.3.6. ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΕΞΕΛΙΞΗ**

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη μελέτη η οποία αφορά περιστατικά που έλαβαν θεραπεία TSEB στο νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», τα συμπεράσματα συνάδουν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Πιο συγκεκριμένα, 14 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία από το 2011 έως το 2015. Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με MF ή SS και σταδιοποιήθηκαν από IB έως IV μετά από κλινική αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια ISCL / EORTC. Έξι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πλήρες δοσολογικό σχήμα 36 Gy ενώ 8 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με το σχήμα χαμηλής δόσης των 12 Gy. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί αποτυχημένα, σε τουλάχιστον μία συστηματική ή και τοπική θεραπεία, και είχαν καλή γενική κατάσταση.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, που θα ανακοινωθούν σε ξένο επιστημονικό ογκολογικό περιοδικό σε μικρό χρονικό διάστημα από τον Ογκολόγο-Ακτινοθεραπευτή κύριο Γεωργακόπουλο Ιωάννη και τους συνεργάτες του, το πρόγραμμα με θεραπεία TSEB χαμηλής δόσης των 12 Gy αποτελεί μια αποτελεσματική επιλογή, αφού τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι αποδεκτά, η ανταπόκριση είναι εξαιρετική και η τοξικότητα ελάχιστη. Επιπλέον, τα αποδεικτικά στοιχεία ότι μπορεί να επαναληφθεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια υποτροπής της νόσου, την καθιστούν ελκυστικότερη από το τυπικό σχήμα των 36 Gy.

### 3.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του London Cancer (168), που δημοσιεύτηκαν αναθεωρημένα τον Ιανουάριο του 2015, η ολοσωματική θεραπεία με ηλεκτρόνια, TSEB, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική σε πρωτοπαθή δερματικά T λεμφώματα, αλλά καθώς υπάρχουν και άλλες θεραπείες με παρόμοια αποτελέσματα στα πρώιμα στάδια της νόσου, συνήθως προορίζεται για πιο προχωρημένα στάδια. Μπορεί δε να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με πρόοδο νόσου που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες. Το TSEB μπορεί να θεωρηθεί θεραπεία δεύτερης γραμμής, όμως σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπεία πρώτης γραμμής κυρίως σε ασθενείς με ερυθροδερμία που πάσχουν από σπογγοειδή μυκητίαση, χωρίς όμως εμπλοκή του περιφερικού αίματος.

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ.

Τα πρωτογενή δερματικά T λεμφώματα είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασματικών T κυττάρων που εμφανίζονται στο δέρμα χωρίς καμία ένδειξη εξωδερμικής νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Οι θεραπείες για τα πρωτοπαθή δερματικά T λεμφώματα, διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

Λόγω του ότι σχεδόν το ήμισυ όλων των λεμφωμάτων του δέρματος αφορούν την σπογγοειδή μυκητίαση (MF), τα τελευταία χρόνια προτείνονται διάφορες θεραπείες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων κατά στάδιο. Η εφ' ολοκλήρου του σώματος ακτινοθεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων, χαμηλής ενέργειας (TSEB), είναι μια μέθοδος θεραπείας, η οποία προσφέρει πλήρη ποσοστά ανταπόκρισης 40-90% με τους περισσότερους (50%) από τους ασθενείς, να παρουσιάζουν περιορισμένη ασθένεια και συμπτώματα τύπου πλακών και περίπου 25% αυτών να εμφανίζουν γενικευμένη ασθένεια τύπου δερματικών πλακών, αμφότεροι δε να παραμένουν απαλλαγμένοι από την ασθένεια για πολλά χρόνια ή ακόμη και δεκαετίες.

Σύμφωνα με διάφορες μελέτες τα χαμηλής δόσης θεραπευτικά σχήματα TSEB είναι καλά ανεκτά και επιτυγχάνουν βραχυπρόθεσμη ανακούφιση, ενώ χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με πρόοδο νόσου, που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες. Σε μερικές περιπτώσεις, το TSEB, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπεία πρώτης γραμμής κυρίως σε ασθενείς με ερυθροδερμία που πάσχουν από σπογγοειδή μυκητίαση, χωρίς όμως εμπλοκή του περιφερικού αίματος.

## SUMMARY.

Primary skin T-lymphomas are a heterogeneous group of neoplastic T cells that appear on the skin without any evidence of extrinsic disease at the time of diagnosis.

Treatments for primary cutaneous T-lymphomas vary according to the stage of the disease.

Due to the fact that almost half of all skin lymphomas are related to Mycosis Fungoides (MF), in the last few years various therapies for treating stage symptoms are proposed. Total skin electron beam radiation therapy, TSEB, is a treatment method that offers complete response rates of 40-90% with most (50%) of patients experiencing limited disease and symptoms like plaques and about 25% of them have a generalized skin plaque disease, both remaining free of disease for many years or even decades.

According to many, various studies, low-dose TSEB regimens are well tolerated and achieve short-term relief, while they are used in patients with disease progression, who have not responded to other therapies. In some cases, it can also be used as a first-line treatment, especially in patients with erythroderma who suffer from Mycosis Fungoides, but without peripheral blood involvement.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Willemze, R., 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(1): p. 354-71.
2. Beljaards, R.C., et al., Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol*, 1989. 135(6): p. 1169-78.
3. Willemze, R., et al., Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. *Am J Pathol*, 1987. 126(2): p. 325-33.
4. Πάγκαλης Α. Γεράσιμος, Αιματολογία στην κλινική πράξη, Δερματικά λεμφώματα, κεφ.48, σελ. 753, 754.
5. Olsen, E., et al., 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 Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007. 110(6): p. 1713-22.

6. Kim, Y.H., et al., TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas.
7. Πάγκαλης Α. Γεράσιμος, Αιματολογία στην κλινική πράξη, Δερματικά λεμφώματα, κεφ.48, σελ. 755, 756,
8. Primary skin lymphomas Drs. Eugenia Piliotis, Kevin Imrie, Neil Shear, Scott Walsh & Matthew Cheung Updated May 2007.
9. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management, Ryan A. Wilcox, Am J Hematol. 2016 Jan; 91(1): 151–165.
10. Bahler DW, Hartung L, Hill S, Bowen GM, Vonderheid EC. CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sezary syndrome by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2008;74:156–162.
11. WHO – EORTC ταξινόμηση πρωτοπαθών δερματικών Τ και ΝΚ/Τ λεμφωμάτων.2016
12. Willemze, R., 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(1): p. 354-71
13. Wilson, L., et al., Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol, 2000. 43(1 Pt 1): p. 54-60.
14. Wilson, L., et al., Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol, 2000. (1 Pt 1): p. 54-60.
15. Ross, C., et al., Interferon treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Eur J Haematol, 1993. 16(2): p. 63-72.
16. Olsen, E.A. and P.A. Bunn, Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am, 1995. 9(5): p. 1089-107.
17. Richardson, S.K., et al., High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sézary syndrome. Clin Lymphoma Myeloma, 2006. 7(3): p. 226-32.
18. Asha LK, Thomas D, Binitha MP, Nandakumar G. Primary cutaneous multifocal CD30+ anaplastic large cell lymphoma. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72:376–8.
19. Pujol RM, Muret MP, Berga P, et al. Oral involvement in lymphomatoid papulosis. Report of two cases and review of the literature. Dermatology 2005; 210:53-7.

20. Meena M, Martin PA, Abouseif C, et al. Lymphomatoid papulosis type C of the eyelid in a young girl: a case report and review of literature. *Orbit* 2014; 33:395-8.
21. Kim YJ, Rho YK, Yoo KH, et al. Case of regional lymphomatoid papulosis confined to the periorbital areas. *J Dermatol* 2009; 36:163-5.
22. De-Misa RF, Garcia M, Drta S, et al. Solitary oral ulceration as the first appearance of lymphomatoid papulosis: a diagnostic challenge. *Clin Exp Dermatol* 2009; 35:165-8.
23. Kagaya M, Kondo S, Kamada A, et al. Localized lymphomatoid papulosis. *Dermatology* 2002; 204:72-4.
24. Scarisbrick JJ, Evans AV, Woolford AJ, et al. Regional lymphomatoid papulosis: a report of four cases. *Br J Dermatol* 1999; 141:1125-8.
25. Torrelo A, Colmenero I, Hernandez A, et al. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:762-4.
26. Pileri A, Bacci F, Neri I, et al. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis: an ongoing debate. *Dermatology* 2012; 225:131-4.
27. Willemze, R., 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(1): p. 354-71.
28. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing selfhealing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968; 97:23-30.
29. Willemze, R., et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005. 105(10): p. 3768-85.
30. Jaffe, E., et al., World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2001, Lyon: IARC Press.
31. Toro, J.R., et al., Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2003. 101(9): p. 3407-12.
32. Berti, E., et al., Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999. 155(2): p. 483-92.
33. Bekkenk, M.W., et al., Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*, 2003. 102(6): p. 2213-9.
34. Willemze, R., et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005. 105(10): p. 3768-85.



35. Primary skin lymphomas Drs. Eugenia Piliotis, Kevin Imrie, Neil Shear, Scott Walsh & Matthew Cheung Updated May 2007.
36. Blood. 2007 Jul 15;110(2):479-84. Epub 2007 Mar 5. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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). Kim YH1, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, Dummer R, Hoppe RT; ISCL and the EORTC.
37. Demierre, M.F., F.M. Foss, and H.K. Koh, Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T- cell Lymphoma (CTCL) Treatment Recommendations. Boston, Massachusetts, Oct. 1 and 2, 1994. J Am Acad Dermatol, 1997. 36(3 Pt 1): p. 460-6.
38. Diamandidou, E., P.R. Cohen, and R. Kurzrock, Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood, 1996. 88(7): p. 2385-409.
39. Jones, G.W., 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(3): p. 364-70.
40. Zackheim, H.S., et al., Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol, 1999. 40(3): p. 418-25.
41. Trautinger, F., et al., EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer, 2006. 42(8): p. 1014-30.
42. Zackheim, H.S., Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther, 2003. 16(4): p. 283-7.
43. Heald, P., et al., 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(5): p. 801-15.
44. Deeths, M.J., et al., Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol, 2005. 52(2): p. 275-80.
45. Haserick, J., J. Richardson, and D.J. Grant, Remission of lesions in mycosis fungoides following topical application of nitrogen mustard. Cleve Clin Q, 1959. 26: p. 144-147.
46. Kim, Y.H., Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. Dermatol Ther, 2003. 16(4): p. 288-98.
47. Zhang, C. and M. Duvic, Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. Dermatol Ther, 2003. 16(4): p. 322-30.

48. Duvic, M., et al., Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*, 2001. 19(9): p. 2456-71.
49. Trent, J.T., P. Romanelli, and F.A. Kerdel, Topical Targretin and intralesional interferon alfa for cutaneous lymphoma of the scalp. *Arch Dermatol*, 2002. 138(11): p. 1421-3.
50. Baron, E.D. and S.R. Stevens, Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*, 2003. 16(4): p. 303-10.
51. Stern, R.S., Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med*, 1990. 322(16): p. 1093-7.
52. Stern, R.S., K.T. Nichols, and L.H. Vakeva, Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*, 1997. 336(15): p. 1041-5.
53. Hoppe, R.T., Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*, 2003. 16(4): p. 347-54.
54. Zic, J.A., The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*, 2003. 16(4): p. 337-46.
55. Olsen, E.A., Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*, 2003. 16(4): p. 311-21.
56. Rupoli, S., et al., Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol*, 2005. 75(2): p. 136-45.
57. Kuzel, T.M., Systemic chemotherapy for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatol Ther*, 2003. 16(4): p. 355-61.
58. Kaye, F.J., et al., 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(26): p. 1784-90.
59. BAUMGARTHER C, BRUM DEL RE G, BUCHER V. Autologous bone marrow transplantation for advanced abdominal non-Hodgkin's lymphoma after in vitro anti 29/55 monoclonal antibody and complement. *Exp Hematol* 1983, 11(suppl 14):11
60. GOLDSTONE J, DONES CD. Autologous bone marrow transplantation for lymphoma in Europe. *Exp Hematol* 1985, 1(suppl 17):20-21.

61. Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών στα κακοήγη αιματολογικά νοσήματα, Ιατρική 53 σελ. 518
62. Kennedy, G.A., et al., Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol*, 2003. 71(4): p. 250-6.
63. Lundin, J., et al., Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*, 2003. 101(11): p. 4267-72.
64. Bernengo, M.G., et al., Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*, 2007. 92(6): p. 784-94.
65. Dr. Martine Bagot, Department of Dermatology, University Paris 7, New Targeted Treatments for Cutaneous T-cell Lymphomas, *Indian J Dermatol*. 2017 Mar-Apr; 62(2): 142–145.
66. Masson A, Guitera P, Brice P, Moulonguet I, Mouly F, Bouaziz JD, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2014;170:720–4.
67. Zinzani, P.L., et al., Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(27): p. 4293-7.
68. Duvic, M., et al., A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2006. 55(5): p. 807-13.
69. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: A multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*. 2015;33:3750–8. [PMC free article] [PubMed].
70. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125:1236–43. [PMC free article] [PubMed]
71. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2190–6. [PubMed]
72. Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:1591–8.

73. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;125:1883–9.
74. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, et al. 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;32:1157–63.
75. Honda T, Hishizawa M, Kataoka TR, Ohmori K, Takaori-Kondo A, Miyachi Y, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with mogamulizumab-induced deficiency of regulatory T cells in an adult T-cell leukaemia patient. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:606–7.
76. Ni X, Jorgensen JL, Goswami M, Challagundla P, Decker WK, Kim YH, et al. Reduction of regulatory T cells by mogamulizumab, a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with aggressive/refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Clin Cancer Res*. 2015;21:274–85.
77. Bagot M, Moretta A, Sivori S, Biassoni R, Cantoni C, Bottino C, et al. CD4(+) cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood*. 2001;97:1388–91.
78. Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Martin-Garcia N, Boumsell L, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sézary syndrome lymphocytes. *J Pathol*. 2003;199:77–83.
79. Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: Relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2004;122:820–3.
80. Bahler DW, Hartung L, Hill S, Bowen GM, Vonderheid EC. CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sézary syndrome by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008;74:156–62.
81. Ortonne N, Le Gouvello S, Tabak R, Marie-Cardine A, Setiao J, Berrehar F, et al. CD158k/KIR3DL2 and NKp46 are frequently expressed in transformed mycosis fungoides. *Exp Dermatol*. 2012;21:461–3.]
82. Moins-Teisserenc H, Daubord M, Clave E, Douay C, Félix J, Marie-Cardine A, et al. CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sézary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells. *J Invest Dermatol*. 2015;135:247–57.

83. Marie-Cardine A, Viaud N, Thonnart N, Joly R, Chanteux S, Gauthier L, et al. IPH4102, a humanized KIR3DL2 antibody with potent activity against cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res.* 2014;74:6060–70. [PubMed]
84. Kim, Y.H., et al., 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(2): p. 479-84.
85. Total skin electron beam (TSEB) therapy in pediatric patients: A review of the literature, *Małgorzata. Skórska*, 2014 Mar; 19(2): 109–113
86. Piotrowski T., Malicki J. The rotary dual technique for total skin irradiation in the treatment of mycosis fungoides – a description of the applied method. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2006;11(1):29–37.
87. Piotrowski T., Fundowicz D., Pawlaczyk M., Malicki J. Thermoluminescent dosimetry in rotary-dual technique of the total skin electron irradiation. *Neoplasma.* 2003;50(2):41–46. [PubMed]
88. Jones G.W., Rosenthal D., Wilson L.D. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome) *Cancer.* 1999;85(9):1985–1995. [PubMed]
89. Jones G., Wilson L.D., Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2003;17:1421–1434. [PubMed]
90. Funk A., Hensley F., Krempien R., Neuhof D., Van Kampen M., Treiber M. Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol.* 2008;18(3):308–312. [PubMed]
91. Nisce L.Z., Safai B., Poussin-Rosillo H. Once weekly total and subtotal skin electron beam therapy for Kaposi's sarcoma. *Cancer.* 1981;47:640–644. [PubMed]
92. Batycka-Baran A., Reich A., Jankowska-Konsur A., Maj J. Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego. *Post Dermatol Alergol.* 2009;1:41–55.
93. Grzanka A., Placek W. Współczesna diagnostyka skórnych chłoniaków T-komórkowych. *Post Dermatol Alergol.* 2004;5:220–225.
94. Karzmark C.J. Large-field superficial electron therapy with linear accelerators. *Br J Radiol.* 1964;37:302–305. [PubMed]

95. Podgorsak E.B., Pla C., Pla M., Lefebvre P.Y., Heese R. Physical aspects of a rotational total skin electron irradiation. *Med Phys.* 1983;10:159–168. [PubMed]
96. Karzmark C.J., Anderson J., Fessenden P., Svensson G., Buffa A., Khan F.M., Wright K.A. Report of Task Group 30; 1987. Total skin electron therapy: technique and dosimetry.
97. Wu J.M., Leung S.W., Wang C.J., Chui C.S. Lying-on position of total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:521–528. [PubMed]
98. Wu J.M., Yeh S.A., Hsiao K.Y., Chao M.M., Hargrove I. A conceptual design of rotating board technique for delivering total skin electron therapy. *Med Phys.* 2010;37:1449–1458. [PubMed]
99. Diamantopoulos S., Platoni K., Dilvoi M. Clinical implementation of total skin electron beam (TSEB) therapy: a review of the relevant literature. *Phys Med.* 2011;27:62–68. [PubMed]
100. Piotrowski T., Milecki P., Skórska M., Fundowicz D. Total skin electron irradiation techniques a review. *Post Dermatol Alergol.* 2013;1:50–55. [PMC free article] [PubMed]
101. Ravi, A., L.Z. Nisce, and D. Nori, Total skin electron beam therapy in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol*, 2001. 19(3): p. 354-6.
102. Karzmark, C.J., AAPM Report No.23, Total Skin Electron therapy: Technique and Dosimetry, Report of Group 30 Radiation therapy Committee AAPM. 1987
103. Lo, T.C., F.A. Salzman, and K.A. Wright, Dose considerations in total skin electron irradiation for mycosis fungoides. *AJR Am J Roentgenol*, 1979. 132(2): p. 261-3.
104. Rosenblatt, E., et al., Total skin electron irradiation in mycosis fungoides dose and fractionation considerations. *Leuk Lymphoma*, 1998. 30(1-2): p. 143-51.
105. Reavely, M.M. and L.D. Wilson, Total skin electron beam therapy and cutaneous T-cell lymphoma: a clinical guide for patients and staff. *Dermatol Nurs*, 2004. 16(1): p. 36, 39, 57.
106. Piermattei, A., et al., Electron beam dosimetry of Total Skin Electron Therapy (TSET). *Radiol Med*, 2004. 108(5-6): p. 549-59.
107. R. Ravichandran, K.K., S. S. Sivakumar, C. A. Davis, B. K. Mohanti, Clinical electron beam configuration and physical parameters for total skin electron treatment (TSET). *Journal of Medical Physics*, 2005. 30(2).
108. Ravichandran, M.R.a.R., Measurement of physical parameters for total skin electron therapy with a medical accelerator. *Journal of Medical Physics*, 1999. 24(1).

109. Jones, G.W., D. Rosenthal, and L.D. Wilson, Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Cancer*, 1999. 85(9): p. 1985-95.
110. Floyd, S.R., et al., Plasma cell problems: Case 1. Disseminated cutaneous plasmacytomas treated with total skin electron radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2005. 23(13): p. 3138-40.
111. Funk, A., et al., Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Dermatol*, 2008. 18(3): p. 308-12.
112. Fuks, Z. and M.A. Bagshaw, Total-skin electron treatment of mycosis fungoides. *Radiology*, 1971. 100(1): p. 145-50.
113. Hamminga, B., E.M. Noordijk, and W.A. van Vloten, Treatment of mycosis fungoides: totalskin electron-beam irradiation vs topical mechlorethamine therapy. *Arch Dermatol*, 1982. 118(3): p. 150-3.
114. Halberg, F.E., et al., Combined total body X-ray irradiation and total skin electron beam radiotherapy with an improved technique for mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(2): p. 427-32.
115. Herbst, M. and R. Muller, [Total skin electron therapy of mycosis fungoides and the Sezary syndrome]. *Hautarzt*, 1984. 35(1): p. 16-21.
116. Hoppe, R.T., Total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Front Radiat Ther Oncol*, 1991. 25: p. 80-9; discussion 132-3.
117. Introcaso, C.E., et al., Total skin electron beam therapy may be associated with improvement of peripheral blood disease in Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2008. 58(4): p. 592-5.
118. Jereb, B., et al., Role of total skin electron-beam therapy in non-Hodgkin's lymphoma of the skin in children: report of six cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1984. 6(2): p. 205-7.
119. Jones, G., L.D. Wilson, and L. Fox-Goguen, Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(6): p. 1421-34.
120. Jones, G.W., 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(3): p. 364-70.
121. Jones, G.W., et al., Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35 GY. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28(4): p. 839-45.

122. Jones, G.W. and L.D. Wilson, Mycosis fungoides and total skin electron beam radiation. *Blood*, 1997. 89(8): p. 3062-4.
123. Kuten, A., et al., Total skin electron irradiation: efficacy in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma*, 1993. 10(4-5): p. 281-5.
124. Kuten, A., et al., Total-skin electron irradiation for cutaneous T-cell lymphoma: the Northern Israel Oncology Center experience. *Strahlenther Onkol*, 1991. 167(7): p. 392-6.
125. Leung, S.W., H.C. Hsu, and P.H. Huang, Total skin electron beam irradiation in scleromyxoedema. *Br J Radiol*, 1998. 71(841): p. 84-6.
126. Licata, A.G., et al., Malignant melanoma and other second cutaneous malignancies in cutaneous T-cell lymphoma. The influence of additional therapy after total skin electron beam radiation. *Arch Dermatol*, 1995. 131(4): p. 432-5.
127. Maingon, P., et al., Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother Oncol*, 2000. 54(1): p. 73-8.
128. Malhomme de la Roche, H., et al., Indeterminate cell histiocytosis responding to total skin electron beam therapy. *Br J Dermatol*, 2008. 158(4): p. 838-40.
129. Margaretic, D., et al., Total skin electron treatment of extensive cutaneous lesions in Kaposi sarcoma. *Croat Med J*, 2002. 43(3): p. 342-5.
130. Meyler, T.S., A.L. Blumberg, and P. Purser, Total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Cancer*, 1978. 42(3): p. 1171-6.
131. Micaily, B., et al., Total skin electron beam and total nodal irradiation of cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. 20(4): p. 809-13.
132. Monahan, T.P. and A.A. Petropolis, Treatment of telangiectasia macularis eruptiva perstans with total skin electron beam radiation. *Cutis*, 2003. 71(5): p. 357-9.
133. Price, N.M., Radiation dermatitis following electron beam therapy. An evaluation of patients ten years after total skin irradiation for mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1978. 114(1): p. 63-6.
134. Quiros, P.A., 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 (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 38(5): p. 1027-35.
135. Rampino, M., et al., Scleromyxedema: treatment of widespread cutaneous involvement by total skin electron-beam therapy. *Int J Dermatol*, 2007. 46(8): p. 864-7.



136. Rampino, M., et al., Total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. Our experience from 1985 to 1999. *Radiol Med*, 2002. 103(1-2): p. 108-14.
137. Rath, G.K., et al., Total skin electron irradiation for mycosis fungoides: report of two cases and review of literature. *Indian J Cancer*, 1986. 23(3): p. 146-50.
138. Reddy, S., et al., Total skin electron beam radiation therapy for mycosis fungoides. *Am J Clin Oncol*, 1992. 15(2): p. 119-24.
139. Stallmeister, T., et al., Longterm remission of tumor-stage mycosis fungoides following totalskin electron-beam radiotherapy. *Eur J Dermatol*, 1998. 8(4): p. 240-2.
140. Strohl, R.A., The role of total skin electron beam radiation therapy in the management of mycosis fungoides. *Dermatol Nurs*, 1994. 6(3): p. 191-4, 196, 220.
141. Van Vloten, W.A., H. de Vroome, and E.M. Noordijk, Total skin electron beam irradiation for cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Br J Dermatol*, 1985. 112(6): p. 697-702.
142. Van Vloten, W.A., J. Vermeij, and H. de Vroome, Total skin electron irradiation in mycosis fungoides. *Dermatologica*, 1977. 155(1): p. 28-35.
143. Vonderheid, E.C., et al., A 10-year experience with topical mechlorethamine for mycosis fungoides: comparison with patients treated by total-skin electron-beam radiation therapy. *Cancer Treat Rep*, 1979. 63(4): p. 681-9.
144. Wilson, L.D., Delivery and sequelae of total skin electron beam therapy. *Arch Dermatol*, 2003. 139(6): p. 812-3.
145. Wilson, L.D., et al., Impact of non-CTCL dermatologic diagnoses and adjuvant therapies on cutaneous T-cell lymphoma patients treated with total skin electron beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28(4): p. 829-37.
146. Wilson, L.D., et al., Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2000. 43(1 Pt 1): p. 54-60.
147. Wilson, L.D., et al., Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 32(4): p. 987-95.
148. Wilson, L.D., et al., Additional courses of total skin electron beam therapy in the treatment of patients with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 35(1): p. 69-73.

149. Podgorsak, E.B., Review of Radiaton Oncology Physics: A Handbook for teachers and Students, ed. I.A.E. Agency. 2003, Vienna, Austria.
150. Peters, V.G., Use of an electron reflector to improve dose uniformity at the vertex during total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46(4): p. 1065-9.
151. Peters, V.G. and S.M. Jaywant, Implementation of total skin electron therapy using an optional high dose rate mode on a conventional linear accelerator. *Med Dosim*, 1995. 20(2): p. 99104.
152. el-Khatib, E., et al., Variation of electron beam uniformity with beam angulation and scatterer position for total skin irradiation with the Stanford technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 33(2): p. 469-74.
153. Total Skin Electron Beam Treatment Patient Leaflet C.C.f.O.-N.F. Trust, Editor. 2008
154. Van Der Merwe, D.G., Total skin electron therapy: a technique which can be implemented on a conventional electron linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 27(2): p. 391-6.
155. Podgorsak, E.B., et al., Physical aspects of a rotational total skin electron irradiation. *Med Phys*, 1983. 10(2): p. 159-68.
156. Kumar, P.P., R.R. Good, and E.O. Jones, Dosimetry of rotational versus multifield total-skin electron-beam therapy [TSEBT] techniques. *Radiat Med*, 1987. 5(2): p. 51-4.
157. Kumar, P.P., R.R. Good, and E.O. Jones, Rotational total skin electron beam therapy. *Strahlenther Onkol*, 1988. 164(2): p. 73-8.
158. Kumar, P.P., et al., Dual-field rotational (DFR) technique for total-skin electron-beam therapy (TSEBT). *Am J Clin Oncol*, 1987. 10(4): p. 344-54.
159. Kumar, P.P. and I.S. Patel, Comparison of dose distribution with different techniques of total skin electron beam therapy. *Clin Radiol*, 1982. 33(5): p. 495-7.
160. Gerbi, B.J., et al., Total skin electron arc irradiation using a reclined patient position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(2): p. 397-404.
161. Wu, J.M., et al., Lying-on position of total skin electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 521-8.
162. Ulutin, H.C., C. Beyan, and Y. Pak, Total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: Turkish experience with translational technique. *Haematologia (Budap)*, 2002. 32(4): p. 397-403.

163. Anacak, Y., et al., Total skin electron irradiation in mycosis fungoides: comparison between a modified Christie Hospital translational technique and the Stanford technique. *Leuk Lymphoma*, 2002. 43(11): p. 2093-7.
164. 2893, The Value of Credentialing J. Leif, J. Roll, D. Followill, G. Ibbott M.D. Anderson Cancer Center, Houston TX.
165. The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group, Stephen Morris, MBBS, MRCP, FRCR, , Julia Scarisbrick, MBChB, FRCP, MD, John Frew, MBChB, MRCP, FRCR, Clive Irwin, Robert Grieve, FRCP, FRCR, Caroline Humber, MRCP, FRCR, Aleksandra Kuciejewska, MRCP, Sally Bayne, DCR (T), Sophie Weatherhead, MBBS, BSc, MRCP, PhD, Fiona Child, MD, MRCP, Mary Wain, MD, MRCP, Sean Whittaker, MD, FRCP.
166. Total Skin Electron Beam for Primary Cutaneous T-cell Lymphoma.(This study was presented in part at the 57th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, San Antonio, TX, Oct 18-21, 2015).Khaled Elsayad, Jan Kriz, MD, Christos Moustakis, PhD, Sergiu Scobioala, MD, Gabriele Reinartz, MD, Uwe Haverkamp, PhD, Normann Willich, MD, PhD, Carsten Weishaupt, MD, Rudolf Stadler, MD, PhD, Cord Sunderkötter, MD, Ph, Hans Theodor Eich, MD, PhDCorrespondence information about the author MD, PhD Hans Theodor Eich.
167. The radiation therapy of early stage cutaneous T-cell lymphoma  
IBizhanMicailyM.D.1CharlesMoserPh.D., M.S.W.1Eric  
CVonderheidM.D.2ChristopherKoprowskiM.D., M.B.A.1DavidLightfootM.A.1ArnoldMarkoeM.D.,  
Sc.D.1LutherBradyM.D.1
168. London Cancer-Guidelines for Cutaneous Lymphoma and Referral to Cutaneous Lymphoma Supranetwork, January 2014, Review January 2015