

Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T

R. Tomšič, T. Južnič Šetina, M. Mencinger in B. Zagoričnik Opara

Uvod

Primarni kožni limfomi (PKL) vznikajo v koži in so ob diagnozi omejeni na kožo. Po nekaterih podatkih so drugi najpogostejši ektranodalni limfomi. Tako kot limfomi nasploh (nodalni, drugi ektranodalni) nastanejo po neoplastični preobrazbi ene izmed limfoidnih celic B, T ali NK (celic naravnih ubijalk) in ekspanziji neoplastičnega klona (monoklonske bolezni). Biološko in klinično so heterogena skupina bolezni. Primarni kožni limfomi T (PKLT) predstavljajo 70 do 80 % vseh PKL. Njihova klinična slika, potek in prognoza se razlikujejo od nodalnih limfomov T s podobno celično sestavo, ki se lahko sekundarno širijo v kožo. Zato je tudi zdravljenje drugačno. Etiologija bolezni ni znana. Kot možen vzrok so med drugim proučevali kronično stimulacijo z antigeni kot posledico izpostavljanja različnim kemikalijam, bakterijskim in virusnim okužbam, kajenju in sončenju, vendar povezava med njimi in limfomi ni bila potrjena (1, 2, 3).

Po podatkih iz literature je incidenca 0,3 do 0,6 na 100.000 prebivalcev. Nekoliko pogosteje obolevajo moški. V Sloveniji po podatkih Registra raka za Slovenijo v povprečju zbolijo 4 do 5 bolnikov na leto. Predvidevamo, da je bolnikov več, vendar vsi niso prijavljeni v register. Bolezen pogosto več let poteka v neznačilni klinični sliki in se diagnoza šele pozneje potrdi. Ker gre kljub počasnemu napredovanju za maligno bolezen, je prijavljanje Registru raka potrebno. Le s pregledom vseh bolnikov bomo imeli možnost ovrednotiti rezultate svojega dela.

Bolnike z začetno, stabilno in počasi napredujočo obliko bolezni vodijo dermatologi, le tisti z agresivnejšo ali napredovalo obliko so napoteni na Onkološki inštitut (OI). Med letoma 1995 in 2006 smo na OI obravnavali 54 bolnikov s PKLT, od tega 23 s fungoidno mikozo (4). Pri obravnavi in zdravljenju bolnikov z agresivno in razširjeno obliko bolezni je pomemben multidisciplinarni pristop, pri zdravljenju sodelujemo specialisti dermatologi in onkologi. V ta namen na OI potekajo redni mesečni konziliji za kožne limfome.

Za potrditev diagnoze je potrebna biopsija kože s histološkim in imunohistološkim pregledom ter po potrebi molekularnobiološke preiskave s polimerazno verižno reakcijo (PCR). Opredelitev tipa limfoma sloni na merilih in teoretičnih predpostavkah Klasifikacije novotvorb limfatičnega tkiva Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki je bila objavljena leta 2008 (3, 5) (tabela 1) (več Jančar, str. 11).

Kar 95 % vseh PKL obsegajo fungoidna mikoza (FM) in Sezaryjev sindrom (SS) ter primarni kožni anaplastični velikocelični limfom (AVCL) in limfoidna papuloza (LP). Druge oblike, razen Sezaryjevega sindroma, ki ima agresivnejši potek, spadajo med indolentne limfome.

Fungoidna mikoza
Variante:
folikulotropna
pagetoidna retikuloza
»granulomatous slack skin«
Sezaryjev sindrom
Levkemija T odraslih/limfom T odraslih (za HTLV-1 pozitivni)
Primarne kožne za CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
limfomatoidna papuloza
Podkožni, panikulitisu podobni limfom T
Ektranodalni limfom NK/T, nazalni
Primarni kožni periferni limfomi T, redki tipi
primarni kožni gama/delta limfom T
primarni kožni za CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični limfom T
primarni kožni za CD4+ pozitivni limfom T, malih/srednje velikih celic
Primarni kožni periferni limfom T, brez drugih oznak (BDO)
Novotvorba blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic

Tabela 1. Primarni kožni zreli (periferni) limfomi T.

Preiskave za določitev stadija bolezni

Za oceno razširjenosti limfoma so potrebne naslednje preiskave (1, 6, 7):

- natančna anamneza in klinični pregled
 - krvne preiskave
 - hemogram z diferencialno belo krvno sliko
 - hitrost sedimentacije eritrocitov
 - biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza – LDH idr.)
 - molekularnobiološke preiskave periferne krvi
 - slikovne preiskave
 - rentgenogram prsnih organov v 2 projekcijah* (po mednarodnih standardih je obvezna računalniškotomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v razmikih po 1 cm)
 - ultrazvočna preiskava trebuha (po mednarodnih standardih je obvezna računalniškotomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v razmikih po 1 cm)
 - po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk
 - biopsija sumljivo povečanih bezgavk
 - biopsija kostnega mozga (ni potrebna pri LP in začetnih stadijih FM)
- * Pri LP in FM stadij I in IIA je RTG pc dovolj.

Na podlagi ob diagnozi opravljenih preiskav določimo stadij bolezni (tabela 2 in 3, slike 1–3), ki ga pozneje ne spreminjamo.

Določitev stadija igra pomembno vlogo pri prognozi (ob stadiju še tip limfoma, starost, vrednost LDH idr.) in pri zdravljenju.

• T (koža)
○ T1 makule, papule in plaki (< 10 % površine kože)
○ T2 generalizirane makule, papule in plaki
○ T3 tumorji
○ T4 eritrodermija
• N (bezgavke)
○ N0 bezgavke niso povečane
○ N1 klinično povečane bezgavke, histološko reaktivne
○ N2 klinično niso tipljive, so pa histološko patološke
○ N3 klinično povečane in histološko patološke
• M (notranji organi)
○ M0 ni prizadetosti notranjih organov
○ M1 prizadetost notranjih organov
• B (kri)
○ B0 atipične celice v krvi niso prisotne (< 5 %)
○ B1 več kot 5 % atipičnih celic

Tabela 2. TNM- in B-klasifikacija pri bolnikih s FM in SS.

Stadij	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1

Deskriptor B ne vpliva na določitev stadija.

Tabela 3. Določitev stadija pri bolnikih z MF in SS.

in na notranji strani okončin. Za infiltrativni stadij so značilni rdeče rjavi in luščiči se plaki. V tumorskem stadiju se poleg ekcematoidnih in infiltrativnih sprememb pojavijo tudi tumorji, ki pogosto ulcerirajo. Tumorji se lahko pojavijo na mestu predhodnih ekcematoidnih in infiltrativnih sprememb ali pa nastanejo na neprizadeti koži. FM pa se lahko začne kar s tumorskim stadijem (mycosis fungoides d'emplée). Eritrodermija se redko razvije. Prehod v tumorski stadij za bolnika pomeni bistveno slabšo prognozo. V vseh stadijih bolezni lahko nastanejo tudi spremembe na sluznici. Pozneje so lahko prizadete še bezgavke in notranji organi (jetra, vranica) (8).

FM kaže zelo pestro klinično sliko, zato so opisane številne klinične in/ali histopatološke oblike bolezni. Nekatere so zelo redke in opisane le pri posameznih bolnikih, spet druge so si-



Slika 1. Bolnik s stadijem IB – makule in nežni plaki.



Slika 2. Bolnica s stadijem III – eritrodermija.



Slika 3. Bolnik s stadijem IIB – tumorji na podlahti.

cer pogostejše, vendar je postavitve diagnoze lahko težavna. Klinično patološke variante FM so predvsem maloploskovna oblika parapsorizaze, folikulotropna, siringotropna, granulomatozna, lokalizirana pagetoidna retikuloza, eritrodermična, poikilodermična, hipo- in hiperpigmentirana, bulozna varianta (9).

FM se ne pojavlja le pri odraslih, ampak je tudi najpogostejši kožni limfom pri otrocih in mladostnikih. Pri njih se najpogostejše pojavlja v hipopigmentirani obliki, predvsem pri otrocih s temnejšo poltjo, lokalizirani pagetoidni retikulozi ali v obliki folikularne mucinoze (9).

Pri FM v stadiju IA ugotavljamo napredovanje bolezni v 10 do 16 % v 10 do 20 letih (5-letno preživetje blizu 100 %). Pri nekaterih bolnikih, pri katerih bolezen postopno, a dokaj hitro napreduje, je zdravljenje težavno, zlasti če z vsakim zdravljenjem dosežemo le kratkotrajno izboljšanje. Prognoza teh bolnikov, pa tudi tistih z višjimi stadiji, je bistveno slabša (npr. pri obolenju v fazi tumorjev je srednje preživetje 25 mesecev, 5-letno preživetje pa 40- do 65-odstotno).

Tudi AVCL brez povečanih bezgavk ima ugodno prognozo z 90- do 96-odstotnim 5-letnim preživetjem.

Pri LP gre za benigno obolenje, za katero so značilne sponzane remisije, v 10 do 20 % primerov pa se lahko po daljšem obdobju razvije maligni limfom. Prognoza je odlična – 5-letno preživetje je kar 100-odstotno.

SS ima navadno agresiven potek, 5-letno preživetje pa je med 15 in 40 % (mediana 2 do 4 leta).

Zdravljenje

Zdravljenje primarnih kožnih limfomov T je odvisno predvsem od vrste limfoma in razširjenosti bolezni, torej od stadija.

V literaturi še ni povsem poenotenih smernic. Večinoma gre za kronično neozdravljivo bolezen, z izrazito heterogeno klinično sliko, za katero še vedno nimamo zdravila oz. metode zdravljenja, s katero bi dosegli ozdravitev. Pristop je mnogokrat individualen, najpogostejše v skladu s priporočili EORTC za zdravljenje MF/SS (tabela 4).

Stadij	Zdravila prve izbire	Zdravila druge izbire
IA	PUVA	beksaroten
IB	UVB	IFN alfa
IIA	lokalni kortikosteroidi lokalna radioterapija obsevanje vse kože z elektroni lokalno mekloretamin lokalno karmustin	IFN alfa + retinoidi IFN alfa + PUVA retinoidi + PUVA beksaroten + PUVA majhen odmerek metotreksata
IIB	PUVA + IFN-alfa obsevanje vse kože z elektroni/ lokalna radioterapija retinoidi + IFN alfa PUVA + retinoidi	beksaroten kemoterapija denilevkin diftitoks
III	PUVA + IFN alfa IFN alfa metotreksat obsevanje vse kože z elektroni/ lokalna radioterapija mekloretamin ali karmustin ekstrakorporealna fotofereza PUVA + retinoidi	beksaroten kemoterapija
IV	kemoterapija obsevanje vse kože z elektroni in/ali lokalna radioterapija beksaroten denilevkin diftitoks IFN alfa alemtuzumab majhen odmerek metotreksata	
SS	Ekstrakorporealna fotofereza IFN alfa denilevkin diftitoks klorambucil in prednizon	beksaroten kemoterapija alemtuzumab metotreksat

Tabela 4. Priporočila za zdravljenje limfomov kože T glede na stadij bolezni.

Pri odločitvi igrajo pomembno vlogo tudi bolnikove želje, presoja oz. ocena možnih neželenih učinkov, izkušnje in ne nazadnje tudi možnosti posamezne ustanove.

S priporočenimi načini zdravljenja dosežemo dolgotrajnejše izboljšanje, na preživetje pa nimamo večjega vpliva (1, 7, 10). Začetne stadije zdravimo lokalno, tj. z aplikacijo zdravila na kožo, razširjene oz. refraktarne oblike pa sistemsko ali s kombinacijo obeh načinov.

Lokalno zdravljenje

- **Kortikosteroidi** so učinkoviti predvsem pri omejenih in površinskih lezijah, s katerimi dosežemo do 90 % remisij, ki lahko trajajo različno dolgo.
- **Fototerapija UVB in PUVA** je obsevanje z UV-žarki. Pri zgodnjih oblikah uporabljamo UVB, pri napredovalih pa PUVA (8-metoksipsoralen + obsevanje z UVA-žarki). Foto(kemo)terapijo lahko izvajamo samo ali v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja (več Zagoričnik, str. 20).
- **Retinoid** je lokalni 1-odstotni beksaroten gel, ki ga je ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) odobrila za

zdravljenje prvega stadija FM in za bolnike, ki se na druga lokalna zdravila ne odzivajo ali jih ne prenašajo.

- **Radioterapija** se uporablja, ker so limfomi radiosenzibilni, zato je obsevanje z ionizirajočimi žarki učinkovito. Pri solitarnih ali omejenih oblikah navadno obsevamo spremembe z RTG-žarki (energija 80 do 150 kV), večje tumorje pa z elektroni. Energija je odvisna od velikosti in debeline tumorja. Predpisani odmerek je praviloma 30 do 36 Gy, dnevna frakcija pa 2 Gy. S tem v več kot 85 % dosežemo dober popoln odgovor in dolgotrajno remisijo. Večje plake ali tumorje lahko uspešno zdravimo z 2 ali 3 frakcijami po 4 Gy in v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem (11, 12).
- **Lokalno zdravljenje s citostatiki** – v literaturi sta navedena nitrogen mustard (Mustargen, meklorektamin) in karmustin (BCNU) – je primerno za površinske lezije. Na OI smo do nedavnega uporabljali alkilirajoči agens Mustargen, potem pa je bil izločen zaradi kancerogenosti. Nadomestili smo ga s karmustininom – tj. nitrozourea alkilirajoči agens, ki prek alkilacije ovira sintezo DNK. Mazilo BCNU – 10 mg enkrat na dan – bolniki uporabljajo od 7 do 14 tednov (največ 17 tednov). Če so zajete večje površine, so priporočene kontrole krvne slike. Neželeni učinki so eritem, občutljivost kože, teleangiektazije, alergične reakcije, lahko blaga levkopenija. Zackheim s sodelavci opisuje 86 % popolnih remisij pri stadiju T1, 48 % pri T2 in 21 % pri T4. Remisija je bila daljša pri začetnih stadijih, po 5 letih pa je bilo v remisiji samo še 18 % bolnikov (13).

Sistemsko zdravljenje

Za sistemsko zdravljenje se odločimo pri bolnikih z napredovalim stadijem PKLT in pri bolnikih z zgodnjim stadijem PKLT, pri katerih bolezen poteka agresivno, se ponavlja oz. je refraktarna na lokalno zdravljenje. Ločimo več vrst sistemskega zdravljenja:

- s sistemskimi retinoidi/reksinoidi (več Godič, str. 19),
- z biološkimi zdravili, npr. z interferonom alfa (več Dolenc, str. 17, denilevkinom difitoksom, alemtuzumabam,
- z novimi zdravili, npr. z inhibitorji histonske deacetilaze, proteasomskim inhibitorjem bortezomib,
- s sistemsko kemoterapijo v obliki monokemoterapije ali polikemoterapije,
- z avtologno in alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic,
- z ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) (več Zagoričnik, str. 20),
- z obsevanjem vse kože z elektroni.

Pri odpovedi lokalnega zdravljenja imajo t. i. biološka zdravila, kot so interferon, denilevkin difitoks in vorinostat, prednost pred klasičnimi citostatiki. Pogosto jih lahko kombiniramo še z ECP in obsevanjem z ionizirajočimi žarki. Kemoterapijo s kombinacijo citostatikov prihranimo za bolnike, ki ne odgovorijo na biološka zdravila in citostatike v monoterapiji, ter za bolnike z agresivnim potekom bolezni in ekstrakutano boleznijo.

Pri bolnikih z refraktarno boleznijo in številnimi ponovitvami se lahko odločimo za kombinacijo različnih bioloških zdravil ali kombinacijo kemoterapije z biološkimi zdravili z lokalnim zdravljenjem ali brez njega. Izbira sistemskega zdravljenja je odvisna od bolnikovega splošnega stanja, poteka bolezni, stadija bolezni in neželenih učinkov (14-16).

- **Denilevkin difitoks (Ontak)** je fuzijski protein med interlevkinom 2 (IL-2) in toksinom difterije, ki se veže na

receptor IL-2 (CD25), ki ga izražajo maligne celice T in B. Je tarčno zdravilo, registrirano za zdravljenje relapsov in refraktarnih, za CD25 pozitivnih PKLT. V multicentrični raziskavi faze III z denilevkinom difitoksom, v katero so bili vključeni že zdravljeni bolniki s ponovitvami PKLT, je bil odgovor na zdravljenje 30-odstoten, s srednjim trajanjem 6,9 meseca. Denilevkin difitoks povzroča resne neželene učinke, med katerimi so najpogostejše alergične reakcije, gripi podobni simptomi in t. i. sindrom *vascular leak*. Uspešno se kombinira z beksarotonom (17).

- **Alemtuzumab** je humanizirano antimonoklonalno protiteleso CD52, ki je pokazalo učinkovitost pri bolnikih s FM. Žal so bili večinoma pred uvedbo tega zdravila že obsežno zdravljeni, tako da so bili odgovori na zdravljenje kratki. Zdravljenje povzroča hudo imunosupresijo z resnimi, celo smrtnimi infekcijskimi zapleti, kot so infekcija CMV, glivične seapse, generalizirana herpetična infekcija.
- **Inhibitorji histonskih deacetilaz (Vorinostat)** so novejša skupina zdravil, ki zavirajo delovanje beljakovin, imenovanih histonske deacetilaze. Te beljakovine so vključene v proces aktiviranja in deaktiviranja genov v celicah, kar prek ekspresije tumorskih supresorskih genov oz. drugih regulatornih genov povzroči apoptozo tumorske celice. V dveh raziskavah faze II se je Vorinostat izkazal za varno in učinkovito zdravilo z odgovorom na zdravljenje pri 24 do 30 % bolnikov z napredovalimi refraktarnimi PKLT. FDA ga je leta 2006 registrirala za zdravljenje ponovitev in refraktarnih PKLT. Glavni neželeni učinki so driska, utrujenost, slabost, sprememba okusa in trombocitopenija (15).
- **Bortezomib (Velcade)** je prvo zdravilo iz razreda proteasomskih zaviralcev, ki prek zavore ključnega encimskega kompleksa (proteasoma) povzroči uničenje tumorske celice. Registriran je za zdravljenje multiplegla mieloma in limfoma plaščnih celic. V raziskavi faze II je pokazal učinkovitost tudi pri bolnikih z refraktarnimi PKLT, kjer je 67 % (8/12) bolnikov odgovorilo na zdravljenje. Bolniki ga dobro prenašajo, od neželenih učinkov sta najpogostejša periferna nevropatija in mielosupresija.
- **Klasična sistemsko kemoterapija v monoterapiji** ali kombinaciji z več citostatiki je indicirana pri bolnikih z napredovalimi PKLT. Lahko jo kombiniramo z biološkimi zdravili oz. lokalnim zdravljenjem. S kemoterapijo dosežemo velik odstotek remisij, vendar je učinek navadno kratkotrajen. Od citostatikov uporabljamo alkilirajoče agense, antracikline, purinske analoge in etopozid. Za zdaj se ni izkazalo, da bi imela kombinacija citostatikov prednost pred citostatiki v monoterapiji. Podatki o njihovi učinkovitosti so historični, klinične raziskave, ki bi primerjale posamezne citostatike med sabo, pa niso bile narejene. Že vrsto let uporabljamo zdravljenje z majhnimi odmerki metotreksata (5–50 mg/teden), s katerim je opisano okrog 30 do 50 % odgovorov. Pegiliran liposomalni doksorubicin ima v odmerkih 20 do 30 mg/m² ugoden toksičen profil s 55 do 80 % odgovorov na zdravljenje pri bolnikih z refraktarnimi PKLT. V monoterapiji je učinkovit tudi gemcitabin, predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo in agresivnejšim potekom, opisanih pa je 70 do 75 % odgovorov na zdravljenje. Neželeni učinki v smislu mielotoksičnosti so bili blagi.
- Bolniki z agresivnejšim potekom bolezni, s prizadetimi notranjimi organi in številnimi ponovitvami potrebujejo **kemoterapijo s kombinacijo citostatikov**. Upabljajo se različne sheme, najpogosteje COP, CHOP, EPOCH, CAVE. S polikemoterapijo dosežemo hitrejšo remisijo bolezni,

vendar še ni dokazov, da bi imelo zgodnje agresivno zdravljenje z več citostatiki prednost v preživetju pred manj agresivnim zdravljenjem.

- Izkušnje z avtologo in alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic pri bolnikih s PKLT so skromne. Avtologna presaditev daje možnost odgovorov na zdravljenje, vendar so kratkotrajni, tako da slej ko prej pride do ponovitve bolezni. Nasprotno pa lahko z alogenično presaditvijo verjetno zaradi reakcije presadka proti gostitelju dosežemo trajno remisijo bolezni. V Molinini seriji 8 bolnikov z refraktarno MF/SS je 6 bolnikov z alogenično presaditvijo doseglo popolno remisijo, 2 bolnika pa sta umrla zaradi zapletov zdravljenja. Vsi so imeli hujšo ali blažjo obliko bolezni presadka proti gostitelju. Alogenična presaditev je zdravljenje izbora pri mlajših bolnikih z napredovalo boleznijo, ki se niso odzvali na zgoraj navedena zdravljenja, in za zdaj edina prinaša možnost ozdravitve (18).
- Na obzorju so številna nova zdravila za zdravljenje PKLT, mnoga z ugodnim toksičnim profilom in razmeroma velikim deležem remisij, za zdaj pa brez vpliva na preživetje. Prospektivnih kliničnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost različnih zdravljenj, je zelo malo. Za bolnike z napredovalo boleznijo se priporoča vključevanje v klinične raziskave.
- Pri razširjenih oblikah (pri katerih ni bilo odgovora na drugo lokalno zdravljenje) oz. pri difuzno prizadeti koži uporabljamo obsevanje vse kože z elektroni. Obsevamo samo površino kože, tj. epidermis in dermis. Maksimalna globina v večini primerov ne presega 5 mm in manj kot 5 % odmerka prodre globlje od 2 cm. To dosežemo z uporabo elektronov (nastajajo v linearnih pospeševalnikih), želeno globino pa določimo z energijo pospeševanja elektronov 4 do 9 MeV. Ker se je izkazalo, da sta učinek in tudi njegovo trajanje odvisna od odmerka, priporočamo 30 do 36 Gy, frakcionirano v 8 do 10 tednih, po 2 Gy na dan. Da dosežemo homogenost obsevane kože, pri tem pa maksimalno zaščitimo notranje organe, vključno s kostnim mozgom, uporabljamo zelo zahtevno tehniko. To je tudi razlog, da mnogi centri nimajo možnosti za to zdravljenje. Tako je tudi na OI, zato bolnike pošiljamo v tujino. Popolno remisijo dosežemo v stadijih IA, IB in IIA v 95 %, pri stadiju III v 60 %, pri stadiju IV pa samo še v 20 do 30 %. Tudi dolžina remisije odvisna od stadija – 5-letno preživetje z radioterapijo je 40- do 60-odstotno pri stadiju I in manj kot 10-odstotno pri stadiju IV. Ne glede na stadij in možnost ozdravitve lahko s tem zdravljenjem dosežemo zelo dobro olajšanje motečih simptomov, kot so srbenje, luščenje ali ulkusi. Neželeni učinki so omejeni le na kožo in se najpogosteje pokažejo kot eritem, suha koža teleangiektazije, distrofija nohtov in začasna alopecija (19).

Viri

1. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–107.
2. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978–88.
3. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - un update. *Histopathology* 2010; 56: 57–70.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1995 2006, Ljubljana, Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1998–2009.
5. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Jaffe ES, eds. WHO Classification of Tumours, 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 294–308.
6. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000; 18(15): 2908–25.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
8. Zagoričnik B. Kožni limfomi. In: Kansky A, Miljković J s sodelavci. *Kožne in spolne bolezni*. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov, 2009: 272–6.
9. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *Skin lymphoma*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009: 11–56.
10. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1014–30.
11. Mically B, Miyamoto C, Kantor G, et al. Radiotherapy for unifocal mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 361–4.
12. Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH et al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74: 154–8.
13. Zackheim HS, Epstein EH, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell Lymphoma: A 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22: 802–10.
14. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114(20): 4337–53.
15. Duvic M, Vu J. Update on the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Focus on vorinostat. *Biologics* 2007; 1(4): 377–92.
16. Gardner JM, Evans KG, Musiek A, et al. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(2): 131–7.
17. Olsen E, Duvic M, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19(2): 376–88.
18. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sézary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6163.
19. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1421–34.