

*Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika*

*(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár),*

*I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Matolcsy András dr., egyetemi tanár)*

## Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése Bexarotene treatment for cutaneous T-cell lymphoma

MARSCHALKÓ MÁRTA DR., ERŐS NÓRA DR., WIKONKÁL NORBERT DR.,  
HÁRSING JUDIT DR., CSOMOR JUDIT DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

### ÖSSZEFOGLALÁS

*A mycosis fungoides és a Sézary syndroma véglegesen nem gyógyítható betegségek, a kezelés célja a kedvező lefolyás és jó életminőség biztosítása, a progresszió megállítása, a tünetmentes időszakok megnyújtása, a betegség okozta kozmetológiai, pszichés zavarok és a pruritus csökkentése. A biológiai válaszmódosító kezelések, a bőrre irányuló terápia szerepe elsődleges a kezelésben. A retinoid X receptor agonista bexaroten alapvető gének expressziójára hat. Európában előrehaladott stádiumú betegség kezelésére alkalmazható, hazánkban előzetes szisztémás terápiára nem reagáló, előrehaladott stádiumú mycosis fungoides és Sézary syndroma kezelésére engedélyezett. Közleményünkben saját kezelési tapasztalatainkról számolunk be. Az utóbbi években mycosis fungoides különböző stádiumaiban és Sézary syndromában szenvedő 9 beteget kezeltünk bexarotennel (mycosis fungoides IB stádium: 1 beteg, IIB stádium: 2 beteg, IVA stádium: 1 beteg, folliculotrop mycosis fungoides : 2 beteg, transzformált mycosis fungoides: 2 beteg, Sézary syndroma: 1 beteg). Három beteg monoterápiában, 6 beteg kombinációs kezelésben kapta a gyógyszert. Két esetben eredményezett a kezelés komplett remissziót, 3 betegnél részleges remissziót, 2 esetben a betegség stabil maradt és 2 esetben hatástalannak bizonyult. A mellékhatások a dózis csökkentésére, ill. a javasolt kezelésekre visszafejlődtek. Eredményeink alapján a bexaroten az irodalmi adatokkal összhangban a cutan T-sejtes lymphoma kezelésére jól használható, eredményes kezelési módszernek tekinthető.*

#### **Kulcsszavak:**

**cutan T-sejtes lymphoma - mycosis fungoides - Sézary syndroma - biológiai válaszmódosító kezelés - bexaroten - Targretin®**

### SUMMARY

*Mycosis fungoides and Sézary syndrome are the most common clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphomas. These diseases are not curable, aim of the treatment is to achieve a complete response, to reduce the tumor burden, to prolong the disease free survival and minimize the subjective symptoms of the disease. Skin directed therapies and biologic response modifiers are used for the treatment of these diseases, aggressive chemotherapy is recommended only in advanced, treatment refractory tumorous stage. Bexarotene (Targretin®) is a synthetic X receptor agonist retinoid, which was shown to be effective for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. We report on the treatment results of 9 patients with cutaneous T-cell lymphoma. Bexarotene treatment resulted in complete clearance of skin symptoms of two patients (mycosis fungoides IA, Sézary syndrome), partial response in three patients (2 mycosis fungoides IIB, 1 IVA), stable disease was reached in two patients (large cell transformation) and two patients with folliculotropic mycosis fungoides progressed. Adverse effects were mild and responded well to dose reduction and administering of the adjuvant treatment modalities.*

*Our results in accordance with literature data demonstrate that bexarotene treatment a useful, effective treatment option for cutaneous T-cell lymphoma.*

#### **Key words:**

**Cutaneous T-cell lymphoma - mycosis fungoides - Sézary syndrome - biological response modifiers - bexarotene - Targretin®**

A cutan lymphomák (CL) csoportjába különböző prognózisú folyamatok tartoznak, többségük kedvező lefolyású kórkép (33, 34). A leggyakoribb a mycosis fungoides (MF), mely az összes primer CL 50%-át, és az összes cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) 60%-át teszi ki. A Sézary syndroma (SS) ritkábban fordul elő, de lefolyása jóval kedvezőtlenebb, az MF leukémiás variánsának tekinthető, erythroderma, a perifériás vérben keringő atípusos sejtek,

és perifériás lymphadenopathia jellemzi. CTCL kezelésére az utóbbi években számtalan új terápiát fejlesztettek ki, ennek ellenére a betegség nem gyógyítható meg. A biológiai válaszmódosító szerek szerepe elsődleges jelentőségű, ezek közé sorolható a retinoid X receptor (RXR) agonista bexaroten, melyet az FDA 1999-ben fogadott el CTCL bőrtüneteinek kezelésére (4). A bexaroten (Targretin®) kapszula Európában CTCL előrehaladott, késői stá-

diumainak kezelésére engedélyezett, második vonalbeli szer (30 ), hazánkban 2007 óta érhető el. Az alábbiakban bexaroten kezelés során szerzett saját tapasztalatainkat ismertetjük.

## Betegek, kezelési eredmények

Kilenc beteget – 6 nő, 3 férfi, életkoruk 28-77 év – kezeltünk bexaroten (Targretin®) monoterápiával vagy kombinált kezelés formájában. A diagnózist minden esetben a klinikai kép, szövettani, immunhisztokémiai vizsgálatok, és a T-sejt receptor génátrendeződési vizsgálat eredménye alapján állítottuk fel. IB stádiumú betegünk a kezelést klinikai vizsgálat keretében, PUVA kezeléssel együtt kapta. Két beteg IIB stádiumú MF-ben, 2 férfi beteg szokatlanul kiterjedt, az egész testfelületet érintő, megelőző terápiára (PUVA, IFN- $\alpha$ ) rezisztens folliculotrop MF-ben, 2 beteg transzformált MF-ben, 1 beteg IVA stádiumú MF-ben, 1 beteg SS-ben szenvedett.

### Kezelés:

A betegek megelőzően 1 vagy több sikertelen szisztémás kezelésben részesültek. Hat betegnél monoterápiával kezdtük a bexaroten kezelést, ebből 3 betegnél monoterápiával maradtunk, 3 betegnél a bexarotent kiegészítettük IFN- $\alpha$ -val, 2 esetben IFN- $\alpha$  és PUVA kezeléssel. Három betegnél a már előzetesen alkalmazott szisztémás kezelést – PUVA, ECP, IFN- $\alpha$  – egészítettük ki bexarotennel, kombinációs kezelést alkalmazva. A kezelést 150 mg/m<sup>2</sup>/d dózisban kezdtük, fokozatosan emeltük, lehetőség szerint 300 mg/m<sup>2</sup>/d dóziséig. Nem minden beteg tolerálta ezt a dózist, mellékhatások: triglicerid szint emelkedés, hypothyreosis, hajhullás, bőrgégés miatt. Ezekben az esetekben 200- 250 mg/m<sup>2</sup>/d dózist alkalmaztunk.

### Kezelés értékelése:

CR (complete response) Komplet válasz: a bőrtünetek gyakorlatilag teljes visszafejlődése.  
 PR (partial response) Részleges válasz: a bőrtünetek több, mint 50%-ának visszafejlődése.  
 SD (stable disease) Stabil betegség: változatlan állapot.  
 PD (progressive disease) Progresszív betegség: bőrtünetek romlása.  
 A kezelésre adott választ 2 hónapos fennállást követően rögzítettük.

### Kezelési eredmények:

A javulás 1-4 hónapon belül lépett fel, a kezelést 6 hónap után megszüntettük ki, ill. hagytuk el, progresszív betegség esetén. A kezelési eredményeket az 1. táblázatban szemléltetjük. Két folliculotrop MF-ben szenvedő betegnél bizonyult a kezelés hatástalannak. Két esetben a bőrtünetek komplett javulását tapasztaltuk- IB stádiumú, PUVA kombinációs kezelésben és SS-ban szenvedő, ECP kombinációs kezelésben részesülő betegeinknél (1. ábra). Két, IIB stádiumú betegnél részleges választ kaptunk (2. ábra), IVA stádiumú MF be-



1. ábra

Sézary syndromás beteg bexaroten kezelés előtt és után

tegünkél a nyirokcsomók lényeges regresszióját, a bőrtünetek komplett regresszióját észleltük. Két transzformált MF-ben szenvedő betegnél a bőrtünetek stagnáltak, a folyamat nem progrediált.

Mellékhatások: triglicerid szint emelkedés a bevezetett preventív fibrat kezelés ellenére 2 betegnél, hypothyreosis a bevezetett l-thyroxin kezelés ellenére 2 betegnél, IFN- $\alpha$  együttes kezelés esetén leukopenia, anaemia. 1 esetben, hajhullás, fejfájás 1-1 esetben fordult elő. A mellékhatások a megfelelő kezelés alkalmazása, ill. a dózis csökkentése mellett visszafejlődtek.

A kezelés hosszútávú hatásáról 2 beteg esetén tudunk beszámolni-ők klinikai vizsgálat keretében, ill. a Magyarországi hozzáférés előtt egyedi import alapján kapták a gyógyszert. Az IB stádiumú betegünk 2 hónapos kezelés után teljes remisszióba került, mely 4 éve tart. Ezen eset érdekessége, hogy 1 éve Hodgkin lymphoma alakult ki a betegnél, emiatt kemoterápiát és irradációt kapott. IVA stádiumú betegünk szintén tartós remisszióban van 4 év elteltével.

Két folliculotrop MF-ben szenvedő betegnél hagytuk el a kezelést progresszív betegség miatt, 1 transzformált MF-ben szenvedő betegünk a kezelés bevezetése után 3 hónappal diagnosztizált tüdő carcinomában exitált. Négy betegünk (két IIB stádiumú MF, 1 SS, 1 transzformált MF) a kezelést jelenleg is, folyamatosan kapja.

Stádium	CR	PR	SD	PD
IB	1 (+PUVA)			
IIB		1 1 (+IFN- $\alpha$ )		
III	1 (+ECP)			
IVA		1		
Folliculotrop MF				1 (+PUVA) 1 (+PUVA+ IFN- $\alpha$ )
Transzformált MF			1 1 (+IFN-a)	

1. táblázat

Bexaroten kezelés eredménye



2. ábra

IIB stádiumú mycosis fungoides bexaroten kezelés előtt és után

## Megbeszélés

Bár a legújabb immungenetikai és immunfenotípus kutatási eredmények alapvető ismeretekhez vezettek a CTCL heterogenitására és genetikai hátterére vonatkozóan, a betegcsoport etiológiája ismeretlen (3, 19, 24, 32). Az indolens formákban a folyamat évekig, évtizedekig csak a bőrt érinti, az agresszív lefolyású esetekben hamar nodalis és belszervi manifesztáció lép fel (35).

A korai stádiumok (IA-IIA) rendszerint jól reagálnak a kezelésre, bár végleges gyógyulásról nem beszélhetünk. A kezelési módok többsége hosszú távú remisszióhoz, palliatív eredményhez vezet a korai stádiumokban. A késői formákban, ahol már tumorok, erythroderma, nyirokcsomó, vagy belső szervi érintettség van, rövidtávú remisszió érhető el, de gyakori a kezelési eredménytelenség. A kezelés stádiumfüggő: korai stádiumokban bőrre irányuló terápiát választunk, biológiai válaszmódosító terápiával; kemoterápia csak a késői esetekben javasolt (6, 9, 13, 14, 21, 26).

Standard kezelési protokollok kialakítását nehezíti a betegség ritkasága, a klinikai tünetek, a lefolyás heterogenitása, emiatt a randomizált vizsgálatok száma kevés. Az EORTC Cutan Lymphoma Task Force stádiumfüggő kezelési ajánlást dolgozott ki 2006-ban, az egyes Euró-

pai országok kezelési ajánlásai alapján megalkotott consensusnak megfelelően. Az ajánlásokat a kezelési eredmény evidencia szintjével együtt fogalmazták meg. Korai stádiumokban (IA, IIA) második vonalbeli kezelésként ajánlott a bexaroten (első vonalbeli kezelési ajánlat: PUVA, UVB, lokális kortikoszteroidok, lokális citosztatikumok, radioterápia, TSEB). IIB stádiumban szintén második vonalbeli kezelésként javasolt a bexaroten, elsőként kombinációs kezelések: PUVA+ IFN- $\alpha$ , PUVA+ retinoidok, IFN- $\alpha$ +retinoidok, lokális radioterápia, TSEB javasoltak. Második vonalbeli kezelési javaslat a bexaroten mellett: kemoterápia és denileukin diftotox. III stádiumban az elsővonalbeli kezelési javaslatok: PUVA+IFN- $\alpha$ , metotrexat, TSEB/irradiáció, lokális kemoterápia, PUVA+retinoidok. IVA, IVB stádiumban a kezelési javaslat: bexarotene kemoterápiával, kemoterápia, TSEB/irradiáció, IFN- $\alpha$ , denileukin diftotox, alemtuzumab, alacsony dóziszú metotrexattal együtt (30). A British Association of Dermatologists valamint a UK Cutaneous Lymphoma Group MF IIB-IVA stádiumában, SS-ban javasolja a Targretin kezelést (31). A Magyar Bőrgyógyász Szakmai Kollégium kezelési ajánlásában is szerepel a Targretin, előzetesen alkalmazott, 1 szisztémás kezelés eredménytelensége esetén, CTCL előrehaladott stádiumában (28).



A bexaroten (Targretin®) szintetikus, RXR receptort szelektíven aktiváló retinoid. Az RXR-hez szelektív kötődés révén a tumorellenes hatása fokozottabb, a mellékhatás profil kedvezőbb, mint a RAR retinoidok esetén. Különböző intracelluláris receptor családkhoz kötődő retinoidok ismertek: retinoic acid receptor- RAR, és retinoic x receptor- RXR. A retinoid receptorhoz kötődés révén a gén expressziót módosítják, tumor ellenes immunológiai funkciókat indítanak el, felerősítenek és a malignus T-sejt apoptosishoz vezetnek. DNS-kötő, transz-aktiváló, transzkripciót moduláló fehérjék, a szteroid hormon receptor szuperfamilia tagjai, számos gén expressziót befolyásolnak (4, 15, 16). A retinoidokat mind mono, mind kombinációs kezelés formájában az 1980-as évek óta használják CTCL kezelésére. Monoterápia formájában az esetek mintegy 50%-ban értek el jó terápiás eredményt. PUVA kombinációs kezelésben az esetek 92%-a mutatott kistáji, vagy kifejezett javulást, de a terápia abbahagyása után heteken belül recidivált a folyamat. Egyéb szerekkel történő kombinálása lényegesen javította a terápiás effektust (5, 7, 8, 14, 17, 20).

A retinoidok in vitro kimutatott RXR szelektív affinitása alapján az in vivo biológiai aktivitás egyedülálló terápiás specifitást és kedvező mellékhatás profilt eredményez, sokrétű biológiai aktivitással. In vitro kísérletek során a bexaroten apoptosist indukál, precursor haematopoetikus és epithelialis tumor sejt vonalak növekedését gátolja, kifejezett tumor ellenes aktivitással rendelkezik ösztrogen receptor pozitív emlő tumor vonalakon. In vivo, eger modellen spinocellularis carcinoma xenograft növekedését gátolta, a tumor regresszióját okozta, kemopreventív és kemoterápiás hatást mutatott carcinogén-indukálta emlő carcinoma patkány modellen (4). Az antitumor hatás pontos mechanizmusa nem ismert, az orálsan alkalmazható bexaroten CTCL minden stádiumában hatásos. A hatást 2, II/III fázisú, multicentrikus, nyílt vizsgálatban mutatták ki először Duvic és mtsai, 58 korai stádiumú és 94 késői stádiumú, előző terápiákra refrakter CTCL betegen. 6,5, 300 és 650 mg/m<sup>2</sup>/d dózis mellett 20, 54, ill. 67%-ban észleltek javulást a korai stádiumokban, a késői stádiumokban 300 és 650 mg/m<sup>2</sup>/d dózis mellett 45, ill 55%-ban. (11, 12). A javasolt optimális dózis: 300 mg/m<sup>2</sup>. 48%-ban kaptak jó eredményt kombinált betegcsoporton: 4%-ban teljes remissziót, 23% -ban 75-100% javulást. A komplett remisszió után relapsus évekig nem jelentkezett. Több hónap szükséges a hatás kialakulásához, és túl gyors csökkentés esetén a betegség recidivál. Kombinációs kezelésben alkalmazva a szer (PUVA, IFN- $\alpha$ , ECP, helyi mustárnitrogén) előző kezelésekre nem reagáló, előrehaladott stádiumú betegeken 69%-ban tapasztaltak javulást, mely teljes remissziót és stabil állapotot is eredményezett. (29). Későbbi vizsgálatokban a szer kedvező hatásáról számoltak be, transzformált MF-ben, erythrodermás MF-ben és SS-ban (1, 3, 22, 23). Randomizált, nyílt, III fázisú, jelenleg folyamatban lévő vizsgálatban a bexaroten és PUVA együttes hatásának értékelése folyik (EORTC Protocol no 21011). Újabb, részben klinikai vizsgálat alatt álló szerekkel a kombinálás ígéretes lehetőségnek tűnik, de-

nileukon diftotox-al történő kombinálás 75%-ban eredményezett javulást. HDAC inhibitorral történő kombinációs kezelés intenzív vizsgálatok tárgya (10, 25, 27).

Kezelt beteganyagunk összetétele heterogén, messze nem következtetések levonására nem alkalmas. A bexaroten kezelés alkalmazásának elsődleges célja terápia rezisztens, problémás eseteink kezelése és nem homogén betegcsoporton a kezelés eredményének értékelése volt. A kis esetszám nem teszi lehetővé az objektív értékelést, de azt igen, hogy felhívjuk a figyelmet egy új, ígéretes terápia hazai alkalmazási lehetőségére és a terápia eredményeinek bemutatására.

Eredményeink megfelelnek a külföldi szakirodalomban közölt eredményeknek: bexaroten kezeléssel a CTCL kezelési fegyvertárunk bővül, új, eredményes kezelési mód, mely különösen kombinációs kezelés formájában sikerrel alkalmazható CTCL előrehaladott stádiumaiban. Saját tapasztalatunk igen kedvező SS-ben, ECP-vel kiegészítve a kezelést, valamint korai stádiumú MF-ben, PUVA-val kiegészítve a kezelést. Figyelemreméltónak tartjuk IV A stádiumú betegünket. Folliculotrop MF-ben szenvedő betegeinken nem kaptunk kielégítő eredményt, szemben az irodalmi adatokkal. A hatás kialakulásához eseteinkben 1-3 hónapra volt szükség. A kezelési mód kényelmes, a per os gyógyszerbevitel nem jelent a betegnek megterhelést.

A mellékhatások dózis függőek, és rendszerint uralhatók a kezelés felfüggesztése nélkül. A leggyakoribb mellékhatás a hypertriglyceridemia, hyperkoleszterinemia, centralis hypothyreosis, leukopenia, fejfájás. Hypertriglyceridemia a betegek 82%-ban fordul elő, lipid csökkentő szerekkel jól befolyásolható. Fenofibrát és statin származékok javasoltak (atorvastatin pl.), gémfibrozt kivéve, mely növeli a bexaroten indukálta hypertriglyceridemiát. Assaf és mtsai a mellékhatások megelőzésére a kezelés megkezdése előtt 1 héttel fenofibrát kezelés beállítását javasolták, 0,25  $\mu$ g l-thyroxinnal együtt (2). A kezelés a bexaroten optimális dózisának felével – 150 mg/m<sup>2</sup>/d – ajánlott kezdeni és a mellékhatások monitorozása mellett a dózis óvatosan emelhető. A betegeinken jelentkező mellékhatások nem voltak súlyosak, a dózis redukció, ill. óvatos dózis emelés mellett jól kezelhetők, reversibilisek voltak.

## IRODALOM

1. Abbot, R. A., Whittaker S. J., Morris R. és mtsai: Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Brit J Dermatol.* (2009) 158, 1-9.
2. Assaf C., Bagot M., Dummer R., és mtsai: Minimizing adverse side effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. *Br J Dermatol.* (2006) 155, 261-266.
3. Bagot M.: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)-classification, staging and treatment options. *Dermatologic Clinics.* (2008) 26, Suppl. 3-11.
4. Bexarotene. Monograph. 3464. Mosby's GenRx. 2000. St. Louis (MO) Mosby: 2000
5. Claudy, A.L., Rouchouse, B., Bouckeron, S. és mtsai.: Treatment of cutaneous lymphoma with etretinate. *Brit. J. Dermatol.* 1983, 109, 49-56.-9.
6. Dearden, C. E., Matutes, E., Catovsky, D.: Alemtuzumab in T cell malignancies. *Med. Oncol.,* (2002) 19 (Suppl). S27-S32.

7. *Dreno, B.*: Roferon-A (interferon alpha 2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T cell lymphomas. *Stem. Cells*, (1993) *11*, 269-275.
8. *Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.*: Roferon -A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. *Acta Haematol.*, (1993) *89 Suppl. 1*, 28-32.-12.
9. *Dummer, R., Cozzio, A., Urošević, M.*: Pathogenesis and therapy of cutaneous lymphomas – Progress or impasse? *Exp Dermatol* (2006) *15*, 392-400.
10. *Duvic, M.*: Bexarotene and DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in treatment of cutaneous T-cell lymphomas: algorithms. *Clin Lymphoma* (2000) *1*(Suppl 1), 51-5.
11. *Duvic, M., Hymes, K., Heald, P. et al.*: Bexarotene is effective and safe for the treatment of refractory advanced stage cutaneous T -cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncology*, 2000, *19*, 2456-2471.-
12. *Duvic, M., Martin, A.G., Kim, Y. és mtsai.*: Phase 2-3 clinical trial of oral targretin (bexarotene ) capsules for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T cell lymphoma. *Arch. Dermatol.*, 2000, *137*, 581-593.
13. *Duvic, M., Apisarnthanarax, N., Cohen, D.S. és mtsai.*: Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (2003) *49*, 35-49.
14. *Gniadecki R., Assaf C., Bagot M., és mtsai.*: The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Brit J Derm* (2007) *157*, 433-440.
15. *Gorgun, G., Foss, F.*: Immunomodulatory effects of RXR retinoids: modulation of high affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin diftitox. *Blood*, (2002) *100*, 1399-1403.
16. *Gorgun, G., Foss, F.*: Immunomodulatory effects of RXR retinoids: modulation of high affinity IL-2R expression enhances susceptibility to denileukin diftitox. *Blood*, (2002) *100*, 1399-1403.
17. *Kessler, J. F., Meysens, F. L., Levine, N. és mtsai.*: Treatment of cutaneous T cell lymphoma (mycosis fungoides) with 13-cis-retinoic acid. *Lancet*, (1983) *1345-1347*.-26.
18. *Kessler, J. F., Jones, S. E., Levine, N. és mtsai.*: Isotretinoin and cutaneous helper- T-cell lymphoma (mycosis fungoides ) *Arch. Dermatol.*,(1987) *123*, 201-204.
19. *Kim E. J., Hess S., Richardson S. K., és mtsai.*: Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Investigation* (2005) *115*, 798-812.
20. *Knobler, R., Trautinger, F., Radaszkiewicz, T.és mtsai.*: Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J. Am.Acad. Dermatol.*, (1991) *24*, 247-252.
21. *Knobler, R., Girardi, M.*: Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann NY Acad Sci*, (2001) *941*, 123-138.
22. *Mestel, D. S., Assaf C., Steinhoff M. és mtsai.*: Emerging drugs in cutaneous T cell lymphoma. *Expert Opin. Emerging Drugs*, (2008) *13*, 345-361.
23. *McGinnis, K. S., Junkins-Hopkins, J. M., Crawford, G. et al.*: Low dose oral bexarotene with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: Clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J.Am.Acad.Dermatol.*, (2004) *50*, 375-379.
24. *Rook, A. H., Vowels, B. R., Jaworsky, C. és mtsai.*: The immunopathogenesis of cutaneous T cell lymphoma : abnormal cytokine production by Sezary T cells. *Arch. Dermatol.*, (1993) *129*, 486-489.
25. *Sidell, N., Kummer, U., Aframian, D. és mtsai.*: Retinoid regulation of interleukin-2 receptors on human T- cells. *Cell Immunol.*, (1997) *179*, 116-125.
26. *Stadler, R., Otte, H. G., Luger, T. és mtsai.*: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon a-2a plus Puva in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*, (1998) *92*, 3578-3581.
27. *Steinhoff, M., Beyer, M., Roewert-Huber, J. és mtsai.*: Complete clinical remission of tumor-stage mycosis fungoides after acute extensive skin necroses, granulomatous reaction, and fever under treatment with bexarotene, vorinostat, and high-dose fenofibrate. *J Am Acad Dermatol* (2008) *58*, S88-91.
28. Szakmai irányelvek:A cutan lymphomák ellátására. In: A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Semmelweis Kiadó 2008, szerk. Kásler M. 323-328.
29. *Talpur, R., Ward, S., Apisarnthanarax, N., és mtsai.*: Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *47*, 672-684.
30. *Trautinger F., Knobler R., Willemze R., és mtsai.*: EORTC Consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European Journal of Cancer* (2006) *42*, 1014-1030.
31. *Whittaker, S. J., Marsden, J. R., Spittle, M., és mtsai.*: Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group Guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* (2003) *149*, 1095-1107.
32. *Whittaker, S. J.* Molecular genetics of cutaneous lymphomas. *Ann N Y Acad Sci Whittaker S:* Biological insights into the pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma (CTCL). *Seminars in Oncology*, (2006) *33*, S3-7.
33. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th edition. Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al . (2008)
34. *Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* (2005) *105*, 3768-3785.
35. *Zackheim, H. S., Amin, S., Mohammed, K. S. et al.*: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J. Amer. Acad. Dermatol.* (1999) *40*, 418-425.