

Uporaba retinoidov pri zdravljenju kožnih T-celičnih limfomov

Aleksandar Godić

Zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma z retinoidi je bila ena od prvih terapevtskih možnosti, ki je obetala dobre rezultate zdravljenja. Med sistemskimi retinoidi se za zdravljenje zgodnje oblike kožnega T-celičnega limfoma uporabljata acitretin, bodisi kot monoterapija bodisi v kombinaciji z interferonom ali s sistemsko fotokemoterapijo (PUVA).

Acitretin je učinkovit retinoid, ki se za zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma predpisuje kot monoterapija ali v kombinacijah. V študiji 68 bolnikov z različnimi stadiji mycosis fungoides (MF) in Sezaryjevega sindroma (SS) je prišlo do delnega odgovora na zdravljenje pri 46 % bolnikov in do zazdravitve pri 21 % (1). V študiji, kjer sta se 2 skupini po 98 bolnikov z MF (stadij I in II) zdravili z 9×10^6 enot interferona alfa trikrat na teden, hkrati pa so izvajali še sistemsko PUVA (dva- do štirikrat na teden pri bolnikih v prvi skupini) oz. zdravljenje z acitretinom (25 do 50 mg/dan pri bolnikih v drugi skupini), so ugotovili, da je kombinacija interferona s sistemsko PUVA učinkovitejša, saj je bila popolna zazdravitve dosežena pri 70 % bolnikov, medtem kot je bila v skupini z acitretinom dosežena le pri 38 % bolnikov (2). V študiji, kjer so zdravili 2 skupini 69 bolnikov z MF s plaki s sistemsko PUVA in acitretinom oz. zgolj s sistemsko PUVA, je bilo zdravljenje v obeh skupinah primerljivo, vendar je bil skupni prejeti odmerek UVA-žarkov manjši pri kombiniranem zdravljenju z acitretinom (3).

Beksaroten je novejši retinoid, ki je v EU odobren za zdravljenje napredovale oblike MF (stadij IIB do IVB). Zdravilo v Sloveniji še ni registrirano, zato se zdravljenje uvede na priporočilo konzilija. Beksaroten se veže na retinoidne X-receptorje (RXR), jih aktivira ter tako pospešuje apoptozo in zavira proliferacijo celic. Deluje selektivno, zaradi česar ima majhen učinek na retinoidne A-receptorje (RAR), ki so udeleženi pri celični diferenciaciji. Najučinkovitejši odmerek, ki ga bolniki še dobro prenašajo, je 300 mg/m²/dan. Učinkovitost se sicer povečuje s povečevanjem odmerka, vendar se hkrati poveča tudi možnost za neželene učinke. Med prehodnimi in blagimi neželenimi učinki sta najpogostejša hiperlipidemija in centralni hipotiroidizem. Pri omenjenem odmerku za zdravljenje MF stadija IA/IB/IIA je zdravljenje uspešno pri 54 % bolnikov, v poznih stadijih bolezni (IIB do IVB) pa pri 45 % bolnikov; v stadiju III se vidno zmanjša pruritus (4, 5). Sistemski beksaroten se trenutno predpisuje za zgodnje stadije MF, za napredovale stadije in eritrodermično obliko MF pa še ni študij učinkovitosti. Lokalni 1-odstotni gel beksaroten je FDA odobrila za zdravljenje prvega stadija MF in za bolnike, ki so odporni proti drugim lokalnim terapijam ali pa jih ne prenašajo (6). V študiji, v katero je bilo vključenih 67 bolnikov z zgodnjim stadijem MF (IA do IIA), so odgovor na zdravljenje ugotovili pri 63 % bolnikov, popolno zazdravitve pa pri 21 % bolnikov; do prvega odgovora na zdravljenje je v povprečju minilo 22

tednov, izboljšanje pa je v povprečju trajalo 99 tednov (6).

Pred zdravljenjem s sistemskimi retinoidi je treba pregledati jetrne transaminaze (AST, ALT, gama GT), narediti lipidogram (holesterol, HDL, LDL, TG) in pregledati bilirubin (skupnega in neposrednega). Med pogostimi in reverzibilnimi neželenimi učinki zasledimo povečane vrednosti maščob, jetrnih transaminaz in bilirubina; če se to zgodi, je prvi ukrep zmanjšanje odmerka. Med drugimi pogostimi neželenimi učinki so še retinoidni dermatitis in heilitis (suha, vneta in luščeca koža in ustnice), epistaksa, izsušitev očesne veznice. Zdravilo je tudi fototoksično, zato ga ne uvajamo pred poletjem; bolnikom, ki se že zdravijo, poleti zmanjšamo odmerke. Poleti morajo bolniki uporabljati tudi zaščito pred soncem (kreme z najvišjim SPF-faktorjem, torej 50 oz. 50+). Med redkejšimi neželenimi učinki se lahko pojavijo bolečine v mišicah, furunkli, folikulitis, pa tudi glavobol oz. psevdotumor cerebri (zaradi povišanega intrakranialnega tlaka). Sistemske retinoide predpisujemo previdno pri ženskah v rodnem obdobju, ker so teratogeni. Ženske morajo imeti sočasno še kontracepcijsko zaščito, podpisati morajo tudi pisno soglasje.

Med najučinkovitejšimi kombinacijami za zdravljenje zgodnjih stadijev kožnega T-celičnega limfoma (stadija I in II) se je izkazala kombinacija acitretina in sistemske fotokemoterapije (re-PUVA), pri kateri je zaradi sinergističnega delovanja obeh skupni prejeti odmerek UVA-žarkov manjši.

Viri

1. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006; 19: 264–71.
2. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kühl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578–81.
3. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 536–8.
4. Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E. Worldwide Bexarotene Study Group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 581–93.
5. Duvic M, Hymes K, Heald P, 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: 2456–71.
6. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase I and II trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 325–32.