

# Iholymfoomien kansallinen hoitosuositus

Kaisa Sunela, Susanna Mannisto, Outi Kuittinen, Maria Ketola, Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg, Katriina Lappalainen, Maria Lönnrot, Liisa Väkevä

Suomen Lymfoomaryhmä

Tässä hoitosuosituksessa otetaan kantaa hoidon ja levinneisyys selvittelyn osalta pääosin vain ihon T-solulymfoomiin ja niiden osalta mycosis fungoidekseen ja Sézaryn syndroomaan. Ihon muiden lymfoomien suositukset löytyvät histologian mukaisesti:

<https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuositukset/lymfoomaryhman-hoitosuositukset/>

## Sisällysluettelo

<b>Iholymfoomien luokittelu</b> .....	<b>2</b>
<b>Iholymfoomien diagnostiikka</b> .....	<b>2</b>
<b>Mycosis fungoideksen ja Sézaryn syndrooman levinneisyys selvittely</b> .....	<b>3</b>
<b>Iholle rajoittuneen (stage I-III) mycosis fungoideksen hoito</b> .....	<b>3</b>
<b>Levinneen mycosis fungoideksen (stage IVA-B) hoito</b> .....	<b>4</b>
<b>Sézaryn syndrooman hoito</b> .....	<b>5</b>
<b>Mycosis fungoideksen sädehoito</b> .....	<b>6</b>
<b>Paikallinen sädehoito</b> .....	<b>6</b>
<b>Koko ihon elektronisädehoito (total skin electron beam therapy, TSEBT)</b> .....	<b>6</b>
<b>Muiden iholymfoomien sädehoito</b> .....	<b>6</b>
<b>Allogeeninen kantasolusiirto</b> .....	<b>7</b>
<b>Lymfooman ennuste ja tukihoidot</b> .....	<b>7</b>
<b>Lähteet</b> .....	<b>8</b>

# Iholymfoomien luokittelu

Primaarit iholymfoomat ovat imukudossyöpiä, joista suurin osa (3/4) on ihon T- solulymfoomia ja pienempi osa (1/4) ihon B-solulymfoomia (taulukko 1). Ihon T-solulymfoomia todetaan Suomessa noin 60 vuodessa(1). Näistä tavallisin on mycosis fungoides (MF), jossa klassisen MF-taudin lisäksi erotetaan harvinaisemmat follikulotrooppinen, pagetoidi retikuloosi sekä granulomatous slack skin -alatyypit. Sézaryn syndrooma on harvinainen, leukeeminen MF:n tautimuoto. Primääri kutaaninen CD30+ lymfoproliferatiivinen tila voidaan jakaa primääriin ihon anaplastiseen lymfoomaan sekä lymfomatoidi papuloosiin.

Harvinaisempi iholymfooma on primaari ihon perifeerinen T-solulymfooma. Siitä tunnistetaan gamma/delta-alatyyppi, CD8+ aggressiivinen sytotoksinen T-solulymfooma, akraalinen CD8+ T-solulymfooma sekä indolentti CD4+ pieni/keskikokoinen T-solulymfooma. Näistä viimeisenä mainittu on analoginen benignin CD30+ lymfoproliferatiivisen tilan kanssa(2). Ihossa tavataan myös subkutaanista pannikuliitin kaltaista T-solulymfoomaa sekä ekstranodaalista NK-/T-solulymfoomaa (nasal type), joiden hoito on käsitelty T-solulymfoomahoitosuosituksessa.

B-solulymfoomia iholla ovat primääri ihon marginaalivyöhykkeen lymfooma, primääri ihon follikulaarinen lymfooma sekä leg type diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma. Nämä hoidetaan kuten muutkin B-soluiset lymfoomat ja hoito on käsitelty indolenttien ja aggressiivisten lymfoomien hoitosuosituksissa.

Taulukko 1. Ihon lymfoomat ja lymfoproliferatiiviset tilat(3).

B-soluiset	Pahanlaatuisuusaste
Ihon marginaalivyöhykkeen lymfooma (primary cutaneous marginal zone lymphoma)	Hidaskasvuinen
Ihon follikulaarinen lymfooma (primary cutaneous follicle centre lymphoma)	Hidaskasvuinen
Ihon suurisoluihin B-solulymfooma, jalka-tyyppinen (primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type)	Nopeakasvuinen
EBV-positiivinen mukokutaani haava (EBV-positive mucocutaneous ulcer)	Epäselvä
T-soluiset	
CD4+ pienten tai keskikokoisten solujen lymfoproliferatiivinen tila (primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder)	Epäselvä
Kärkialuiden CD8+ lymfoproliferatiivinen tila (primary cutaneous acral CD8-positive lymphoproliferative disorder)	Epäselvä
Mycosis fungoides	Hidaskasvuinen
Lymfomatoidi papuloosi (lymphomatoid papulosis, CD30+)	Epäselvä
Ihon anaplastinen suurisolulymfooma (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, CD30+)	Nopeakasvuinen
Subkutaani pannikuliittityyppinen T-solulymfooma (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)	Nopeakasvuinen (gamma/deltatyyppi) Hidaskasvuinen (alfa/beetatyyppi)
CD8+ aggressiivinen epidermotrooppinen sytotoksisten T-solujen lymfooma (primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)	Nopeakasvuinen
Ihon perifeerinen T-solulymfooma NOS (primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS)	Nopeakasvuinen

## Iholymfoomien diagnostiikka

Iholymfooman diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, verikokeisiin ja koepaloihin. Kliininen kuva on keskeinen, ja moniammatillinen kliinispatologinen kokous yleensä hyödyttää diagnostiikkaa. Myös imusolmukkeista otetaan näyte, mikäli kuvantamisissa ne ovat suurentuneita, koska tulos vaikuttaa levinneisyyteeseen.

Lymfooman diagnostisista tutkimuksista virtausytometria ja jotkin sytomolekyyligeneettiset tutkimukset edellyttävät tuorenäytettä. Koepala lähetetään patologian tai genetiikan laboratorioon keittosulassa tai elatusnesteessä. Puolet näytteestä voi lähettää formaliinissa, etenkin jos kuljetusaika on pitkä. Immunofenotyyppitys tehdään immunohistokemiallisella ja/tai virtausytometrisellä menetelmällä, jolloin tarvitaan useita eri CD-markkereita (clusters of differentiation) ja yleensä tehdään sekä B- että T-solumarkkerit. Iholymfoomanäytteiden tulkinta vaatii perehtyneisyyttä iholymfoomien diagnostiikkaan

patologian ja kliinisen kemian erikoislääkäreiltä. Myös suunnitellut lääkehoidot voivat vaatia immunofenotyypitystä (esim. CD30, PD-1).

Jos potilaan kohdalla herää iholymfoomaepäily, suositellaan otettavaksi veneiltokoepala mielellään kolmesta eri ihokohdasta samanaikaisesti. Stanssihiopsia on yleensä riittämätön sekä tärkeään ihoinfiltraatin yleisrakenteen arvioimiseen, että lymfoomatutkimuksiin. Syvyysuunnassa mukana tulee olla ihonalaiskudosta.

Parafiinileikemorfologian lisäksi tarvitaan siis immunofenotyypitys immunohistokemiallisella ja/tai virtausytometrisellä menetelmällä. Patologian laboratorio käynnistää mahdolliset geneettiset lisätutkimukset. Niistä tavallisimpia ovat immunoglobuliinigeenin tai T-solureseptorigeenin (TCR) uudelleenjärjestymään perustuvat molekyylogeneettiset klonaliteettianalyysit. Koska immuunireaktiot tuottavat hyvänlaatuisia lymfosyyttiklooneja, on uudelleenjärjestymätutkimuksien tulokset tärkeää korreloida histopatologiaan. Iholla ja limakalvoilla esiintyy yleisesti T-soluklooneja. Siksi T-solumuutoksen neoplastisen luonteen selvittämisessä on hyötyä vähintään kahden biopsian analysoimisesta (eri ajankohtina tai eri anatomisilta alueilta).

## Mycosis fungoideksen ja Sézaryn syndrooman levinneisyysarviointi

Mycosis fungoideksessa veren virtausytometriä ja B-TCR-tutkimusta suositellaan primääridiagnoosin yhteydessä kaikissa levinneisyysasteissa. Vartalon tietokonetomografia (TT) tehdään plakkivaiheen taudissa ja uudelleen, mikäli potilas siirtyy onkologien hoitoon. FDG-PET ei tuo lisähyötyä levinneisyysarviointiin. Luuydinäytteet otetaan, mikäli epäillään suurisolutransformaatiota(2).

Ihon pinta-alan arvioinnissa voidaan käyttää seuraavia yleistyksiä: kämmen 1 %, pää 9 %, vartalon etupuoli 18 %, vartalon takapuoli 18 %, jalka 18 %/puoli, käsi 9 %/puoli, perineum/genitaalit 1 % (taulukko 2).

Taulukko 2. Mycosis fungoideksen levinneisyysluokittelu ja näiden yleisyys(4,5).

Aste	Kuvaus	Yleisyys
IA	Ihon pinta-alasta < 10 % on MF-läiskää tai plakkia. Tautia ei TT-kuvauksesta tai veren virtausytometriasta.	30 %
IB	Ihon pinta-alasta >10 % on MF-läiskää tai plakkia. Tautia ei TT-kuvauksesta tai veren virtausytometriasta.	25 %
IIA	Iholla (pinta-ala mikä tahansa) on läiskä tai plakkeja, imusolmukkeet ovat reaktiivisesti suurentuneet, mutta koepalasta niistä ei löydy tautia.	11 %
IIB	Yksi tai useampi tuumorivaiheen muutos löytyy iholta, imusolmukkeet voivat olla reaktiivisesti suurentuneet, mutta koepalassa niistä ei löydy tautia.	16 %
III	Suurin osa ihosta on poikkeavaa, joko läiskä, plakkeja tai tuumorivaiheen tautia. Imusolmukkeet ovat reaktiivisesti kasvaneet, mutta koepalassa niistä ei ole tautia.	11 %
IVA	Iho on erythroderminen, veren virtausytometriasta löytyy syöpäsoluja. Imusolmukkeista MF-soluja, mutta sisäelimestä ei TT-kuvauksessa poikkeavaa.	6 %
IVB	Iho on erythroderminen, veren virtausytometriasta löytyy syöpäsoluja. Sisäelinaffisio, mahdollisesti myös imusolmukkeista.	1 %

## Iholle rajoittuneen (stage I-III) mycosis fungoideksen hoito

Ihon T-solulymfooman hoito perustuu levinneisyysluokitteluun (IA-IVB)(6). Hoitovaihtoehdot etenevät portaittain levinneisyyden mukaisesti. Iholle rajoittuneen taudin (stage I-III) hoidossa käytetään ihon kohdistuvia hoitoja (ml. sädehoito) ja systeemisiä hoitoja. Hoito on moniammatillista yhteistyötä, jossa hoitava lääkäri on hoitomuodosta ja taudin levinneisyysluokittelusta riippuen ihotautilääkäri tai onkologi. Ihoon kohdistuvista hoidoista sädehoidot ovat onkologin vastuulla, muutoin ihotautilääkäri vastaa paikallis- ja valohoidoista. Systeemihoidot ovat osittain ihotautilääkäriin ja osittain onkologin vastuulla kunkin sairaalan käytännön mukaisesti, joskin solunsalpaajahoidot annetaan yksinomaan onkologisella puolella.

Kaikkein lievimmän oireilevia T1a-potilaita (stage IA, joissa vain läiskiä, ei plakkia) voi periaatteessa seurata ilman mitään hoitoa, kunhan potilas sitoutuu seurantaan ja ymmärtää ottaa yhteyttä, jos oirekuva hankaloituu(6,7).

Stage IA, IB ja IIA ensilinjan hoitoja (taulukko 3) ovat paikalliskortikosteroidit, kloorimetriinihoito, kkUVB/PUVA ja paikallinen sädehoito (6). Kloorimetriinihoidon teho on osoitettu 12 kuukautta kestäväällä hoidolla(8). Kun paikallishoidot eivät riitä voidaan käyttää systeemihoidoja laajemman taudin tapaan (ks seuraava kappale) tai koko kehon elektronisädehoitoa (TSEBT)(6).

Stage IIB eli tuumorivaiheen taudin ensilinjan ja stage IA-IIA taudin toissijaiset hoidot ovat beksaroteeni (retinoidit), interferoni, koko kehon elektronisädehoito, matala-annoksinen metotreksaatti ja paikallinen sädehoito. Näiden menettäessä tehonsa voidaan soveltuville potilailla käyttää onkologisia hoitoja stage IV taudin tapaan (ks jäljempänä)(6).

Stage IIIA ja B eli erythrodermisessä taudissa ensisijaisina hoitovaihtoehtoina ovat beksaroteeni (retinoidit), interferoni, ekstrakorporeaalinen fotofereesi (ECP), matala-annoksinen metotreksaatti ja koko kehon elektronisädehoito (taulukko 3). Pegyloidulla interferonilla (270 mcg viikottain) saavutettiin täydellinen vaste 67 %:lla ja osittainen 17 %:lla potilaista(9). Toissijaisena hoitona voidaan käyttää onkologisia hoitoja stage IV taudin tapaan.

Taulukko 3. Iholle rajoittuneen lymfooman hoitovaihtoehdot, indikaatiot ja hoidon käytännön toteutus.

Hoito	Stage	IA-IIA		IIB		IIIA-B		Hoidon käytännön toteutus
	Linja	1.	2.	1.	2.	1.	2.	
II-IV ryhmän kortikosteroidivoide		X						Kortikosteroidin vahvuus ihoalueesta riippuen, 2–4 viikon jaksoissa.
Kloorimetriinihoito		X						MF-läiskien tai -plakkien hoitoon rajoissa ja vartalolla. Tähdätään vähintään vuoden hoitoon.
Kapeakaistainen UVB-hoito		X						Vain ohutläiskäisiin MF:iin.
Tabletti-PUVA (psoraleni +UVA-valo)		X						Plakkeihin PUVA tehokkaampi kuin kkUVB. Tabletti-PUVAa suositellaan, jotta pään alue tulisi hoidettua.
Salva-PUVA		X						Yksittäisen leesiohoitoon.
Paikallinen sädehoito		X		X				Kts. erillinen kappale.
Beksaroteeni			X	X		X		Aloitus yleensä 225-300mg vuoropäivän. Samanaikaisesti aloitetaan kilpirauhasen vajaatoimintalääkitys sekä kaksoislipidilääkitys (statiini sekä fenofibraatti). Maksa-arvojen ja täydellisen veren kuvan ja lipidien seuranta. Ei korvattavuutta.
Pegyloitu alfainterferoni			X	X		X		Aloitus 130–180 mikrogrammaa kerran viikossa. Sivuvaikutuksena flunssan kaltaiset oireet (päänsärky, kuume). Lisäksi maksa-arvojen ja täydellisen veren kuvan seuranta. Ei korvattavuutta.
Metotreksaatti			X	X		X		7,5–20 mg kerran viikossa po/sc. folaattituella
Koko ihon elektronihoido			X	X		X		Kts. erillinen kappale.
Ekstrakorporeaalinen fotofereesi						X		HUS ihotautiklinikka ja TYKS hematologia.
Brentuksimabivedotiini		Vähintään yhden aiemman systeemihoidon jälkeen						Kts taulukko 4
Mogamulitsumabi		Potilaskohtaisella luvalla						Kts taulukko 4
Pembrolitsumabi		Potilaskohtaisesti						Kts taulukko 4
Yksittäissolusolpaaja		Potilaskohtaisesti						Kts taulukko 4
Yhdistelmäsolusolpaaja		Potilaskohtaisesti						Kts taulukko 4
Allogeeninen kantasolusiirto		Nuoret potilaat, vaikea tauti remissiossa 2. linja systeemihoidolla						Kts. erillinen kappale.

## Levinneen mycosis fungoidesin (stage IVA-B) hoito

Kun ihotautilääkärin keinot eivät enää riitä tai taudissa todetaan suurisolutransformaatio, valitaan onkologinen hoito yksilöllisesti. Soveltuvilla potilailla saavutettu remissio suositellaan konsolidoitavaksi allogeenisellä kantasolusiirrolla.

Gemsitabiinille vasteita saa 48 % potilaista, näistä 20 % on täydellisiä. Etenemisvapaa aika on vaihteleva, osassa tutkimuksissa mediaani on 13,1 kk, mutta toisissa vuoden kohdalla etenemisvapaita on vain 11,1 %**(10,11)**.

CD30-positiivisessa taudissa voidaan käyttää brentuksimabivedotiinia, kunhan potilas on jossain taudin vaiheessa saanut yhtä systeemihoitoa. Positiivisuuden rajana tutkimuksessa on käytetty 10 % värjäytyvyyttä**(12)**, mutta käytännön työssä vasteisiin on riittänyt vähäinenkin positiivisuus**(13)**. Vasteen hoidolle saa 50-67% potilaista ja sen kesto alkuperäistutkimuksessa oli 15kk**(12,14)** Vaihtoehtona on liposomaalinen doksorubisiini **(2,6)**. Vasteita tulee 78 %:lle. Vasteen mediaani kesto on hiukan alle 8 kuukautta**(15)**.

CHOP-hoito on indikoitu vasta yksittäislääkkeiden jälkeen tai jos potilaalla on laaja imusolmuketauti tai viskeraaliäffisio (6). Vuoden kohdalla etenemisvapaita on 14,3 %.

Alemtutsumabi on CD52-vasta-aine, jota saa erityisluvalla. Sitä voidaan käyttää hankalahoitosisä taudissa. Potilaista 55 % saa vasteen, joista täydellisiä 32 %. Veressä täydellisiä vasteita saadaan jopa 86 %, mutta plakki-/tuumoritaudissa vain 40 %. Vasteen saaneilla mediaani aika vasteen pettämiseen on 12kk**(16)**.

Mogamulitsumabi on CC-kemokiini-reseptori4-vasta-aine. Tämä reseptori ilmentyy kaikissa T-soluista. Etenemisvapaa aika alkuperäistutkimuksessa oli 7,7 kk, vasteen saa 28 % potilaista ja se kestää 14 kuukautta. Veressä ja ihossa vaste on parempi kuin imusolmukkeissa. Mikäli tauti on sisäelimestä, vasteita ei ole odotettavissa. Ennen mahdollista allogeenistä kantasolusiirtoa hoidossa on kuitenkin pidettävä 50 vrk:n tauko lisääntyneen GVH:n riskin takia**(17)**.

Pembrolitsumabilla on saavutettu vastetta 38%, täydellisen vasteen saavutti 8%. Saavutetut vasteet olivat pitkiä, mediaaniaikaa ei saavutettu yli vuoden seurannassa. Vasteet eivät korreloineet tuumorin PD-L1 ilmentymän tai TMB:n kanssa. Vasteet tulivat esille keskimäärin 11 viikon eli noin neljän hoitosyklin jälkeen. Tutkimuksessa 9 potilasta sairasti MF:sta ja heistä vasteen sai 56%**(18)**.

## Sézaryn syndrooman hoito

Sézaryn syndrooman ensisijainen hoito on ekstrakorporeaalinen fotofereesi**(6)**. Toissijaisena vaihtoehtona voidaan käyttää klorambusiilia, joka annostellaan mieluummin jatkuvana kuin sykliittäisenä**(19)** (16). Muutoin hoidot ovat samat kuin mycosis fungoideksessa (beksaroteeni, interferoni, matala-annoksinen metotreksaatti)**(6)**.

Taulukko 4. Levinneen iholymfooman ja Sézaryn syndrooman (SS) hoitovaihtoehdot.

Hoito	Käytännön toteutus
Klorambusiili (SS)	Annostelu jatkuva 2–6 mg/vrk. Tukihoitona alkuun prednisoloni 20 mg/vrk laskien ihon rauhoittuessa vähentämään annokseen 10 mg/vrk tai lopettamaan kokonaan. Pitkää hoitoa vältettävä leukemiariskin takia.
Beksaroteeni (SS)	Kts taulukko 3.
Pegyloitu interferoni (SS)	Kts taulukko 3
Metotreksaatti (SS)	Kts taulukko 3
Gemsitabiini	1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. pv 1, 8, 15, sykli 28 vrk.
Brentuksimabi-vedotiini	CD30+ taudeissa. 1,8 mg/kg iv, sykli 21 vrk. Max. 16 hoitoa (1 vuosi).
Liposomaalinen doksorubisiini	20 mg/m <sup>2</sup> kahden viikon välein hyvään vasteeseen, jonka jälkeen ylläpitohoito samalla annoksella väliä yksilöllisesti pidentäen (ad 4 viikkoa).
CHOP-21	Yksittäislääkkeiden jälkeen tai jos potilaalla on laaja imusolmuketauti tai viskeraaliäffisio.
Alemtutsumabi	CD52 taudeissa. Tavallisin annostus on 10–15 mg kolmesti viikossa subkutaanipistoksina 12 viikon ajan. Vaihtoehtona on nousevin annoksin alkava hoito (3-10-30 mg), jonka jälkeen 30 mg s.c. kolmesti viikossa 11 viikon ajan. Opportunisti-infektoriski, PCC-profylaksia pakollinen.
Mogamulitsumabi	1 mg/kg iv viikoittain kuukauden ajan, jonka jälkeen kahden viikon välein progressioon tai sietämättömiin haittoihin asti. Vakavia haittoja 41lle %; tavallisimpia ovat pyrexia (4 %) ja selluliitti (3 %). Tavallisia lieviä haittoja ovat infuusioreaktio, aineihottuma, ripuli ja väsymys.
Ekstrakorporeaalinen fotofereesi (SS)	HUS ihotautiklinikka ja TYKS hematologia.

# Mycosis fungoideksen sädehoito

Mycosis fungoides on sädeherkkä ja sädehoitoa voidaan antaa käytännössä lähes kaikissa sairauden vaiheissa, joskin Sézaryn syndroomassa tulokset ovat ristiriitaisia**(20)**. Yksinkertaistettuna sädehoito toteutetaan paikalliseen tautiin paikallisena ihon hoitona tai laajemmassa tautimuodossa joko koko ihon hoitona tai palliatiivisena paikallishoitona**(21)**. Hoidon tavoitteena, kuten edellä aiemmin mainittu, on pääasiallisesti sairauden oireiden lievittäminen ja elämänlaadun parantaminen. Vasteen tulo kestää keskimäärin kaksi kuukautta (noin 1–4 kuukautta)**(6)**.

## Paikallinen sädehoito

Stage IA -B ja IIA, stage IIB, jossa yksittäinen/muutama T3-leesio:

Tavoitteena on systeemisen hoidon aloituksen pitkittäminen. Paikallisessa, varsinkin unilesionaalisessa, taudissa sädehoito toteutetaan kuratiivisella tavoitteella annokseen 20–24 (-30) Gy**(20,22)**. Stage IA paikallisen hoidon vaste (ORR) ilman liitännäishoitoja on 97–100 %**(20)**.

Laajemmassa taudissa voidaan antaa palliatiivista sädehoitoa (4) -8 Gy, 1–2 hoitokertaan jaoteltuna ihon kunto huomioiden. Hoito voidaan toteuttaa paikallisesti mm. yksittäisiin tai multippeleihin tuumoreihin, ihon haavaumiin sekä imusolmukealueille, usein hyvällä vasteella. Mikäli matalalla annoksella ei saada vastetta, voidaan hoito uusia suurempaan annokseen hypofraktioiden 20/2,5 Gy**(20)**. Myös varhaisessa taudin vaiheessa voi elämänlaatu olla merkittävästi heikentynyt**(7)** ja tuolloin paikallinen hoito voidaan toteuttaa sen parantamiseksi (annos 4–12 Gy)**(22)**.

## Koko ihon elektronisädehoito (total skin electron beam therapy, TSEBT)

Stage IIB, IIIA-B:

Koko ihon elektronisädehoitoa käytetään ensilinjassa laajoissa ihomuutoksissa annokseen (8-) 12 Gy. Stage IIA-taudissa TSEBT voidaan toteuttaa toisessa linjassa, mikäli sitä ei ole aiemmin annettu**(6,20)**. Tällä matalalla ad 12 Gy:n annoksella saadaan hyvä vaste ilman suurempaan annokseen liittyviä akuutteja sivuvaikutuksia**(20,23)**. Tarvittaessa katvealueet hoidetaan erikseen ja erillisiin tuumoreihin voidaan antaa tehosteannos (4–12 Gy). Haitat ovat tyypillisesti lieviä (gradus 1–2) iho- ja kynsihaittoja sekä ohimenevää alopesiaa, väsyneisyyttä ja turvotuksia**(23)**. Haitat kumuloituvat kokonaisannoksen kasvaessa. Korkeampaa kokonaisannosta ad 36 Gy voidaan käyttää yksilöllisesti harkiten. Erythrodermiapotilaita hoidettaessa on hoito syytä toteuttaa varovaisuudella (fraktiokoko, annostasos, hoitoskeema) siihen liittyvän lisääntyneen toksisiteetin vuoksi**(20)**. Tämänhetkisen tiedon mukaan matalan tai korkeamman annoksen vasteella ja vasteen kestolla on pieni, mutta ei merkittävä ero**(6)**. Hoito voidaan toteuttaa tarvittaessa myös hypofraktioituna (12/4 Gy) vastaavanlaisin vastein**(24)**.

Stage IVA-B:

TSEBT voidaan liittää systeemiseen hoitoon ja siihen voidaan yhdistää myös paikallinen sädehoito. TSEBTn toteutus on monimutkaista, usein eri tekniikoita yhdistelevä. Näistä laajimmin käytössä ns. Stanfordin tekniikka**(22,25)**. Lymfoomien sädehoidosta löytyy tarkemmin tietoa useista eri lähteistä**(20,22,26)**.

## Muiden iholymfoomien sädehoito

Primaari ihon anaplastinen lymfooma voidaan hoitaa sädehoidolla annokseen 20–30 Gy, kuratiivisellä tavoitteella, mikäli tauti paikallinen. Relapsiin tai multifokaalisiin pesäkkeisiin voidaan antaa palliatiivinen 4 Gy sädehoito**(20,22)**.

Primäärinen ihon marginaalivyöhykkeen lymfooman (PCMZL) ja primäärinen ihon follikulaarisen lymfooman (PCFCL) ensisijainen hoito on paikallinen sädehoito annokseen 24–30 Gy**(20,22)**. Hoito voidaan toteuttaa myös vaihtoehtoisesti pienempään annokseen 4 Gy. Mikäli tuolloin saadaan epätydyttävä vaste tai paikallinen relapsi, hoito toistetaan lisäsädehoitona 4–20 Gy. Relapsissa 4 Gy annos voi olla riittävä**(20)**.

Primääri ihon leg type DLBCL reagoi sädehoitoon, mutta vasteen kesto usein varsin lyhyt. Sairauden hoidossa systeemihoitoon yhdistettynä paikallisella sädehoidolla saatu merkittävästi pidempi progressiovapaa-aika kuin pelkällä systeemihoidolla**(20)**.

## Allogeeninen kantasolusiirto

Mycosis fungoideksessa/Sézaryn syndroomassa nuorilla potilailla voidaan harkita allogeenistä kantasolusiirtoa taudin relapoiduttua alle kahden vuoden sisällä primäärihoidosta. Uudella hoidolla potilas kuitenkin tulee saada (lähes) täydelliseen remissioon, että siirtoon voidaan mennä. Viiden vuoden päästä elossa oli 46 % potilaista, mutta ilman taudin etenemistä vain 32 %. Lähes puolet (45 %) potilaista progredioi jo alle 4 kuukautta hoidosta. Tutkimuksissa relapsiin liittymätön kuolleisuus 7 vuoden seurannassa on ollut 22 %**(27)**.

## Lymfooman ennuste ja tukihoidot

Mycosis fungoideksessa iholle rajoittuneessa taudissa hoidoilla voidaan saada aikaan pitkiä remissiovaiheita. Varsinaista parantavaa hoitoa ei kuitenkaan ole, ellei sellaiseksi katsota vaikeimpien IV luokan tautien allogeenista kantasolusiirtoa, ja sen vuoksi kaikki hoidot tähtäävät potilaan elämänlaadun parantamiseen ja taudin pitämiseen stabiilina. Iholymfoomat poikkeavat muista lymfoomista mm. hidaskulkuisuutensa osalta. Osalla potilaista tauti kuitenkin etenee vuosien kuluessa, jonka vuoksi potilaita on pidettävä seurannassa. Esimerkiksi kymmenen vuoden seurannassa taudin etenemistä on havaittu 12%:lla stage IA -potilaista, mutta jopa 73%:lla stage III -potilaista**(28)**.

Paikallinen tauti voidaan sädehoidolla parantaa tai saada pitkäkestoinen remissio. Levinneet taudit ovat kroonisia, mutta potilaat voivat selvitä pitkiäkin aikoja. Gemsitabiinin jälkeen 15 vuoden kohdalla 47 % potilaista oli edelleen elossa, mutta mediaani oli 5,2 vuotta**(10)**.

Kaikissa iholymfoomien eri vaiheissa on kiinnitettävä huomiota myös oireita lievittäviin hoitoihin ja elämänlaadun ylläpitoon sekä parantamiseen. Kutinan hoidossa voidaan käyttää paikallisesti perusvoiteita, ihoalueiden mukaisesti eri kortikosteroidivoiteita sekä suun kautta otettavia lääkkeitä: antihistamiineja, mirtatsapiinia, gapapentiinia. Stafylokokkus aureus -kolonisaation osuutta erythrodermisen MF:n ja Sézaryn syndrooman oirelehteluiden syynä on spekuloitu ja sen hoito antibiootein (kefalosporiini, amoksisilliini-klavulaanihappo, metronidatsoli, doksisykliini) on osoitettu parantavan ihotilannetta**(29)**.

## Lähteet

1. Syöpärekisteri [Internet]. Raportti No. Saatavissa: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
2. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. lokakuuta 2018;29:iv30–40. doi:10.1093/annonc/mdy133
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBDO, Berti E, ym. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. heinäkuuta 2022;36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
4. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. *Arch Dermatol*. 1. heinäkuuta 2003;139(7). doi:10.1001/archderm.139.7.857
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, ym. 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*. 15. syyskuuta 2007;110(6):1713–22. doi:10.1182/blood-2007-03-055749
6. Latzka J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Guenova E, ym. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2023. *European Journal of Cancer*. joulukuuta 2023;195:113343. doi:10.1016/j.ejca.2023.113343
7. Quaglino P, Prince HM, Cowan R, Vermeer M, Papadavid E, Bagot M, ym. Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study\*. *Br J Dermatol*. huhtikuuta 2021;184(4):722–30. doi:10.1111/bjd.19252
8. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, ym. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma: Positive Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel Mechlorethamine, 0.02%, Gel in Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol*. 1. tammikuuta 2013;149(1):25. doi:10.1001/2013.jamadermatol.541
9. Schiller M, Tsianakas A, Sterry W, Dummer R, Hinke A, Nashan D, ym. Dose-escalation study evaluating pegylated interferon alpha-2a in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Acad Dermatol Venereol*. marraskuuta 2017;31(11):1841–7. doi:10.1111/jdv.14366
10. Pellegrini C, Stefoni V, Casadei B, Maglie R, Argnani L, Zinzani PL. Long-term outcome of patients with advanced-stage cutaneous T cell lymphoma treated with gemcitabine. *Ann Hematol*. marraskuuta 2014;93(11):1853–7. doi:10.1007/s00277-014-2121-1
11. Hughes CFM, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, ym. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*. 1. tammikuuta 2015;125(1):71–81. doi:10.1182/blood-2014-07-588236
12. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, ym. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *The Lancet*. elokuuta 2017;390(10094):555–66. doi:10.1016/S0140-6736(17)31266-7

13. Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, Nikolaou V, Iliakis T, Dalamaga M, ym. Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity\*. *Br J Dermatol.* marraskuuta 2021;185(5):1035–44. doi:10.1111/bjd.20588
14. Blazejak C, Oymanns M, Stranzenbach R, Hillen U, Mitteldorf C, Nicolay JP, ym. Brentuximab Vedotin in Advanced-Stage Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome with Low CD30 Expression: Real-World Data from the German Cutaneous Lymphoma Network. *Cancers.* 28. joulukuuta 2025;18(1):97. doi:10.3390/cancers18010097
15. Falkenhain-López D, Fulgencio-Barbarin J, Puerta-Peña M, Montero-Menárguez J, Sánchez-Velázquez A, Ortiz-Romero PL. Single-centre experience of using pegylated liposomal doxorubicin as maintenance treatment in mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* helmikuuta 2022;186(2):363–5. doi:10.1111/bjd.20757
16. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, ym. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 1. kesäkuuta 2003;101(11):4267–72. doi:10.1182/blood-2002-09-2802
17. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, ym. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* syyskuuta 2018;19(9):1192–204. doi:10.1016/S1470-2045(18)30379-6
18. Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, Foss F, Moskowitz AJ, Shustov A, ym. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *JCO.* 1. tammikuuta 2020;38(1):20–8. doi:10.1200/JCO.19.01056
19. Coors EA, Von Den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *British Journal of Dermatology.* heinäkuuta 2000;143(1):127–31. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03601.x
20. NCCN Guidelines, Primary Cutaneous Lymphomas [Internet]. Raportti No. Saatavissa: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1491>
21. Hristov AC, Tejasvi T, A. Wilcox R. Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American J Hematol.* lokakuuta 2021;96(10):1313–28. doi:10.1002/ajh.26299
22. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics.* toukokuuta 2015;92(1):32–9. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.008
23. Morris S, Scarisbrick J, Frew J, Irwin C, Grieve R, Humber C, ym. The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics.* marraskuuta 2017;99(3):627–33. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.05.052
24. Jeans EB, Hu YH, Stish BJ, King B, Davis M, Harmsen WS, ym. Low-Dose Hypofractionated Total Skin Electron Beam Therapy for Adult Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Practical Radiation Oncology.* marraskuuta 2020;10(6):e529–37. doi:10.1016/j.prro.2020.08.001

25. Chowdhary M, Chhabra AM, Kharod S, Marwaha G. Total Skin Electron Beam Therapy in the Treatment of Mycosis Fungoides: A Review of Conventional and Low-Dose Regimens. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. joulukuuta 2016;16(12):662–71. doi:10.1016/j.clml.2016.08.019
26. Suomen lymfoomaryhmä, hoitosuosituks<sup>et</sup> [Internet]. Raportti No. Saatavissa: <https://onkologiayhdistys.fi/hoitosuosituks<sup>et</sup>/lymfoomaryhman-hoitosuosituks<sup>et</sup>/>
27. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, ym. Long-Term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party Extended Analysis. *JCO*. 10. lokakuuta 2014;32(29):3347–8. doi:10.1200/JCO.2014.57.5597
28. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, ym. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *JCO*. 1. marraskuuta 2010;28(31):4730–9. doi:10.1200/JCO.2009.27.7665
29. Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, Nielsen PR, Blümel E, Rittig AH, ym. Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 26. syyskuuta 2019;134(13):1072–83. doi:10.1182/blood.2018888107