

Metody leczenia ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego

H. Miles Prince,¹ Sean Whittaker,² Richard T. Hoppe³

STRESZCZENIE

Najczęściej występującymi podtypami pierwotnych skórnych chłoniaków T-komórkowych są: ziarniniak grzybiasty (MF) oraz zespół Sézary'ego (SS). U większości pacjentów choroba przebiega powoli, ale ponieważ jest nieuleczalna, terapia powinna skupiać się na zmniejszeniu objawów, dolegliwości i defektów kosmetycznych, przy jednoczesnym ograniczeniu jej toksyczności. Leczenie MF/SS powinno być dobrane odpowiednio do stadium choroby. Typowo, we wczesnych etapach chłoniaka (IA-IIA) wykorzystuje się metody bezpośrednio oddziałujące na skórę, w tym: miejscowe glikokortykosteroidy, fototerapię (psoraleny w połączeniu z promieniowaniem UVA lub promieniowanie UVB), miejscową chemioterapię, beksaroten aplikowany miejscowo lub podawany ogólnie oraz radioterapię. Terapie układowe wykorzystuje się w przypadku oporności we wczesnych stadiach, w stadiach zaawansowanych (IIB-IV) oraz transformacji choroby. Obejmują one stosowanie retinoidów, takich jak beksaroten, interferon α , inhibitory deacetylazy histonowej, cytotoksyczne białka fuzyjne (denileukina difitoks), chemioterapię włącznie z przeszczepem oraz fotoferezy pozaustrojowej. Wśród leków będących przedmiotem intensywnych badań wymienia się: inhibitory deacetylazy histonowej, forodezynę, przeciwciała monoklonalne, inhibitory proteasomów oraz substancje immunomodulujące, takie jak lenalidomid. Właściwe jest rozważenie zastosowania nowatorskiej terapii u chorych, u których leczenie pierwszego rzutu nie przyniosło rezultatu, ale nie stosowano u nich jeszcze chemioterapii.

Wprowadzenie

Na pierwotne chłoniaki skóry składają się nowotwory wywodzące się zarówno z limfocytów T (75%+), jak i limfocytów B. Te chłoniaki występują z częstością 0,3-1 na 100 000 pacjentów na rok, stanowiąc 2% wszystkich chłoniaków.^{1,2} Jest wiele różnych typów skórnych chłoniaków T-komórkowych (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL). Do niedawna istniały dwie klasyfikacje CTCL, jedna stworzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i druga opracowana przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).⁴ Ta ostatnia klasyfikacja dzieli chorobę na przebiegającą agresywnie lub powoli opierając się na kryteriach kliniczno-patologicznych. W 2005 roku połączono oba systemy klasyfikacyjne (tab. 1). W obecnym opracowaniu skupiamy się na najczęstszych postaciach CTCL – ziarniniaku grzybiastym (mycosis fungoides, MF) oraz jego postaci białaczkowej – zespole Sézary'ego (Sézary syndrome, SS).

Obszerna lista objawów klinicznych oraz możliwości terapeutycznych powodują, że leczenie MF/SS jest złożone i nie ma jednego algorytmu postępowania. Istnieje kilka opublikowanych wskazówek terapeutycznych, z którymi warto się zapoznać, a które dostarczają bardziej szczegółowych przesłanek dla naszych wytycznych leczniczych w odniesieniu do różnych postaci klinicznych MF/SS. Składają się na nie zarówno rekomendacje National Cancer Center Network (www.nccn.org),⁵ jak i European Society of Medical Oncology⁶ oraz EORTEC,⁷ przy czym nasze wskazówki są najbliższe tym ostatnim wytycznym. Warto zauważyć, że wspomniane wytyczne oparte są na nieco ograniczonych dowodach, ponieważ CTCL stanowią bardzo rzadkie choroby i, jak dotąd, przeprowadzono jedynie kilka randomizowanych badań. Ponadto, planując leczenie chorego należy wziąć pod uwagę indywidualne czynniki, takie jak:

¹Division of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Center i Uniwersytet w Melbourne, Victoria, Australia,

²St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust of Genetics and Molecular Medicine, King's College London, Londyn, Wielka Brytania,

³Department of Radiation Oncology, Stanford University, CA

Praca została zgłoszona 5 lipca 2009, zaakceptowana 5 sierpnia 2009; opublikowana on-line, jako Blood First Edition paper, 20 sierpnia 2009; DOI 10.1182/blood-2009-07-202895.

Adres do korespondencji: H. Miles Prince, Division of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Institute, Locked Bag 1, A'Beckett St, Melbourne 8006, Victoria, Australia; e-mail: miles.prince@petermac.org.

Blood. 2009;114:4337-4353

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(3):41-65

Tabela 1. Klasyfikacja chłoniaków skóry przebiegających z pierwotnymi objawami skórnymi, wg WHO-EORTC¹

Skórne chłoniaki T-komórkowe i chłoniaki z komórek NK
MF
Odmiany i podtypy MF Folikulotropowy MF Siatkowica pagetoidalna (Pagetoid reticulosis) Ziarniniakowe zwiotczenie skóry (Granulomatous slack skin)
Zespół Sézary'ego
Białaczka/chłoniak z komórek T u dorosłych
Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek CD30⁺ Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy z komórek CD30 ⁺ Lymphomatoid papulosis
Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej
Pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy
Pierwotnie skórny chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony Pierwotnie skórny chłoniak epidermotropowy z komórek CD8 ⁺ o agresywnym przebiegu (grupa tymczasowa) Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T γ δ (grupa tymczasowa) Pierwotnie skórny chłoniak z małych i średnich komórek T CD4 ⁺ (grupa tymczasowa)
Skórne chłoniaki B-komórkowe
Pierwotnie skórny chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej
Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania, grudkowy
Pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B, typ nogi
Pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B, inny wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B
Nowotwory wywodzące się z komórek prekursorowych
Nowotwór hematodermiczny z komórek CD4 ⁺ /CD56 ⁺ (chłoniak blastyczny z komórek NK)

wiek i choroby współistniejące, a zwłaszcza ryzyko infekcji, na które chorzy na MF/SS są bardzo podatni. W rzeczywistości postępowanie terapeutyczne jest wielodyscyplinarne, dlatego przedstawiamy wspólny punkt widzenia dermatologa, radiologa onkologicznego oraz hematologa. Podsumowanie różnych opcji terapeutycznych zostało przedstawione w tabeli 2. Naszym celem było skierowanie uwagi klinicystów na najczęściej występujące sytuacje kliniczne.

BADANIA

Nie do przecenienia jest fakt, że diagnostyka CTCL wymaga powiązania objawów klinicznych z wynikami badania histopatologicznego, dlatego zaleca się korzystanie

z pomocy patologa, doświadczonego w diagnozowaniu tych chorób. W ostatnim czasie International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) zaprezentowało konsensus dotyczący rozpoznawania wczesnych stadiów MF. Wynika z niego, że większość przypadków CTCL diagnozowana jest na podstawie wycinków skóry barwionych hematoksyliną i eozyną oraz wykonania odpowiedniego immunofenotypowania, najczęściej za pomocą oznaczeń immunohistochemicznych, a w niektórych przypadkach z zastosowaniem cytometrii przepływowej wraz z oceną klonalności rearanżacji genów łańcucha γ receptora TCR z wykorzystaniem metody PCR zarówno w świeżych, jak i utrwalonych w formalinie biopsjach skóry.⁸ Wskazówki diagnostyczne zostały zebrane w tabeli 3. Stosuje się tutaj algorytm łączący ocenę kliniczną i laboratoryjną.

Należy zwrócić uwagę na to, że w przypadku diagnostyki MF często zdarza się, że przez wiele lat nie można ustalić ostatecznego rozpoznania, konieczna jest obserwacja chorego i powtarzanie biopsji skóry.^{9,10} Takie postępowanie pozwala uniknąć licznych badań w przypadku choroby o łagodnym przebiegu, której rokowanie nie zmienia się przez wczesną, agresywną interwencję.

CHŁONIAKI T-KOMÓRKOWE SKÓRY INNE NIŻ MF

Kluczowym aspektem terapii CTCL jest rozróżnienie rzadkich chłoniaków T-komórkowych innych niż MF (non-MF CTCL) od ziarniniaka grzybiastego.¹ Często pomocne w zróżnicowaniu wspomnianych chłoniaków z ziarniniakiem grzybiastym są objawy kliniczne. Z kolei korelacja kliniczno-patologiczna stanowi podstawę do odróżnienia MF od innych rzadkich podtypów CTCL, choroby przejściowej, obwodowego chłoniaka T-komórkowego, a być może nawet od rzadkich postaci MF. Podejście do leczenia chłoniaków T-komórkowych innych niż MF jest wysoce zróżnicowane, od postępowania zachowawczego w przypadku CD30⁺ CTCL, jak lymphomatoid papulosis (LyP), do bardzo agresywnej terapii w przypadku skórnych chłoniaków γ δ T-komórkowych lub pierwotnie skórny chłoniak epidermotropowy z komórek T cytotoksycznych CD8⁺ o agresywnym przebiegu. Omówienie CTCL innych niż ziarniniak grzybiasty przekracza możliwości niniejszej pracy a czytelnika odsyłamy do opracowania WHO-EORTC w celu zapoznania się z objawami klinicznymi oraz strategiami terapeutycznymi.¹

STADIUM CHOROBY

Postępowanie terapeutyczne w przypadku MF/SS zależy od stadium choroby. Opierając się na klasyfikacji TNM wyróżnia się 4 stadia kliniczne (tab. 4), które pozwalają na kliniczny podział choroby na stadia od wczesnego do zaawansowanego¹¹ (tab. 5). W stadium I stwierdza się zmiany rumieniowe i naciekowe. Wyróżnia się tu stadium I A (jeśli zmiany skórne nie przekraczają 10% po-

wierzchni ciała) oraz IB (jeśli zajmują >10%). W stadium IIA stwierdza się występowanie klinicznie istotnej limfadenopatii, bez nacieku w obrębie węzłów chłonnych. Występowanie guzów w obrębie skóry jest typowe dla stadium IIB, podczas gdy erytrodermia charakteryzuje stadium III. W przypadku stwierdzenia nacieku

w obrębie węzłów chłonnych rozpoznajemy stadium IVA, a w przypadku zajęcia narządów wewnętrznych IVB. Chorzy w stadium IA, IB oraz IIA określane są, jako chorujący na niezaawansowane stadium ziarniniaka grzybiastego, natomiast w przypadku stadiów IIB (guzy), III (erytrodermia) oraz IV (patologiczne węzły chłonne z lub bez

Tabela 2. Podsumowanie strategii terapeutycznych dla MF/SS

Leczenie	MF		SS/erytrodermiczny MF	Komentarz
	Stadium wczesne	Stadium zaawansowane		
Miejskowe glikokortykosteroidy	++++	++	+++	Kontrola objawowa
PUVA	++++	+	+++	Ograniczona dostępność poza ośrodkami miejskimi
UVB	+++	+	++	Łatwiej dostępne niż PUVA
Miejskowa chemioterapia	+			Jeśli liczba zmian jest ograniczona
Imikwimod	+			Jeśli zmiany są małe a ich liczba ograniczona
Terapia fotodynamiczna	+			Jeśli liczba zmian jest ograniczona, ograniczona dostępność
Retinoidy	+	+	+	Zwykle leczenie II rzutu, rzadziej stosowane odkąd jest beksaroten
Beksaroten	++	+++	+++	Zwykle leczenie II rzutu, może być łączony z PUVA lub IFN- α
Interferon α	++	+++	++++	Leczenie II rzutu
HDACi	+	+++	++++	Poza II linię leczenia
Doustny metotreksat	+	+++	++	Małe dawki raz w tygodniu
Zlokalizowana radioterapia	+	+++		Jeśli nacieki są zlokalizowane lub duże lub guzowate węzły
TSEB	+	++	+	W przypadku rozsianej choroby
Układowa chemioterapia		++	++	Poza II linię leczenia
ECP		++++		Jeśli wykrywalne są krążące klony
Przeszczep autologiczny		+	+	W wybranych przypadkach
Przeszczep alogeniczny		+	+	W wybranych przypadkach
Denileukina diftitoks		++	++	Poza II linię leczenia
Alemtuzamab		+	+	Poza II linię leczenia, działanie immunosupresyjne
Inhibitory proteasomów		+		W trakcie badań
Substancje immunomodulujące (lenalidomid)		+		W trakcie badań

*MF – ziarniniak grzybiasty, SS – zespół Sézary'ego, PUVA – naświetlania UVA w połączeniu z psoralenami, UVB – naświetlania UVB, ECP – fotofereza pozaustrojowa, HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej, TSEB – napromienianie całej skóry wiązką szybkich elektronów
Krzyżyk oznacza częstość zastosowania: +++++ najczęściej, +++ bardzo często, ++ umiarkowanie często, + okazjonalnie*

Tabela 3. Algorytm diagnostyczny wczesnego MF opracowany przez ISCL⁸

	Podstawowe	Kryteria		System oceny	
		Dodatkowe	Inne	2 punkty	1 punkt
Cechy kliniczne	Stałe i/lub postępujące zmiany rumieniowe/płaskie nacieki	(1) Lokalizacja niezwiązana z ekspozycją na słońce (2) Zmienna wielkość/kształt (3) Poikilodermia		2 punkty dla kryteriów podstawowych i 2 dodatkowych	1 punkt dla kryteriów podstawowych i 1 dodatkowego
Cechy histopatologiczne	Powierzchniowy naciek limfoidalny	(1) Epidermotropizm bez spongiozy (2) Atypia limfocytów*		2 punkty dla kryteriów podstawowych i 2 dodatkowych	1 punkt dla kryteriów podstawowych i 1 dodatkowego
Biologia molekularna			Klonalna rearanżacja genów receptorów limfocytów T		1 punkt za klonalność
Immunopatologia			<50% CD2 ⁺ , CD3 ⁺ i/lub CD5 ⁺ <10% CD7 ⁺ Naskórkowa/skórna niezgodność CD2, CD3, CD5 lub CD7†		1 punkt za 1 lub więcej kryteriów

Aby rozpoznać MF wymagane jest uzyskanie łącznie 4 punktów, biorąc pod uwagę każdą kombinację punktów z następujących kryteriów: cechy kliniczne, histopatologiczne, biologii molekularnej i immunopatologii.

**Atypowy limfocyt jest definiowany jako komórka z powiększonym, hiperchromatycznym jądrem o pobrudzonym lub nieregularnym kształcie.*

†Brak antygenów T-komórkowych ograniczony do naskórka

Tabela 4. Klasyfikacja MF i SS zmodyfikowana przez ISCL/EORTC¹¹

TNMB klasyfikacja	Charakterystyka
Skóra	
T1	Ograniczone zmiany rumieniowe,* grudki i/lub nacieki† pokrywające <10% powierzchni skóry, mogą dalej zostać podzielone na T1a (tylko zmiany rumieniowe) vs T1b (nacieki±zmiany rumieniowe)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki lub nacieki pokrywające ≥10% powierzchni ciała, mogą dalej zostać podzielone na T2a (tylko zmiany rumieniowe) vs T2b (nacieki±zmiany rumieniowe)
T3	Jeden lub więcej guzów‡ (średnica ≥1 cm)
T4	Współistnienie rumienia pokrywającego ≥80% powierzchni ciała
Węzły chłonne	
N0	Brak klinicznie nieprawidłowych obwodowych węzłów chłonnych, [§] biopsja niewymagana
N1	Klinicznie nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, histopatologicznie stopień 1 (wg skali holenderskiej) lub NCI LN0-2
N1a	Brak klonów¶
N1b	Obecne klony¶
N2	Klinicznie nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne, histopatologicznie stopień 2 (wg skali holenderskiej) lub NCI LN3
N2a	Brak klonów¶
N2b	Obecne klony¶
N3	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie stopień 3-4 (wg skali holenderskiej) lub NCI LN4, brak lub obecne klony
Nx	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, brak potwierdzenia histologicznego
Narządy wewnętrzne	
M0	Brak zajęcia narządów wewnętrznych
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (konieczne jest potwierdzenie patologiczne¶ zajęcia narządów musi być ograniczone)

Tabela 4. Klasyfikacja MF i SS zmodyfikowana przez ISCL/EORTC¹¹) (cd)

TNMB klasyfikacja	Charakterystyka
Krew	
B0	Brak znaczącego zajęcia krwi: ≤5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (komórki Sézary'ego) [#]
B0a	Brak klonów ^l
B0b	Obecne klony ^l
B1	Niewielkie zajęcie krwi: >5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale nie spełniają kryterium B ₂
B1a	Brak klonów ^l
B1b	Obecne klony ^l
B2	Duże zajęcie krwi: ≥1000/μl komórek Sézary'ego [#] z obecnością klonów ^l

**Dla skóry, zmiana rumieniowa – wykwit płaski o każdej wielkości, bez znacznego wyniesienia lub stwardnienia. Należy zwrócić uwagę na obecność lub brak hipo- lub hiperpigmentacji, łuski, strup i/lub poikilodermię.*
^lDla skóry, naciek oznacza zmianę każdej wielkości, która jest wyniosła lub stwardniała. Należy zwrócić uwagę na obecność lub brak łuski, strupa i/lub poikilodermię. Ważne jest udokumentowanie cech histopatologicznych, takich jak: folikulotropizm lub transformacja olbrzymiokomórkowa (>25% komórek olbrzymich), CD30⁺ lub CD30⁻ oraz cech klinicznych, takich jak: owrzodzenie.
[#]Dla skóry, guz to wykwit o średnicy co najmniej 1 cm o charakterze litym lub guzkowym z udowodnionym wzrostem w głąb i/lub wertykalnym. Należy zwrócić uwagę na liczbę wykwitów, ich łączną objętość, wielkość największego z nich oraz zajęty okolicę. Również należy zwrócić uwagę czy są histologiczne cechy transformacji wielkokomórkowej. Pożądane jest fenotypowanie CD30.
[§]Dla węzłów chłonnych, nieprawidłowe obwodowe węzły chłonne wskazują na każdy wyczuwalny badaniem palpacyjnym obwodowy węzeł chłonny, który jest twardy, nieregularny, występuje w pakietach, jest nieprzesuwalny, a jego średnica wynosi 1,5 cm lub więcej. Należy zwrócić uwagę, że węzły chłonne dostępne badaniem palpacyjnym to: szyjne, podobojczykowe, w okolicy nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej, pachowe i pachwinowe. Centralne węzły chłonne, które nie są dostępne badaniem histopatologicznym, nie są obecnie brane pod uwagę, chyba że w celu ustalenia histopatologicznego stopnia N3.
^lKlon limfocytów T jest określany w reakcji PCR lub też techniką Southern blot przeprowadzaną w zakresie genu receptora limfocyty T.
[#]Dla narządów wewnętrznych, śledziona i wątroba mogą być oceniane z zastosowaniem kryteriów obrazowych.
[#]Dla krwi, komórki Sézary'ego (SC) są definiowane jako limfocyty o pobrużdżonym jądrze. Jeśli nie można zastosować SC w celu oceny zajęcia krwi w stopniu B2, wówczas należy stosować jedno z następujących kryteriów, łącznie z pozytywną klonalną rearanżacją TCR: (1) zwiększenie komórek CD4⁺ lub CD3⁺ ze stosunkiem CD4/CD8 = 10 lub więcej lub (2) zwiększenie CD4⁺ z nieprawidłowym immunofenotypem, z utratą CD7 lub CD26.

zajęcia narządów wewnętrznych) mówi się o stadium zaawansowanym.

ROKOWANIE

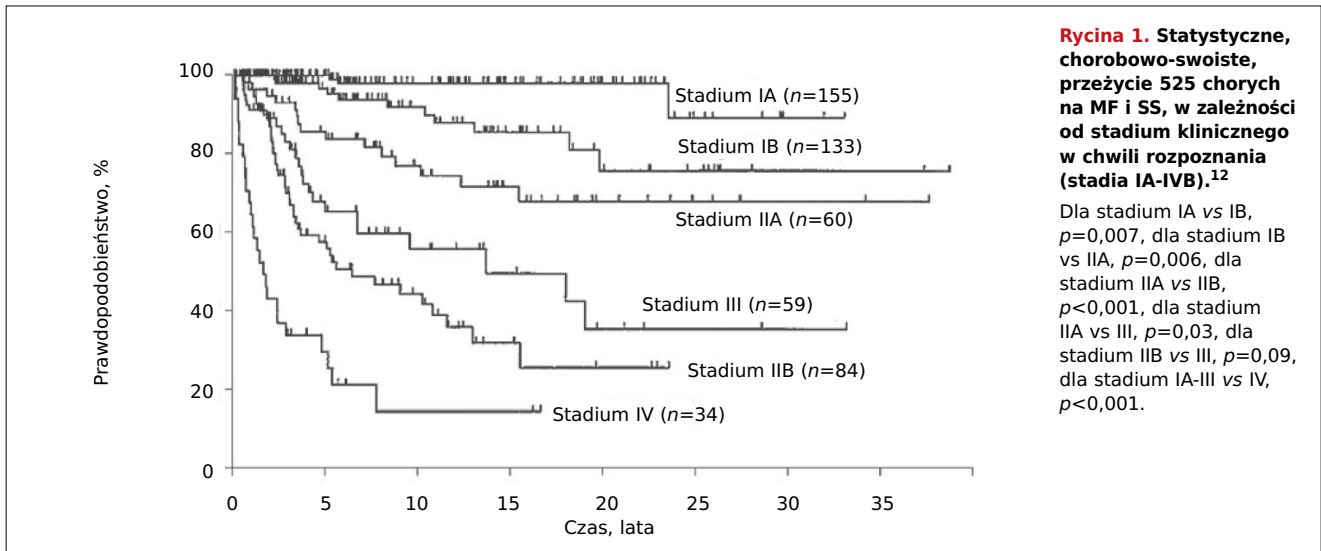
Chociaż zarówno ziarniniak grzybiasty, jak i zespół Sézary'ego są uznawane za choroby nieuleczalne, należy pamiętać, że u większości chorych przebieg jest łagodny i będą oni żyli przez wiele lat. W rzeczywistości ocenia się, że 65-85% chorych na MF znajduje się w stadium IA lub IB.^{9,12} Stadium choroby stanowi najważniejszy czynnik wpływający na decyzję o wyborze terapii, jak również na dalsze rokowanie. U większości chorych na niezaawansowane stadia chłoniaka (IA, IB oraz IIA) nie rozwinie się bardziej zaawansowana postać, natomiast chorzy z jedynie izolowanymi zmianami rumieniowo-złuszczającymi (T1-T2) przeżywają średnio więcej niż 12 lat¹²⁻¹⁴ (ryc. 1). Ponadto, chorzy w stadium IA nie żyją krócej niż osoby populacji ogólnej, dobrani odpowiednio pod względem wieku, płci i rasy.¹³

Chorzy w zaawansowanym stadium choroby (IIB, III oraz IVA), z obecnością guzów, erytrodemii, zajęciem węzłów chłonnych lub krwi, ale bez zajęcia narządów wewnętrznych, przeżywają średnio około 5 lat od chwili wystąpienia zmian. Warto zwrócić uwagę, że chorzy, u których występują guzy (T3), rokują gorzej niż

Tabela 5. Stopień zaawansowania ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego w modyfikacji ISCL/EORTC

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1,1	1,2	0	0, 1
Zaawansowane stadium choroby¹¹				
IIB	3	0-2	0	0, 1
III	4	0-2	0	0, 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

ci z erytrodemią (T4). W przebiegu chłoniaka rzadko dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, a mediana czasu przeżycia tych chorych wynosi 2,5 roku lub mniej.^{9,12,13,15,16}



Badania. W tabeli 6 przedstawiono postępowanie prowadzące do ustalenia stopnia zaawansowania choroby, oparte na rekomendacjach ISCL.¹¹ W przypadku chorych z bardzo ograniczonymi zmianami rumieniowymi lub naciekami, bez wyczuwalnych węzłów chłonnych, nie jest wymagane szerokie postępowanie diagnostyczne. Sporadycznie wystąpi u nich powiększenie lokalnych węzłów chłonnych, co wiąże się ze zmianami odczynowymi, a nie rzeczywistym zajęciem węzłów chłonnych w przebiegu ziarniniaka grzybiastego. Zatem, wykonywanie biopsji u każdego chorego z nieznacznie powiększonymi węzłami chłonnymi nie zawsze jest konieczne. Ponieważ zajęcie węzłów chłonnych ma znaczenie prognostyczne, zasadniczo zalecamy pobranie węzła chłonnego, jeśli jego średnica przekracza 1,5 cm (tab. 4). Względne wątpliwości przed wykonaniem biopsji węzła chłonnego wiążą się z częstą kolonizacją skóry chorych na MF/SS przez patogenne mikroorganizmy, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji po zabiegu.

Charakterystyczne cechy prognostyczne, poza stadium choroby. Kliniczne stadium zaawansowania choroby jest, jak dotąd, najistotniejszym czynnikiem prognostycznym. We wczesnych fazach MF występuje jednak pewna niejednorodność. W rzeczywistości wyodrębniamy pośrednią grupę ryzyka, do której zaliczamy chorych na granicy choroby łagodnej i zaawansowanej. W tej grupie znajdują się chorzy w stadium IIA/IB z folikulotropową odmianą ziarniniaka grzybiastego, jak również z bardzo grubymi naciekami.^{17,18} Uważa się, że relatywnie gorsze wyniki terapii w tych grupach związane są z obniżoną odpowiedzią na leczenie ograniczone do zmian skórnych (skin-directed therapy, SDT).¹⁹ Wśród chorych z zaawansowaną chorobą gorsze rokowanie dotyczy stadium IIB z mnogimi guzami oraz przypadku transformacji wielkomórkowej MF (patrz „Transformacja choroby”).⁹ Po-

nadto, niezależnym czynnikiem związanym ze skróceniem przeżycia jest mała liczba komórek T CD8⁺ w nacieku skórnym lub we krwi.^{14,20,21}

Postępowanie we wczesnych stadiach ziarniniaka grzybiastego (IA-IIA)

PODEJŚCIE OGÓLNE

Jak już wspomniano, w przypadku zdecydowanej większości chorych stwierdza się początkowe stadium choroby (tab. 7). Ponieważ wczesne leczenie nie ma wpływu na czas przeżycia chorych,¹⁶ zaleca się nieagresywne metody terapeutyczne, które mają na celu redukcję objawów klinicznych i poprawę stanu dermatologicznego, przy jednoczesnej ograniczonej toksyczności. Przewidywane długie przeżycie chorych w stadium IA sprawia, że postępowanie wyczekujące może być uznana opcją terapeutyczną w przypadku wybranych chorych, pod warunkiem uważnego monitorowania ich stanu. Zakładając, że zmiany skórne występują zwykle w kilku lokalizacjach, leczenie początkowe to przede wszystkim SDT, którego celem jest kontrolowanie zmian skórnych, przy jednoczesnym zmniejszeniu chorobowości. Leczeniem z wyboru są miejscowo lub doogniskowo aplikowane glikokortykosteroidy oraz psoraleny w połączeniu z promieniowaniem UVA (PUVA) lub UVB. Z reguły, w przypadku małego nasilenia zmian rumieniowych, miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, które przez wiele lat kontrolują przebieg choroby i tym samym stanowią jedyną wymaganą formę terapii. Zmiany rumieniowe i płaskie naciekowe mogą być również leczone miejscowymi glikokortykosteroidami. Najskuteczniejsze w osiągnięciu obiektywnej remisji choroby są silnie działające glikokortykosteroidy (klasa I, wg klasyfikacji ame-

Tabela 6. Zalecane badania/początkowa klasyfikacja u chorych na ziarniniaka grzybiastego/zespół Sezary'ego¹¹
Badanie i klasyfikacja

Pełne badanie przedmiotowe:

Określenie rodzaju zmian skórnych

Jeśli są to tylko zmiany rumieniowe/nacieki lub erytrodemia należy ocenić jaki procent powierzchni skóry jest zajęty oraz zwrócić uwagę na ewentualne owrzodzenia w obrębie zmian

Jeśli obecne są guzy, należy określić ich liczbę, łączną objętość, rozmiar największego z nich oraz zajęta okolicę

Stwierdzenie wyczuwalnych węzłów chłonnych, zwłaszcza o średnicy $\geq 1,5$ cm lub twardych, nieregularnych, w pakietach, nieprzesuwalnych

Stwierdzenie powiększenia jakiegokolwiek narządu

Biopsja skóry

Jeśli pobierany jest tylko jeden wycinek, należy go pobrać z miejsca, gdzie naciek jest największy

Należy wykonać immunofenotypowanie w celu oznaczenia przynajmniej następujących markerów: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 i CD8 oraz markerów komórek B: CD20 i CD30. Immunofenotypowanie może być wskazane także w sytuacjach, gdy bierze się pod uwagę: lymphomatoid papulosis, chłoniaka anaplastycznego lub też transformację olbrzymiokomórkową

Ocena klonalności rearanżacji genów TCR

Badania krwi

Morfologia z manualną oceną, enzymy wątrobowe, LDH, kompleksowa biochemia

Rearanżacja genów TCR i genetyczne pokrewieństwo do jakiegokolwiek klonu w skórze

Ocena nieprawidłowych limfocytów albo przez określenie liczby SC, albo metodą cytometrii przepływową (w tym CD4⁺/CD7⁻ lub CD4⁺/CD26⁻)

Badania radiologiczne

W przypadku chorych w stadium T₁N₀B₀ bez innych obciążeń i bez dolegliwości związanych z innymi narządami oraz w przypadku wybranych chorych T₂N₀B₀ z ograniczonym zajęciem skóry badania radiologiczne mogą być ograniczone do zdjęcia RTG klatki piersiowej lub USG obwodowych węzłów chłonnych w celu wykluczenia adenopatii

W przypadku wszystkich innych chorych niż pozostających w domniemanym stadium IA oraz wybranych w stadium T2 bez cech adenopatii i zajęcia krwi, zaleca się wykonanie TK klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy \pm FDG-PET w celu wykluczenia potencjalnej limfadenopatii, zajęcia narządów wewnętrznych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, w przypadku chorych, którzy nie mogą zostać w bezpieczny sposób poddani badaniu TK możliwe jest wykonanie MR

Biopsja węzłów chłonnych

Wycięcie węzła jest wskazane w przypadku, gdy jego średnica $\geq 1,5$ cm i/lub jest on twardy, nieregularny, tworzy pakiety i jest nieprzesuwalny

Miejsce biopsji: preferowany jest największy węzeł chłonny, drenujący okolicę zajętej skóry lub, gdy dostępne jest badanie FDG-PET węzeł wykazujący największą wartość wystandaryzowanego wychwytu, jeśli niedostępne są wyniki badań obrazowych a zajętych jest kilka węzłów i mają one zbliżoną wielkość, kolejność pobierania jest następująca: węzły szyjne, pachowe i pachwinowe

Ocena: ocena w mikroskopie świetlnym, cytometria przepływowa, rearanżacja genów TCR

TCR – receptor limfocyty T, FDG-PET18 – pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem F-fluoro-2-deoksyglukozy.

rykańskiej – przyp. tłum), takie jak: 0,05% dwuproopionian betametazonu lub 0,1% pirośluzan mometazonu (klasa II – przyp. tłum.). Chorzy w stadium T1 wykazywali w około 60-65% przypadków całkowitą odpowiedź (complete response, CR) na leczenie glikokortykosteroidami, a w 30% częściową (partial response, PR). Z kolei chorzy w stadium T2 (uogólnione zmiany rumieniowe/nacieki zajmujące $>10\%$ powierzchni ciała) wykazywali 25% CR i 57% PR. Ponadto, glikokortykosteroidy stosowane miejscowo mają zbliżony do innych form SDT wskaźnik całkowitej remisji.²² W leczeniu wyniosłych

zmian MF, nacieków czy guzów, skuteczne jest doogńiskowe podawanie glikokortykosteroidów.

W przypadku bardziej rozszanych zmian skórnych, zaleca się fototerapię z wykorzystaniem naświetlań metodą PUVA lub promieniowania UVB. W odniesieniu do chorych ze zmianami rumieniowymi wskaźnik całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie metodą PUVA jest wysoki i wynosi 58-83%, podczas gdy ogólna odpowiedź na leczenie (zarówno CR, jak i PR) wynosi do 95%.^{23,24} Ponadto, często obserwuje się wydłużony czas remisji, trwający średnio 43 miesiące.²³ W utrzy-

Tabela 7. Zalecenia dotyczące terapii ziarniniaka grzybiastego w stadiach IA, IB i IIA

Leczenie	Komentarz*
I rzutu	
Postępowanie wyczekujące	Takie postępowanie jest zwykle odpowiednie dla chorych w stadium IA, w połączeniu z leczeniem jeśli takie jest potrzebne, w przypadku chorych z pojedynczym wykwitem jako „postępowanie lecznicze” można rozważyć radioterapię
PUVA	Zalecana w przypadku zmian rumieniowych/nacieków, powinna być stosowana 2-3 razy w tygodniu, ograniczenia związane z dostępnością poza ośrodkami miejskimi, może być łączona z retinoidami lub beksaroteniem
UVB	Stosowane w przypadku zmian rumieniowych, ponieważ penetracja w głąb skóry nie jest tak głęboka jak PUVA, wymaga regularnego stosowania 2-3 razy w tygodniu, obecnie zdecydowanie bardziej dostępne niż PUVA
Miejskowe glikokortykosteroidy	Prosta terapia; w przypadku długotrwałego stosowania na duże obszary skóry toksyczna
Miejskowy beksaroten	Stosowany w przypadku choroby ograniczonej, prosta terapia, mogą wystąpić miejscowe reakcje niepożądane
Miejskowa mechlorektamina	Stosowany w przypadku choroby ograniczonej lub uogólnionej, niekiedy problem stanowią miejscowe reakcje niepożądane, maść wywołuje mniej reakcji niepożądanych, dostępność na świecie stanowi obecnie problem
Miejskowa karmustyna	Obecnie rzadko stosowana, w przypadku choroby ograniczonej, mogą wystąpić miejscowe reakcje niepożądane, powoduje teleangiektazje
Zlokalizowana radioterapia	Zwłaszcza u chorych z ograniczoną liczbą zmian i/lub grubymi naciekami uzyskuje się długotrwałą remisję
TSEB	W przypadku chorych w stadium IB z relatywnie powolną progresją, ograniczona dostępność, wymaga 6-10 tygodni leczenia
II rzutu	
Doustny beksaroten	Generalnie dobrze tolerowany i wygodny w stosowaniu (doustne kapsułki), w niektórych przypadkach odpowiedź może być długotrwała, wśród najczęściej występujących objawów niepożądanych stwierdza się: hipertriglicerydemię i niedoczynność tarczycy, które z reguły wymagają leczenia, inne względnie częste objawy niepożądane to bóle głowy i wysypka, może być stosowany w połączeniu z innymi metodami
IFN- α w monoterapii	Największy problem stanowią tolerancja i współpraca chorego z lekarzem, w niektórych przypadkach odpowiedź jest długotrwała, w pewnym stopniu mało komfortowy w stosowaniu (codzienne wstrzyknięcia podskórne), najczęściej występującym objawem niepożądanym jest zmęczenie, zwłaszcza u starszych osób, wymaga umiarkowanie wysokich dawek od 3 do 5+ MU/24 h, należy monitorować morfologię i czynność tarczycy, może być stosowany w połączeniu z PUVA-terapią, retinoidami i beksaroteniem
Małe dawki metotreksatu	Ogólnie dobrze tolerowane i łatwe w podaniu (doustnie, raz w tygodniu), często występuje działanie zależne od dawki, zwykle terapię rozpoczyna się od 20-30 mg/tydzień (do 60-70 mg/tydzień), w niektórych przypadkach odpowiedź może być trwała, wśród najczęstszych objawów niepożądanych stwierdza się cytopenię oraz przy długim stosowaniu uszkodzenie wątroby, bardzo skuteczny u chorych ze współistniejącym lymphomatoid papulosis, może być stosowany w połączeniu z innymi metodami, takimi jak: glikokortykosteroidy, ECP, PUVA, IFN- α
Worinostat	Jedyny zaakceptowany obecnie HDACi, ogólnie dobrze tolerowany i łatwy w podaniu (doustnie raz na dobę), w przypadku niektórych chorych obserwuje się działanie zależne od dawki, wśród najczęściej występujących objawów niepożądanych obserwuje się: zmęczenie, senność, małopłytkowość – łagodna do umiarkowanej, podwyższone stężenie kreatyniny oraz zaburzenia smaku, łagodzi świąd, nawet jeśli zmiany skórne nie ustąpiły, w niektórych przypadkach odpowiedź jest długotrwała, nie ma danych na temat łączenia z innymi metodami, takimi jak: PUVA, IFN- α , metotreksat, chemioterapia
Denileukina diftitoks	Należy rozważyć po zastosowaniu beksarotenu i/lub HDACi, niezbyt wygodny w użyciu, wymaga podawania przez 5 dni co 3 tygodnie (6-8 cykli), guz musi wykazywać ekspresję CD25 (choć obserwowano także odpowiedź u chorych ze zmianami bez ekspresji CD25), konieczna może być dodatkowa opieka nad chorymi, u których rozwinął się zespół przesączania włośniczkowego, w niektórych przypadkach odpowiedź może być długotrwała, nawet u leczonych wcześniej intensywnie
Nowe leki w trakcie badań klinicznych	Stosowane u chorych w stadiach IA-IIA nie poleca się chemioterapii, leki zalecane przed włączeniem chemioterapii (patrz tab. 12)

*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji oraz piśmiennictwa odsyłamy czytelnika do konsensusu EORTC zawierającego rekomendacje dotyczące terapii ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sézary'ego⁷

mywaniu remisji skuteczna jest terapia podtrzymująca, polegająca na stosowaniu fototerapii co tydzień lub co dwa tygodnie. Zasadniczo, leczenie metodą PUVA jest dobrze tolerowane przez chorych. Zdarzają się jednak przypadki ostrych objawów niepożądanych, w tym: nudności (związanych z doustnym podaniem psoralenów) oraz nadwrażliwości na światło. Z kolei późnymi objawami niepożądanymi związanymi z tą formą terapii jest rozwój zmian o charakterze rogowacenia posłonecznego oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów skóry, w tym raka kolczystkomórkowego oraz czerniaka.²⁵⁻²⁷

W terapii ziarniniaka grzybiastego skuteczne jest również promieniowanie UVB, zwłaszcza w przypadku ognisk rumieniowych i płaskich nacieków. Początkowo stosowano szerokowidmowe pasmo UVB (300-320 nm), obecnie wykazano, że skuteczne jest też wąskie pasmo UVBNB (311 nm). Czas remisji po zastosowaniu drugiego zakresu promieniowania jest jednak krótszy. Przewaga UVB nad PUVA wiąże się przede wszystkim z dostępnością (więcej praktyk dermatologicznych ma dostęp do leczenia naświetlaniami UVB niż PUVA). Ponadto, niekonieczne jest noszenie okularów ochronnych, nie obserwuje się również niepożądanych objawów związanych z przyjmowaniem psoralenów. Z kolei wadą naświetlań UVB jest ich wolniejsze działanie niż w przypadku metody PUVA, krótszy czas trwania remisji oraz mniejsza skuteczność w odniesieniu do grubszych zmian.^{28,29} Istnieją doniesienia opisujące skuteczność naświetlań metodą PUVA w połączeniu z interferonem α 2b (IFN- α)^{30,31} oraz retinoidami, takimi jak: akitretina.³² Terapię PUVA stosuje się również jako uzupełnienie lub też terapię podtrzymującą po zastosowaniu napromieniania całej skóry wiązką szybkich elektronów (total skin electron beam therapy, TSEB).³³ Radioterapia zalecana jest także w przypadku zlokalizowanych grubszych zmian naciekowych, gdyż MF dobrze odpowiada na napromienianie (patrz „Radioterapia”).

Innym postępowaniem z wyboru, jako terapią I rzutu, jest miejscowa chemioterapia z wykorzystaniem mechloretaminy (iperyt azotowy, nitrogen mustard, NM) oraz karmustyny. Stosowanie tych substancji wydaje się mało przydatne, jeśli zmiany skórne są rozległe, a terapia musi być długotrwała, gdyż wiąże się to z ryzykiem wtórnego rozwoju raka naskórka. Należy też uważać, aby osoby pomagające w aplikacji maści lub płynu nie zostały narażone na jego działanie. U około 45%, a nawet więcej, chorych leczonych NM, zwłaszcza w postaci roztworów, stwierdza się nadwrażliwość na lek. Mimo że stosowanie NM w maści zmniejsza ryzyko reakcji alergicznej, konieczność przygotowania leku przez aptekę wpływa na małą dostępność tej postaci. U około 5% chorych występują skórne reakcje nadwrażliwości na karmustynę.

Wśród innych miejscowych form terapii wymienia się stosowanie imikwimodu³⁴ oraz terapii fotodynamicznej,²⁴ jednak dostępność tej ostatniej jest ograniczona do wyspecjalizowanych ośrodków.

Postępowaniem II rzutu w przypadku wczesnych stadiów choroby są często retinoidy lub reksinoidy (beksaroten), IFN- α , małe dawki metotreksatu podawanego doustnie (MTX), inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi) oraz denileukina difitoks (cytotoksyczne białko fuzyjne). Tego typu terapia może być wysoce skuteczna w przypadkach opornych na leczenie miejscowe i rozważa się ją zawsze przed włączeniem chemioterapii. Bardzo skuteczną metodą leczenia MF/SS jest radioterapia, która może być stosowana zarówno we wczesnych, jak i zaawansowanych postaciach choroby, jako metoda pierwszego rzutu oraz w przypadkach nawrotów lub też postępu choroby.

RADIOTERAPIA

Z reguły chłoniaki skóry są wrażliwe na leczenie radioterapią i może ona odgrywać zasadniczą rolę w terapii wielu chorych na MF.³⁵ Częściowa remisja choroby obserwowana jest już przy pojedynczych dawkach tak niskich, jak 1,0 Gy.³⁶ Całkowite ustąpienie choroby tylko w wyniku radioterapii nie jest jednak możliwe. Z tego powodu zasadniczym celem tego typu leczenia jest uzyskanie poprawy stanu dermatologicznego oraz dobry efekt kosmetyczny. Rzadko jednak spotyka się chorego z prawdziwie zlokalizowanym ziarniniakiem grzybiastym (pojedynczy wykwit), często w okolicy „kąpielowej” lub w okolicy piersi. Nie wiadomo czy taka postać jest uleczalna, ale według nas postępowanie powinno być zbliżone do stosowanego w przypadku innych chłoniaków niskiego stopnia: chory powinien być leczony, z założeniem wyleczenia, miejscową radioterapią w dawce około 30 Gy. Duża część tych chorych może zostać wyleczona.³⁷

Prawdopodobieństwo uzyskania całkowitego ustąpienia zmian oraz wydłużenie remisji związane są ze stadium choroby. Chorzy w stadium T1 w wyniku zastosowania radioterapii (źródło miejscowe lub TSEB) uzyskali 80% wskaźnik CR, w porównaniu do 20-30% wskaźnika CR w grupie w stadium T4. W wyniku zastosowania samej radioterapii uzyskuje się 5-letnią remisję u 40-60% chorych w stadium T1, ale mniej niż 10% w stadium T4.³⁷ Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby oraz wyleczalności, radioterapia przynosi bardzo dobry wynik paliatywny w odniesieniu do dokuczliwych zmian skórnych występujących w przebiegu MF/SS, takich jak: świąd, złuszczenie oraz owrzodzenia. **Objętość tarczowa.** W przypadku większości chorych objętość tarczowa (objętość guza nowotworowego lub innych tkanek, które są napromieniane w celu osiągnięcia planowanego wyniku terapeutycznego – przyp. tłum.), związana jest z naskórkiem i skórą właściwą. Oznacza

to, że celem terapii jest jedynie kilka milimetrów od powierzchni naskórka chyba, że występują również guzy lub głębokie owrzodzenia. Z tego powodu większość zmian może być leczona promieniowaniem miękkim (o małej penetracji), takim jak: powierzchniowa terapia promieniowaniem X (50-145 kvp) lub elektronami o energii 4-9 MeV. Naświetlania wysokoenergetyczne (ortowoltaż/megawoltaż) stosowane są sporadycznie, w przypadku grubych zmian.

Napromienianie całej skóry wiązką szybkich elektronów (TSEB) jest zwykle zarezerwowane dla chorych z rozległymi zmianami skórnymi. W przypadku choroby w stadium T2 lub T3, sporadycznie T4, może być zastosowane jako terapia pierwszego rzutu, jak również u chorych, u których leczenie miejscowe nie przynosi już rezultatu. Nawet jeśli odpowiedź na zastosowane leczenie jest niepełna lub okres poprawy krótki, chorzy z reguły osiągają znaczące korzyści kliniczne. Jest to złożona technika wymagająca albo zastosowania kilku pól, albo też techniki rotacyjnej z użyciem „wzmocnienia” dla okolic, dla których stosowana dawka jest zbyt mała oraz tych, które ulegają samoosłonięciu (np.: podeszwy stóp, krocze), trwa 6-10 tygodni.

Dawki. W przypadku chorych na ziarniniaka grzybiastego/zespół Sézary’ego możliwe jest zastosowanie szerokiego zakresu dawek. W leczeniu objawowym pojedynczych zmian dawka może być dostosowana do odpowiedzi i zwykle wystarczające jest 15-20 Gy. Chociaż bardzo małe dawki mogą zapewnić skuteczne złagodzenie zmian, istnieje związek między dawką a uzyskaniem całkowitej remisji, zwłaszcza w odniesieniu do TSEB. Dawki od 10 do 20 Gy związane są ze wskaźnikiem CR wynoszącym jedynie 55%, natomiast 30 Gy lub więcej umożliwiają uzyskanie całkowitej odpowiedzi w 94% przypadków. Ponadto u chorych leczonych większymi dawkami obserwuje się dłuższe utrzymywanie się poprawy.³⁸ Maksymalna, dobrze tolerowana dawka w jednym cyklu TSEB wynosi około 36 Gy, powyżej niej stwierdza się znaczną toksyczność.

Złożone metody leczenia. W przypadku chorych z rozległymi lub opornymi na leczenie zmianami skórnymi, radioterapia stosowana jest sekwencyjnie, z kilkoma innymi metodami leczenia: PUVA, UVB, retinoidami oraz miejscową lub ogólną chemioterapią. Niekiedy leczenie może być prowadzone jednocześnie, należy jednak pamiętać, że jeśli terapii poddawane są duże obszary skóry zmienionej chorobowo, konieczna jest modyfikacja dawki promieniowania w celu uniknięcia rumienia lub złuszczenia. Istotne modyfikacje schematu terapeutycznego stosowanego w przypadku radioterapii, jak również zmiana długości leczenia, mogą istotnie obniżyć jego skuteczność. Leczenie metodą TSEB, zastosowane po adiuwantowej PUVA-terapii, NM, fotoferezie oraz innych metodach, prowadzi do uzyskania istotnego okresu

ustąpienia zmian, ale nie wydłuża ogólnego przeżycia (overall survival OS).^{39,40} Jedną ze złożonych metod leczenia, stosowaną w przypadku rozległych zmian skórnymi, którą uważamy za obiecującą pod względem skuteczności, jest zastosowanie 2 lub 3 cykli chemioterapii, np.: wysokich dawek MTX (>1 g/m²) lub lizosomalnej doksorubicyny, w celu zmniejszenia nasilenia choroby do minimalnego poziomu klinicznego przed włączeniem TSEB.

Czynniki związane z pacjentem. Wielu chorych na MF/SS jest ogólnie zdrowych i może pracować zawodowo. Z kolei inni są w starszym wieku lub nie mieszkają w pobliżu ośrodków oferujących terapię metodą TSEB. W obu sytuacjach nierealne może być przeprowadzenie 10-tygodniowej kuracji i z tego powodu inne opcje terapeutyczne będą musiały być zastosowane jako pierwsze. Współistnienie innych chorób rzadko uniemożliwia stosowanie radioterapii. Istnieje jednak kilka przeciwwskazań, takich jak np.: twardzina lub niezdolność do stania przez kilka minut w czasie prowadzenia terapii.

RETINOIDY I REKSINOIDY

Retinoidy należą do grupy hormonów steroidowych, które wiążą się z receptorem jądrowym (retinoid acid receptor [RAR] – receptor kwasu retinowego; retinoid X receptor [RXR] – receptor X dla retinoidów) i następnie współdziałają z różnymi czynnikami transkrypcyjnymi. RAR i RXR występują w izoformach (α , β , γ), które ulegają różnej ekspresji w obrębie tkanek. W skórze występują oba rodzaje receptorów, RAR i RXR. Retinoidy nieselektywne w stosunku do RXR, wśród których należy wymienić: etretynat podawany doustnie, arotynoid, acytretynę oraz izotretynoinę (kwas 13-cis-retinowy) są stosowane w monoterapii lub w połączeniu z naświetlaniami PUVA, IFN- α a nawet chemioterapią, wykazując skuteczność w 5 do nawet 65% przypadków.^{31,32,41-45} Beksaroten jest nowym syntetycznym reksinoidem, selektywnie wiążącym się z podrodziną receptorów RXR. Ma postać albo kapsułek, albo żelu do miejscowej aplikacji.^{46,47} Z naszego doświadczenia wynika, że doustne podawanie beksarotenu, u chorych opornych na chemioterapię, przynosi rezultat po około 2-4 miesiącach terapii. Remisję udaje się utrzymać pod warunkiem opanowania indukowanej przez RXR hiperlipidemii, wykorzystując optymalne dawki terapeutyczne. Beksaroten jest również skuteczny po zastosowaniu SDT.^{46,48-50} Miejscowo aplikowany beksaroten jest szczególnie przydatny u chorych z ograniczonymi zmianami rumieniowymi lub naciekami. Polecamy go przed włączeniem miejscowej chemioterapii.⁴⁷ Ogólnie, beksaroten jest coraz powszechniej stosowany w leczeniu MF/SS, często zamiast retinoidów starszej generacji.

IFN- α I ZWIĄZANE Z NIM MODYFIKATORY ODPOWIEDZI BIOLOGICZNEJ

IFN- α , modyfikujący odpowiedź biologiczną, powinien być rozważany, jako terapia drugiej linii w stadiach IA-IB choroby oraz jako terapia pierwszej linii w stadium IIB, III i w przypadku zespołu Sézary'ego. Jest on skuteczny w umiarkowanie wysokich dawkach, od 3 do 10 milionów jednostek (MU) na dobę lub przyjmowanych 3 razy w tygodniu.⁵¹⁻⁵³ Odpowiedź następuje w ciągu kilku tygodni. Leczenie może być łączone z naświetlaniami metodą PUVA, chemioterapią, retinoidami oraz beksarotenenem.^{30,31,41,42,46,50,54,55} Zalecamy, aby w przypadku zaawansowanej choroby rozpocząć leczenie IFN- α w monoterapii, a następnie, jeśli występuje uogólniony świąd dołączyć naświetlania metodą PUVA, dodając beksaroten, jeśli uzyskiwana odpowiedź jest suboptymalna. Przedłużoną odpowiedź obserwowano w przypadku podawania interferonu γ .⁵⁶ Chociaż rekombinowana interleukina 12 (IL-12) jest skuteczna w terapii MF, ze względu na jej małą dostępność nie wydaje się obecnie realną opcją terapeutyczną.⁵⁷

MAŁE DAWKI METOTREKSATU

Dostępne są dane z piśmiennictwa mówiące o zastosowaniu metotreksatu w terapii MF.^{58,59} Największa przebadana grupa składała się z 60 chorych na ziarniniaka grzybiastego przebiegającego ze zmianami rumieniowymi/naciekami (T2). U 12% chorych uzyskano CR, a u 22% PR, a średni czas wystąpienia niepowodzenia w stosowaniu leku wynosił 15 miesięcy.⁵⁸ We wspomnianym badaniu średnia tygodniowa dawka leku wynosiła 25 mg, a dawka maksymalna 75 mg. Małe dawki MTX przynoszą korzyść w połączeniu z IFN- α .⁶⁰

Przypadek 1: wczesne stadium ziarniniaka grzybiastego i terapia SDT

WPROWADZENIE

Przedstawiamy przypadek 42-letniej mieszkanki dużego miasta, chorej na ziarniniaka grzybiastego w stadium IB, przebiegającego z obecnością zmian rumieniowych zajmujących 40% powierzchni ciała (ryc. 2).

LECZENIE

Początkowo chora była leczona naświetlaniami metodą PUVA, 3 razy w tygodniu przez 6 miesięcy, uzyskując całkowite ustąpienie zmian. Naświetlania PUVA były kontynuowane przez kolejne 3 miesiące, 2 razy w tygodniu, a następnie zakończone. Czterdzieści miesięcy później doszło do nawrotu zlokalizowanych zmian (~ 5% powierzchni ciała). W tamtym okresie chora zmieniła miejsce zamieszkania na oddalone ponad 200 km od miasta.



Rycina 2. Chora w stadium IB z obecnością zmian rumieniowych i płaskich nacieków.

Ze względu na niedogodności oraz niewielkie nasilenie zmian nie włączono naświetlań metodą PUVA. Przez kolejne 3 lata stosowano miejscowe glikokortykosteroidy, z dobrym rezultatem. Gdy doszło do rozwoju bardziej nasilonych zmian z obecnością nacieków, chora była leczona, z dobrym skutkiem, IFN- α w dawce 3 MU/24 h, osiągając całkowite ustąpienie objawów. W przypadku kolejnego nawrotu planujemy włączyć leczenie metodą PUVA (jeśli będzie to dogodne dla pacjentki) z lub bez beksarotenu lub IFN- α .

KOMENTARZ

Przypadek ten podkreśla trwałość rezultatu osiągniętego metodą SDT oraz fakt, że opcje terapeutyczne powinny być indywidualnie dobrane dla chorego.



Przypadek 2: wczesne stadium choroby i terapia SDT dla średnio rokującej choroby

WPROWADZENIE

Sześcioletni chory na ziarniniaka grzybiastego, przebiegającego z obecnością mnogich ognisk rumieniowych oraz nacieków (>50% powierzchni ciała), z których część wykazywała kliniczne i histologiczne cechy folikulotropizmu. Obwodowe węzły chłonne w obrębie pachwin oraz dołów pachowych były wyczuwalne, a TK potwierdziła, że największy węzeł w obrębie pachy miał 2,5 cm. W wykonanej biopsji węzła chłonnego stwierdzono cechy potwierdzające stadium IIA choroby (ryc. 3).

LECZENIE

Chorego leczono metodą PUVA, 2 razy w tygodniu przez 4 miesiące, co przyniosło jedynie niewielką poprawę. W trakcie kolejnych 3 miesięcy kontynuacji PUVA-terapii, rozpoczęto leczenie IFN- α (początkowo w dawce 3 MU/tydzień, zwiększając następnie dawkę do 6 MU, 3 razy w tygodniu). Wyniosłe nacieki zlokalizowane

w obrębie skóry twarzy oraz na wewnętrznej powierzchni ud leczono miejscową, powierzchowną radioterapią, uzyskując całkowite ustąpienie zmian. Po kolejnych 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą odpowiedź częściową i zmniejszenie się obwodowych węzłów chłonnych. Resztkowe zmiany zlokalizowane w obrębie fałdów pachwinowych (okolica była chroniona przed naświetlaniami metodą PUVA) leczono dalej, z sukcesem, powierzchowną radioterapią. Po kolejnych 2 miesiącach naświetlań metodą PUVA, stosowanych raz w tygodniu, terapia została przerwana (kumulacyjna dawka UVA wynosiła [550 J/cm²]). Niestety, pomimo kontynuowania IFN- α (3 MU 3 razy w tygodniu), jako terapii podtrzymującej, w ciągu 4 miesięcy doszło do nawrotu choroby. Ponownie włączono naświetlanie metodą PUVA, tym razem w połączeniu z beksarotenenem, jednak po 6 miesiącach leczenia osiągnięto jedynie częściową poprawę stanu skóry. Chory źle znosił wyższe dawki beksarotenu, a ze względu na osiągnięcie kumulacyjnej dawki UVA (>850 J/cm²) uznano, że jest to względne wskazanie do przerwania leczenia, ponieważ wiadomo, że duże dawki kumulacyjne (>1200 J/cm²) mają istotny potencjał kancerogenny. Pacjenta leczono metodą TSEB, uzyskując całkowitą remisję.

KOMENTARZ

Ten przypadek pokazuje, że mogliśmy brać pod uwagę średnio rokującą chorobę u chorego na folikulotropowego ziarniniaka grzybiastego, z zajęciem węzłów chłonnych. Chorzy częściowo oporni na SDT często dobrze odpowiadają na złożone schematy terapeutyczne, zwłaszcza połączenie PUVA-terapii z IFN- α /beksarotenenem, z dodatkowym zastosowaniem miejscowej radioterapii w przypadku opornych nacieków. Czas trwania odpowiedzi na TSEB będzie decydujący, gdyż późniejszy nasilony nawrót, nawet w przypadku wczesnych stadiów choroby, będzie stanowił trudny problem terapeutyczny.

Zaawansowane stadia (IIB-IVB) ziarniniaka grzybiastego

OGÓLNE PODEJŚCIE

Leczenie zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego lub w rzeczywistości odpornej na leczenie choroby w stadium pierwszym, jest bardziej problematyczne i wymaga wielodyscyplinarnego podejścia. Mimo że w przypadku chorych na zaawansowaną postać MF często rozważana jest ogólna, wieloskładnikowa chemioterapia, wyniki badań przeprowadzonych przez National Cancer Institute wykazały, że złożona chemioterapia nie zwiększa przeżycia w porównaniu z „konserwatywną” terapią sekwencyjną.¹⁶ Ponadto obserwacje wskazują na stosunkowo szybkie nawroty choroby po stosowaniu chemioterapii. W re-

Tabela 8. Zalecenia dotyczące leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium IIB

Leczenie	Komentarz*
I rzutu	
IFN- α	Może być skuteczny nawet u chorych z guzami i/lub zmianami wrzodziejącymi, inne uwagi – patrz tabela 7, IFN- α może być łączony z PUVA, retinoidami, beksarotenem i metotreksatem
TSEB i powierzchowne naświetlania promieniami X	Nasilenie działania potrzebne w miejscu grubych nacieków/guzów, ograniczona dostępność, pełna kuracja trwa 6-10 tygodni
PUVA	W przypadku zmian o charakterze rumieniowym/nacieków, wymaga regularnego stosowania 2-3 razy w tygodniu, ograniczona dostępność poza ośrodkami miejskimi, może być łączona z retinoidami/reksinoidami, beksarotenem oraz IFN- α
II rzutu	
Beksaroten	Uwagi – patrz tabela 7
Worinostat	Uwagi – patrz tabela 7
Denileukina diftitoks	Uwagi – patrz tabela 7
Nowe leki będące w trakcie badań klinicznych	U chorych w stadium IIB polecana jest chemioterapia po zastosowaniu beksarotenu i/lub HDACi i/lub denileukina diftitoks, akceptowane jest rozważenie nowych leków przed włączeniem chemioterapii (patrz tab. 12)
Chemioterapia	Wskazania do stosowania chemioterapii są szerokie (patrz tab. 11), wybór zależy od tolerancji chorego, w przypadku większości schematów chemioterapii obserwuje się wysokie ryzyko zakażenia vs względnie krótki czas remisji, u wybranych chorych można rozważyć przeszczep

*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji oraz piśmiennictwa odsyłamy czytelnika do konsensusu EORTC zawierającego rekomendacje dotyczące terapii ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sézary'ego⁷

zultacie, jako pierwsze powinny być zastosowane, jeśli to możliwe, SDT lub też leki modyfikujące odpowiedź biologiczną, a w przypadku chorych, u których pomimo takiego postępowania dochodzi do progresji choroby, należy rozważyć układową chemioterapię. W krytycznej sytuacji chorzy będą prezentowali oporną na leczenie lub nawracającą chorobę, przebiegającą jedynie z obecnością zmian rumieniowych lub nacieków w obrębie skóry, co będzie wymagało raczej SDT niż tradycyjnej intensyfikacji terapii układowej. Wybór terapii zależy w dużej mierze od wieku chorego, jego stanu, tempa rozwoju choroby, ryzyka wystąpienia supresji szpiku i, co najważniejsze, stadium choroby. Uważamy, że należy rozdzielić opcje terapeutyczne dla chorych w stadium IIB (tab. 8), III/SS (tab. 9), IV (tab. 10) oraz z chorobą przejściową. Zasadniczo, przed rozpoczęciem układowej chemioterapii, należy rozważyć: IFN- α , beksaroten, worinostat oraz cytotoksyczne białko fuzyjne – denileukina diftitoks. I odwrotnie, w przypadku względnie rzadko spotykanych chorych w dobrym stanie, w stadium IVB, należy wcześniej rozważyć agresywną chemioterapię, łącznie z przeszczepem. Ponadto, u takich chorych należy zawsze brać pod uwagę nowe leki, będące przedmiotem badań klinicznych. Przedstawione w tabeli 11 schematy chemioterapii z zastosowaniem jednego leku lub też ich kombinacji są wybierane w zależności od charakterystyki choroby oraz objawów niepożądanych związanych z ich stosowa-

niem. Wartość fotoferezy pozaustrojowej (extracorporeal photopheresis, ECP) jest ograniczona tylko do chorych w erytrodemii oraz takich, u których stwierdza się obecność krążących komórek nowotworowych (patrz „Zespół Sézary'ego”).

DENILEUKINA DIFTITOKS

Denileukina diftitoks jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, łączącym sekwencję wiążącą się z receptorem w obrębie IL-2 z cytotoksycznym łańcuchem A oraz translokacyjnym łańcuchem B toksyny błoniczej (DAB₃₈₉IL-2).⁶⁹⁻⁷¹ Jest to lek, który w ostatnim czasie został zaakceptowany przez FDA (United States Food and Drug Administration) do leczenia chorych z nawracającym CTCL, gdzie guzy wykazują ekspresję podjednostki receptora IL-2 (CD25). Decyzja o akceptacji została podjęta na podstawie wyników uzyskanych w pierwszym, kontrolowanym placebo, badaniu terapii układowej przeprowadzonej wśród chorych na MF/SS.⁷² Wskaźnik odpowiedzi wynosił 49,1% przy stosowaniu dawki 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., bez istotnych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi między chorymi z wczesnym i zaawansowanym stadium choroby. Ponadto, u niektórych obserwowano przedłużoną remisję, z medianą czasu bez progresji powyżej 971 dni, przy dawce 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. Oceniając korzyści należy wziąć pod uwagę profil toksyczności, na który składają się: zespół przesiąkania wło-

Tabela 9. Zalecenia dotyczące leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium III lub zespole Sézary'ego (stadium III lub IVA)

Leczenie	Komentarz*
I rzutu	
ECP	Dobrze tolerowana, z ograniczoną toksycznością, klony limfocytów T muszą być wykrywane we krwi na podstawie cech morfologicznych, cytometrią przepływową lub badaniami molekularnymi, nie należy rozważać u chorych na SS z masywnym zajęciem węzłów chłonnych (IVa) lub narządów wewnętrznych, rzadko obserwuje się objawy niepożądane po metoksalenie, wymagany dobry dostęp do żył, związany z ryzykiem rozwoju zakażenia, często w połączeniu z glikokortykosteroidami podawanymi doustnie (krótkotrwale), IFN- α , beksarotenem lub małymi dawkami metotreksatu, do poprawy dochodzi po kilku tygodniach, może nie być ona widoczna nawet przez wiele miesięcy, długi okres odpowiedzi nie jest częsty
IFN- α	Największy problem stanowią tolerancja i współpraca chorego z lekarzem, w niektórych przypadkach odpowiedź jest długotrwała, w pewnym stopniu mało komfortowy w stosowaniu (codzienne wstrzyknięcia podskórne), najczęściej występującym objawem niepożądanym jest zmęczenie, zwłaszcza u starszych osób, wymaga umiarkowanie wysokich dawek od 3 do 5+ MU na dobę, należy monitorować morfologię i czynność tarczycy, może być stosowany w połączeniu z PUVA-terapią, retinoidami, beksarotenem i ECP
PUVA + IFN- α	W stadium III nie poleca się monoterapii z zastosowaniem PUVA, wymaga regularnego stosowania 2-3 razy w tygodniu, ograniczona dostępność poza ośrodkami miejskimi
MTX	Uwagi – patrz tabela 7
Leczenie II rzutu	
Beksaroten	Uwagi – patrz tabela 7, można rozważyć połączenie z ECP lub IFN- α
Worinostat	Uwagi – patrz tabela 7, nie ma dostępnych danych dotyczących połączenia z ECP lub IFN- α
Denileukina difitoks	Uwagi – patrz tabela 7
Alemtuzumab	Uwagi – patrz tabela 10
Nowe leki będące w trakcie badań klinicznych	U chorych na SS polecana jest chemioterapia po zastosowaniu beksarotenu i/lub HDACi i/lub denileukina difitoks, akceptowane jest rozważenie nowych leków przed włączeniem chemioterapii (patrz tabela 12)
Chemioterapia	Wskazania do stosowania chemioterapii są szerokie (patrz tabela 11), wybór zależy od tolerancji chorego, w przypadku większości schematów chemioterapii obserwuje się wysokie ryzyko zakażenia vs względnie krótki czas remisji, u wybranych chorych można rozważyć przeszczep
*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji oraz piśmiennictwa odsyłamy czytelnika do konsensusu EORTC zawierającego rekomendacje dotyczące terapii ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sézary'ego. ⁷	

śniczkowego, gorączka i zatrzymywanie płynów. Prawdopodobnie lek stanie się terapią drugiej lub trzeciej linii. Obecne obserwacje wskazują, że również u chorych CD25⁻ obserwuje się trwałą odpowiedź.⁷³ Leczenie przynosi dobre rezultaty w połączeniu z beksarotenem.⁷⁴

INHIBITORY DEACETYLAZY HISTONOWEJ

Inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi) wykazują działanie w różnych nowotworach hematologicznych, w tym szpikowych, chłoniaku Hodgkina, obwodowych chłoniakach T-komórkowych oraz CTCL.^{75,76} Worinostat (anilid suberynowy kwasu hydroksyamowego) stanowi doustną pochodną kwasu hydroksyamowego, mającą zdolność hamowania deacetylazy histonowej klasy I i II. Został on zaakceptowany przez FDA do leczenia nawrotowych i opornych CTCL.⁷⁷ W początkowym okresie II fazy badania wskaźnik ogólnej odpowiedzi wynosił 24%, ze zmniejszeniem świądu u 58% chorych.⁷⁸ W kolejnym badaniu, w grupie chorych w stadium II B lub wyższym, obserwowano 30% odpowiedzi.⁷⁹ Wśród

działań niepożądanych najczęściej obserwuje się: objawy żołądkowo-jelitowe lub też objawy ogólnoustrojowe, zaburzenia hematologiczne, zaburzenia smaku. Ich nasilenie jest z reguły niewielkie do umiarkowanego, a ich leczenie jest typowe.⁸⁰ Inne leki z grupy HDACi, takie jak: romidedpsyna (depsyptetyd)⁸¹, panobinostat,⁸² i belinostat⁸³ są w okresie opracowywania i wykazują odpowiedź w leczeniu MF/SS.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Alemtuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD52w (antygen limfocytów), dla którego wykazano skuteczność w terapii MM/SS. Chorzy w badaniach klinicznych jak dotąd byli wcześniej bardzo intensywnie leczeni, co miało najprawdopodobniej wpływ na krótki czas odpowiedzi oraz istotną reaktywację cytomegalowirusa, jak również toksyczność hematologiczną.⁸⁴⁻⁸⁸ Badania z zastosowaniem kombinacji leków u chorych mniej intensywnie leczonych są wskazane. Ogólnie, poza wykorzystaniem w ba-

Tabela 10. Zalecenia dotyczące leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium IVA-IVB, leczenie pierwszego rzutu

Leczenie	Komentarz*
Chemioterapia	Wskazania do stosowania chemioterapii są szerokie (patrz tab. 11), wybór zależy od tolerancji chorego, w przypadku większości schematów chemioterapii obserwuje się wysokie ryzyko zakażenia vs względnie krótki czas remisji, u wybranych chorych można rozważyć autologiczny lub alogeniczny przeszczep
TSEB i/lub promieniowanie X	Nasilenie działania potrzebne w miejscu grubych nacieków/guzów, ograniczona dostępność, pełna kuracja trwa 6-10 tygodni, konwencjonalna radioterapia może być cenna w miejscowej kontroli zmian lub zlokalizowanych/dużych węzłach chłonnych
Beksaroten	Uwagi – patrz tabela 7, kilku chorych biorących udział w badaniach klinicznych było w stadium IVB, z tego powodu zarówno odpowiedź, jak i czas jej trwania nie są zbyt dobrze opisane
Denileukina difitoks	Uwagi – patrz tabela 7, kilku chorych biorących udział w badaniach klinicznych było w stadium IVB, z tego powodu zarówno odpowiedź, jak i czas jej trwania nie są zbyt dobrze opisane
IFN- α	Uwagi – patrz tabela 7, rzadko stosowany w tym stadium, ale może pomóc chorym, którzy nie tolerują chemioterapii
Alemtuzumab	Największa toksyczność związana jest z immunosupresją i zakażeniami, wymaga obserwacji pod kątem aktywacji cytomegalowirusa oraz profilaktyki przeciwbakteryjnej, jeśli zastosuje się w przypadku choroby rozsianej obserwowany czas odpowiedzi jest krótki, z tego powodu powinien być rozważony we wcześniejszych stadiach
Worinostat	Uwagi – patrz tabela 7, kilku chorych biorących udział w badaniach klinicznych było w stadium IVB, z tego powodu zarówno odpowiedź, jak i czas jej trwania nie są zbyt dobrze opisane
Nowe leki będące w trakcie badań	Ze względu na złe rokowanie oraz nieuleczalność zaawansowanej choroby akceptowane jest rozważenie nowych leków przed włączeniem chemioterapii (patrz tab. 12)
Małe dawki metotreksatu	Ogólnie dobrze tolerowane i łatwe w podaniu (doustnie, raz w tygodniu), często działanie zależy od dawki, zwykle terapię rozpoczyna się od 20-30 mg/tydzień (do 60-70 mg/tydzień), w niektórych przypadkach odpowiedź może być trwała, wśród najczęstszych objawów niepożądanych stwierdza się cytopenię oraz przy długim stosowaniu uszkodzenie wątroby, bardzo skuteczny u chorych ze współistniejącym lymphomatoid papulosis, niepotwierdzone badania wskazują, że może być stosowany w MF CD30 ⁺ lub CD30 ⁻ , może być łączony z innymi metodami, takimi jak: glikokortykosteroidy, ECP i PUVA

*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji oraz piśmiennictwa odsyłamy czytelnika do konsensusu EORTC zawierającego rekomendacje dotyczące terapii ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sézary'ego⁷

daniach klinicznych, ma on ograniczone zastosowanie w leczeniu MM/SS. Miejmy nadzieję, że zostaną opracowane przeciwciała bardziej swoiste dla limfocytów T, o mniejszym działaniu immunosupresyjnym. Na przykład zanolimumab (HuMax-CD4) jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD4, swoistym dla receptora CD4 ulegającego ekspresji na większości limfocytów T. Mimo że jego działanie ma związek z aktywacją komórek T, infekcje występują rzadko. Odpowiedź na lek stosowany w monoterapii wynosi 50%, jednak okres remisji jest relatywnie krótki.⁸⁹ Interesujące mogłyby być badania w zakresie złożonej terapii, ale według naszej wiedzy nie są prowadzone wśród chorych na CTCL.

UKŁADOWA CHEMIOTERAPIA

W leczeniu MF/SS wykazano skuteczność kilku preparatów stosowanych w chemioterapii. Odsyłamy czytelnika

do szczegółowego i kompleksowego opracowania dotyczącego chemioterapii w CTCL (tab. 11).⁹⁰ Podsumowując, leki układowe zawierają substancje alkilujące (cyklofosfamid, chlorambucyl), antracykliny, analogi puryn i etopozyd. Podczas gdy leczenie jednym preparatem lub też złożona chemioterapia wykazują umiarkowanie wysoką odpowiedź u chorych z zaawansowanym MM/SS, zwykle nie są to odpowiedzi trwałe. Nie ma żadnej znanej wieloskładnikowej chemioterapii stosowanej w leczeniu ziarniniaka grzybiastego, która byłaby lepsza od standardowych schematów leczniczych dla chłoniaka B-komórkowego lub chłoniaka Hodgkina, zawierających: cyklofosfamid, winkrystynę, winblastynę, prednizon, MTX, doksorubicynę lub mechloreタミンę, przynoszących jednak rozczarowujący wynik w terapii MF/SS. Na przykład w badaniu z zastosowaniem wlewnów EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid podawany w bolusie oraz doustny prednizon)

Tabela 11. Kluczowe badania kliniczne dotyczące układowej chemioterapii w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych

Przykład terapii *	Skuteczność	Komentarz
Oparte na CHOP ⁶⁷	ORR w stadium IIB: 66%	Supresja szpiku z ryzykiem zakażenia, krótki czas odpowiedzi
EPOCH ⁶¹	ORR w stadiach IIB-IV: 80%	Supresja szpiku z ryzykiem zakażenia, krótki czas odpowiedzi
Terapia złożona/ ABV ^{42,62}	ORR w stadiach III-IV: 81%	Supresja szpiku z ryzykiem zakażenia, średni DFS 7 miesięcy, a 5-letni DFS u 27% leczonych
Pegylowana lizosomalna doksorubicyna ⁶⁵	ORR w stadiach IA-IV: 88%	Jeden lek, dobrze tolerowany, działania niepożądane związane z wlewem, brak porównania ze standardowymi antracyklinami
Pentostatyna ⁶⁴	ORR w stadium IIB: 75%, w stadium III: 58%, w stadium IV: 50%	Stosowana w wielu badaniach i w różnych schematach, aktywność w PTCL, prawdopodobnie najaktywniejsza w terapii SS, w niektórych przypadkach konieczna przedłużona terapia, limfopenia
Fludarabina + IFN- α ⁵⁵	ORR w stadiach IIA-IVA: 58%, w stadium IVB: 40%	Częsta neutropenia
Fludarabina + cyklofosfamid ⁶⁶	ORR w stadiach IIB-III: 55%	Wykazuje wyższy wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z fludarabiną w monoterapii, u niektórych chorych stwierdza się limfopenię i przedłużoną supresję szpiku, obniżone tworzenie komórek macierzystych
Gemcytabina ⁶³	ORR w stadiach IIB-III: 70%	Neutropenia, istnieją dowody wskazujące, że toksyczność (wysypka, infekcje) może być wyższa u chorych na CTCL (patrz „Układowa chemioterapia”)
2-Chlorodeoksyadenozyna ⁶⁸	ORR w stadiach IIA-IV: 28%	Średni czas odpowiedzi 4,5 miesiąca, u 62% leczonych obserwowano supresję szpiku i zakażenia

ABV – doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; EPOCH – etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i prednizon; ORR – wskaźnik całkowitej odpowiedzi; DFS – czas przeżycia bez objawów choroby
*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji i wyników innych badań – patrz „Układowa chemioterapia”

w leczeniu zaawansowanych postaci MF/SS osiągnięto wskaźnik odpowiedzi wynoszący 80%, z 27% CR.⁶¹ Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła jedynie 8 miesięcy (w zakresie 3-22). Przeprowadzone badanie wskazuje również na problem infekcji, jako komplikacji występujących u osób, u których choroba wywołuje immunosupresję i prowadzi do kolonizacji przez potencjalnie patogenne bakterie.^{91,92} Terapia składająca się z cyklofosfamidu, MTX, etopozydu i deksametazonu, stosowana przemiennie z doksorubicyną, bleomycyną i winblastyną jest odpowiednia dla wybranych, młodszych chorych i wiąże się z 5-letnim przeżyciem bez oznak choroby u 27%.^{42,62}

Ze względu na fakt, że złożona chemioterapia związana jest z wysokim ryzykiem wystąpienia zakażenia i supresji szpiku oraz cechuje ją krótki czas odpowiedzi, preferuje się chemioterapię z zastosowaniem jednego leku. Wyjątek stanowią chorzy, u których doszło do nawrotu, mają znacznego stopnia adenopatię lub też wystąpiło zajęcie narządów wewnętrznych lub objawy ogólne i wymagają szybkiego zmniejszenia guza. U chorych ze względnie wolnym postępem choroby, którzy nie odpowiadają na inne zastosowane schematy leczenia, należy rozważyć

zastosowanie małych dawek metotreksatu podawanego doustnie, chlorambucyl, cyklofosfamid lub etopozyd. W przypadku chorych, u których choroba rozwija się szybciej, a ich stan pozwala na zastosowanie intensywnego leczenia, proponujemy zastosowanie terapii jedno- i dwuskładnikowej gemcytabiną,^{63,93-95} pentostatyną,^{54,64,96-100} lub lizosomalną doksorubicyną,^{65,101,102} ponieważ te leki są najlepiej przebadane. Gemcytabina cechuje się dobrym wskaźnikiem odpowiedzi, jednak wywoływana przez nią supresja szpiku zmusza często do redukcji dawki. Najnowsze doniesienia dowodzą, że u chorych na CTCL częściej dochodzi do rozwoju objawów niepożądanych związanych z niehemopoetyczną toksycznością leku.⁹⁵ Dane z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie pentostatyny w różnych schematach terapeutycznych wiąże się z 70% wskaźnikiem odpowiedzi. Tak dużą odpowiedź obserwuje się u chorych na SS, natomiast u chorych z guzami lub zajęciem węzłów chłonnych wskaźnik ten jest niższy. Ryzyko powikłań w postaci infekcji, można zmniejszyć przez profilaktyczne stosowanie trimetoprimu i leków przeciwwirusowych.⁶⁴ Dołączenie do leczenia IFN- α przedłuża remisję choroby. Terapia z zastosowaniem fludarabiny, jako jedyne leku, wiąże się z niskim wskaźnikiem

Tabela 12. Wybrane nowe leki do leczenia MF/SS oceniane obecnie w badaniach klinicznych

Grupa leku	Przykład	Komentarz
HDACi	Romidepsyna ⁸¹ Panobinostat ¹¹⁰ Belinostat ⁸³	Worinostat jest zaakceptowany do leczenia nawracających, opornych na leczenie CTCL, doprowadziło to do badań innych substancji z grupy HDACi w celu ich stosowania w terapii CTCL i PTCL, liczne są w trakcie rejestracji, wykazują podobny stopień odpowiedzi i zbliżoną toksyczność
Przeciwciała monoklonalne	Zanolimumab ⁸⁹	Wczesne badania dowodzą, że stosowany w monoterapii wykazuje ponad 50% ORR, ale rezultat jest krótkotrwały, dobrze tolerowany, małe ryzyko wystąpienia infekcji, planowane są badania mające na celu ocenę zastosowania w terapii złożonej
	Alemtuzumab ^{84-86,88}	Stosowany w monoterapii wykazuje ponad 40% ORR, ale rezultat jest krótkotrwały, działanie immunosupresyjne, trwają badania mające na celu stosowanie w terapii złożonej
Inhibitor fosforylasy nukleozydów purynowych	Forodezyna (BCS-1777) ¹¹¹	Stosowany w monoterapii wykazuje ponad 30% aktywność, obserwowana remisja była długotrwała, dobrze tolerowany i wygodny w stosowaniu (preparat doustny)
Inhibitory proteasomów	Bortezomib ¹¹²	Stosowano w monoterapii u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych, ogólnie dobrze tolerowany, minimalne ryzyko wystąpienia supresji szpiku, planowane badania mające na celu stosowanie w terapii złożonej
IMiDs	Lenalidomid ¹¹³	Stosowano w monoterapii u chorych uprzednio intensywnie leczonych, ogólnie dobrze tolerowany, ograniczenia dawkowania w związku z wywoływaniem zmęczenia, planowane badania mające na celu stosowanie w terapii złożonej
Syntetyczne oligodeoksynukleotydy zawierające CpG-ODN	PF-3512676	CpG-ODN wykazuje silne działanie immunostymulujące i aktywuje komórki prezentujące antygen, wykazujące ekspresję TLR9 (Toll like receptor 9) ¹¹⁴
Retinoidy	Tazaroten ¹¹⁵	Nowy, syntetyczny retinoid
Toksyny fuzyjne	Anti-Tac(Fv)-PE38(LMB-2) ¹¹⁶	Toksyna fuzyjna, która łączy komórkę docelową wiążącą domeny z toksyną bakteryjną
Antyfolian	Pralatreksat ¹¹⁷	Pralatreksat jest nowym antyfolianem, zaprojektowanym tak, aby wykazywał duże powinowactwo do zredukowanego nośnika folianowego typu 1

IMiDs – immunomodulatory drugs – leki immunomodulujące; CpG-ODN – oligodeoksynukleotydy zawierające sekwencje cytozyno-guaninowe

odpowiedzi <20%. Obiecujący wydaje się schemat w połączeniu z cyklofosfamidem (tab. 11). Problemem może być krótko- i długotrwała toksyczność hematologiczna.⁶⁶

TRANSPLANTACJA

Ze względu na niewielką liczbę chorych na MF/SS leczonych przeszczepieniem komórek macierzystych, interpretacja danych dotyczących tej formy terapii jest utrudniona. W ostatnim czasie opublikowano pracę przeglądową poświęconą temu zagadnieniu.¹⁰³ Podsumowując, alogeniczny przeszczep komórek macierzystych wiąże się z całkowitą i trwałą remisją u chorych na CTCL. Tę metodę cechuje wysoki wskaźnik wystąpie-

nia infekcji.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Oceniano również wyniki alogenicznych przeszczepów komórek macierzystych przeprowadzonych u chorych na MF/SS, w warunkach zredukowanego kondycjonowania. Wykazano, że śmiertelność związana z przeszczepem była niska, czas, w jakim doszło do nawrotu zmienny, a czas remisji znaczny.^{107,108} Zalecamy, aby przeszczep alogeniczny był rozważany w przypadku młodych chorych z zaawansowaną chorobą, jeśli nie uzyskano odpowiedzi na leczenie IFN- α , beksarotenem, HDACi lub denileukina diftitoks.

Wyniki autologicznych przeszczepów komórek macierzystych nie wydają się szczególnie obiecujące.^{103,109} Mimo ograniczonych danych, w przypadku młodych chorych w stadium IIB, IV lub cierpiących z powodu



Rycina 4. Chory w stadium IIB z dużym guzem w obrębie lewego podudzia.

transformacji choroby, u których nastąpił nawrót lub też nie uzyskano odpowiedzi po leczeniu IFN- α , beksarotenem lub HDACi a rokowanie jest złe, istnieją podstawy do wdrożenia agresywnego postępowania. Leczenie dużymi dawkami wiąże się z szansą uzyskania większej odpowiedzi. Zaobserwowaliśmy, że chociaż praktycznie u wszystkich chorych doszło do nawrotu choroby, u niektórych nawrót miał charakter łagodny, co pozwoliło na leczenie innymi metodami niż chemioterapia. Oczywiście potrzebne są dalsze obserwacje prowadzone w tej grupie chorych.

NOWE LEKI W TRAKCIE BADAŃ KLINICZNYCH

W ostatnich latach kilka nowych leków stało się dostępnych w terapii ziarniniaka grzybiastego. Wśród nich na-

leży wymienić: beksaroten, denileukina difitoks i wotinostat. W przypadku chorych, u których nie można zastosować tych leków lub też nie odpowiedzieli na taką terapię, zawsze należy rozważyć wdrożenie leczenia preparatami będącymi w trakcie badań klinicznych. W rzeczywistości uważamy, że włączenie leczenia w ramach badania klinicznego powinno stanowić postępowanie alternatywne dla układowej chemioterapii. W tabeli 12 przedstawiono nowe leki będące w trakcie badań klinicznych.

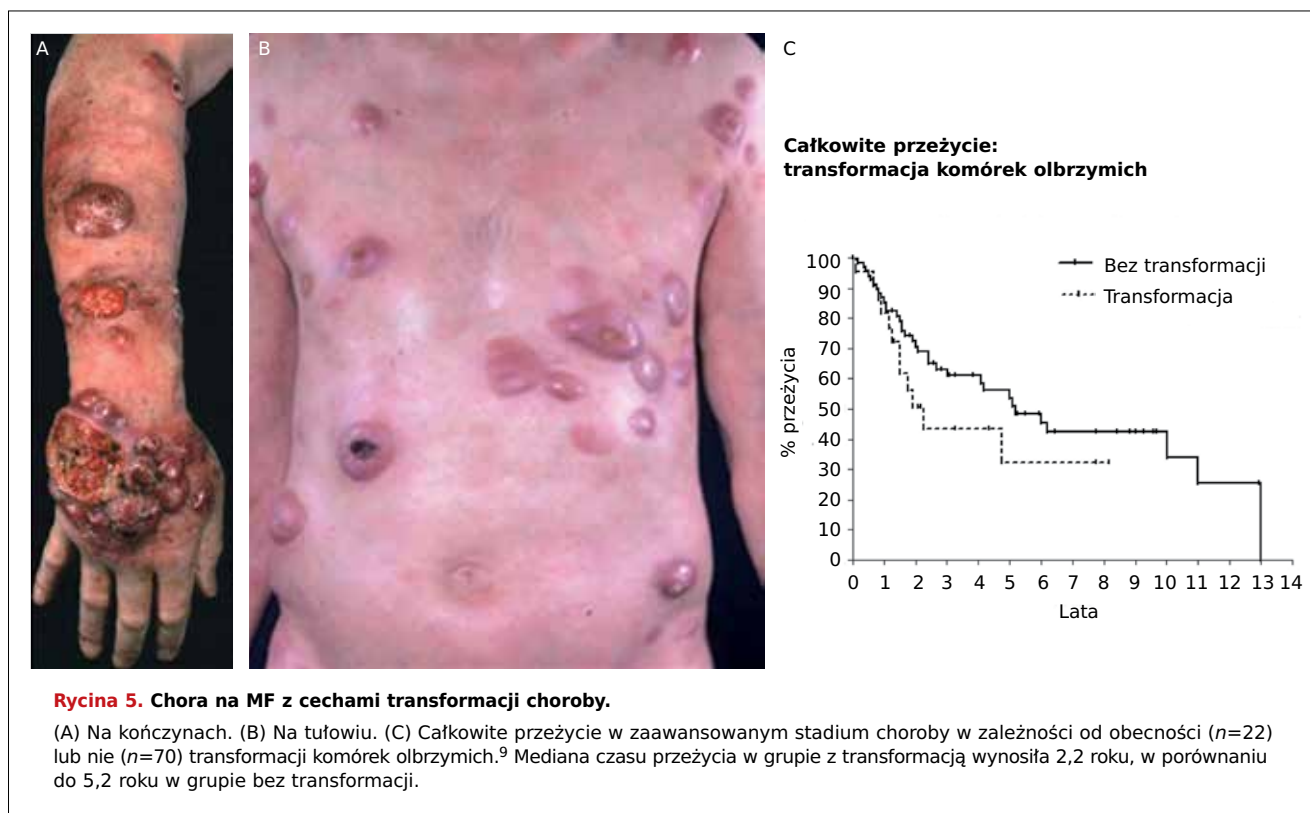
Przypadek 3: postęp choroby mimo zastosowania SDT

WSTĘP

Pięćdziesięciodwuletniego mężczyznę, cierpiącego od 18 miesięcy z powodu polimorficznych zmian rumieniowych i nacieków zlokalizowanych w obrębie kończyn oraz w okolicy obręczy biodrowej, leczono z częściową poprawą miejscowymi glikokortykosteroidami. Skłaniano się u niego ku rozpoznaniu łuszczycy. Rozpoznanie ziarniniaka grzybiastego zostało ustalone na podstawie cech klinicznych i patologicznych (stadium IB, ryc. 4).

LECZENIE

Początkowo chorego leczono, z dobrym wynikiem, naświetlaniami metodą PUVA. Doszło jednak do rozwoju, w obrębie prawej łydki, wrzodziejącego guza, w którym stwierdzono rozproszone duże komórki blastyczne (CD30). Wynik badania TK był prawidłowy. Guz odpowiedział na radioterapię. Kontynuowano również PUVA-terapię, z bardzo dobrym wynikiem, co pozwoliło na zakończenie leczenia po 5 miesiącach. Przez kolejne 5 lat czuł się dobrze, chociaż w tym czasie dochodziło, średnio co 18 miesięcy, do rozwoju 2 guzów, o małej i średniej wielkości, które dobrze odpowiedziały na radioterapię. Doszło do masywnego nasilenia zmian o charakterze rumieniowym i naciekowym, a w badaniu stwierdzono duży (3 cm) węzeł chłonny pachowy. Badanie histopatologiczne wykazało w jego obrębie złośliwe limfocyty. Badanie TK nie wykazało żadnych innych nieprawidłowości. Chory (w stadium IVA) otrzymywał chemioterapię w schemacie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Po 2 cyklach uzyskano całkowitą remisję. Po kolejnych 4 cyklach doszło jednak do rozwoju masywnych zmian skórnych (z obecnością rumieni, nacieków i rozproszonych guzów), mimo całkowitego zmniejszenia się węzłów chłonnych. Przerwano chemioterapię, a chory został zakwalifikowany do badania klinicznego, poszukiwano dawcy w celu wykonania alogenicznego przeszczepu w warunkach zredukowanego kondycjonowania.



KOMENTARZ

Przedstawiony przypadek zwraca uwagę na różnorodność obrazu ziarniniaka grzybiastego oraz na fakt, jakim wyzwaniem jest podjęcie decyzji o zintensyfikowaniu terapii. Niektórzy chorzy na zaawansowaną, ale ograniczoną, chorobę (stadium IIB) mogą być z powodzeniem leczeni metodą SDT, w tym także radioterapią. Z kolei w przypadku masywnych guzów skórnych (stadium IIB) oraz zajęcia węzłów chłonnych (stadium IVA), niezmiennie należy włączyć agresywne postępowanie, w tym chemioterapię z rozważeniem wysokich dawek leków oraz przeszczepu alogenicznego, jeśli tylko stan chorego pozwala na takie działanie.

Transformacja choroby

Mimo że u większości chorych we wczesnym stadium (zmiany rumieniowe lub nacieki ograniczone do skóry) choroba ma łagodny przebieg, istnieje możliwość jej progresji do guzów, zajęcia węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych. Guzy w obrębie skóry mogą rozwijać się jako rozrost małych atypowych limfocytów w MF lub też jako wynik transformacji komórek olbrzymich. Jeśli u chorego stwierdza się guz w węzle chłonnym, konieczne jest wykonanie badania histopatologicznego, ponieważ postępowanie terapeutyczne w przypadku zaawansowanej choroby i jej transformacji jest zupełnie

inne (ryc. 5). Transformacja wielkokomórkowa jest obecnie definiowana jako obecność komórek olbrzymich (4 razy większych niż małe limfocyty) w ponad 25% nacieku lub też, jeśli te komórki formują mikroskopowo guzki.^{118,119} Dane z piśmiennictwa wskazują na zróżnicowaną częstość transformacji MF wynoszącą od 8 do 39%. Jest ona związana z bardzo złym rokowaniem i medianą czasu przeżycia krótszą niż 2 lata, ze szczególnie niską przeżywalnością wśród chorych, u których do transformacji doszło krótko po ustaleniu rozpoznania. Ryzyko transformacji jest związane ze stadium zaawansowania, podwyższonym stężeniem β_2 -mikroglobuliny oraz podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej^{9,118} (tab. 13).

Leczenie tej postaci choroby stanowi duże wyzwanie, ponieważ uzyskiwane wyniki są ogólnie złe. Rokowanie jest szczególnie złe, jeśli u chorego występują liczne ogniska, w których doszło do transformacji komórek olbrzymich. Dostępne są ograniczone, wstępne dane wskazujące, że chorzy, u których w obrębie komórek olbrzymich stwierdzono ekspresję CD30, mogą mieć łagodniejszy przebieg choroby.^{9,120} W leczeniu młodszych chorych wcześniej rozpoczyna się chemioterapię, należy też rozważyć wykonanie autologicznego lub alogenicznego przeszczepu. Z kolei u młodych chorych z jednoogniskową transformacją należy rozważyć konsolidacyjną radioterapię. W przypadku starszych lub osłabionych chorych,

Tabela 13. Rozkład chorych z transformacją olbrzymiokomórkową w zależności od stadium MF/SS⁹

Stadium/ podtyp	Liczba chorych, n	Liczba chorych z transformacją, n	Liczba chorych bez transformacji, %
IA/IB/IIA	208	3	1,4
IIB	41	11	26,8
III	36	1	2,8
IVA	9	5	55,6
IVB	3	2	66,7
Łącznie	297	22	7,4

u których stwierdza się jednoogniskową transformację, należy włączyć miejscową radioterapię, co czasem może przynieść trwałą remisję.

Przypadek 4: transformacja choroby – tak czy nie?

WPROWADZENIE

U 40-letniej pacjentki od 2 lat występowały ogniska rumieniowe oraz nacieki zlokalizowane na skórze ponad obręczą biodrową i na kończynach, lekarz POZ początkowo rozpoznawał wyprysk. W ciągu 2 miesięcy doszło u niej do rozwoju małych guzów w obrębie tułowia. W wykonanej biopsji stwierdzono nacieki z olbrzymich anaplastycznych komórek CD30⁺. Badania mające na celu ocenę stopnia zaawansowania były prawidłowe. Pozwoliło to na ustalenie rozpoznania pierwotnego skórniego chłoniaka anaplastycznego CD30⁺. Wynik biopsji pobranej ze zmian rumieniowych wykazał obecność epidermotropowego nacieku z limfocytów T CD4⁺, odpowiadającego MF. Dodatkowo, dokładne zebranie wywiadu wykazało, że w przeszłości występowały u chorej nawracające guzki i małe guzy, które zawsze ustępowały z pozostawieniem ospopodobnej blizny. Opierając się na uzyskanych informacjach zmieniono rozpoznanie na ziarniniaka grzybiastego (stadium IB) z LyP. Identyczne klony limfocytów T stwierdzono w wycinkach pobranych ze zmian rumieniowych, nacieków i guzów (ryc. 6).

LECZENIE

W leczeniu guzów zastosowano miejscową radioterapię, a chora uzyskała całkowitą odpowiedź w wyniku 4-miesięcznej PUVA-terapii. Następnie nie była leczona, poza pielęgnacją skóry (emolienty). Nawracające, ulegające samowygojeniu grudki i guzki skłoniły do włączenia, z sukcesem, małych dawek doustnie podawanego MTX.

KOMENTARZ

Przedstawiony przypadek ilustruje, jak istotne jest właściwe połączenie obrazu klinicznego z wynikami histopatologicznymi w celu ustalenia prawidłowej diagnozy i uniknięcia niepotrzebnej, agresywnej terapii. Ziarniniak grzybiasty często współistnieje z LyP, a leczenie i rokowanie zależy od stopnia zaawansowania MF. Tacy chorzy powinni być odróżnieni od tych, u których doszło do progresji choroby w postaci guzów z transformacją komórek olbrzymich (skóra pokryta guzkami z olbrzymich pleomorficznych lub anaplastycznych komórek przypominających blasty, które mogą, ale nie muszą, być CD30⁺). Ponadto uważamy, że obecne kryteria patologiczne dla olbrzymiokomórkowej transformacji w MF są niedostateczne i wymagają dalszego wyjaśnienia, aby były pomocne w rozróżnieniu odmiennych postaci.

Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego jest obecnie definiowany przez ISCL jako wyraźnie erytrodermiczny CTCL przebiegający z zajęciem krwi obwodowej¹²¹ (ryc. 7). WHO-EORTEC rozważają SS jako osobną jednostkę, w odróżnieniu od przypadków spełniających kryteria SS, ale poprzedzonych klinicznie typowym ziarniniakiem grzybiastym.^{1,122} Takie przypadki zostały określone jako „SS poprzedzony MF” lub „wtórny SS”.¹²³ Chorzy na zespół Sézary'ego są klasyfikowani jako stadium III lub IV. Dane z jednego doniesienia wskazują, że mediana przeżycia chorych z klasyczną postacią SS wynosi 31 miesięcy, a wskaźnik 5-letniego przeżycia 34%.¹²⁴ Wygląda na to, że ogólne rokowanie w przypadku SS/erytrodermicznego MF (E-CTCL) się poprawia. Najnowsza obserwacja 124 chorych na E-CTCL wskazuje, że mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 5,1 lat (w zakresie 0,4-18,6 lat).¹²⁶ Jeśli chorych dzielono w zależności od liczby komórek Sézary'ego (Sézary cells, SC), mediana przeżycia chorych, u których stwierdzano mniej niż 1000 SC/l wynosiła 7,6 lat w przeciwieństwie do 2,4 lat u mających powyżej 10 000 SC/l. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że starszy wiek i wysoka aktywność dehydrogenazy mleczanowej były najistotniejszymi czynnikami złego rokowania.¹²⁵ W innym badaniu, przeprowadzonym wśród 106 chorych na erytrodermiczną postać ziarniniaka grzybiastego stwierdzono, że mediana czasu przeżycia wynosiła 1,5-10,2 lat, w zależności od obecności 3 niezależnych, niepomyślnych czynników, takich jak: wiek chorego, zajęcie węzłów chłonnych oraz zajęcie krwi obwodowej.¹²⁶

Leczenie chorych na E-CTCL stanowi poważny problem, ponieważ występuje u nich bardzo nasilony świąd oraz wysokie ryzyko infekcji komplikujące leczenie. Okres remisji po leczeniu często jest bardzo krótki. Ogól-



Rycina 6. Chory ze zmianami rumieniowymi i naciekami w przebiegu MF (stadium IB), zlokalizowanymi na kończynach oraz z guzkami ulegającymi samowygojeniu i guzkami o typie lymphomatoid papulosis zlokalizowanymi na skórze tułowia.

nie leczenie jest zbliżone do stosowanego w przypadku zaawansowanych postaci MF. W razie niepowodzenia PUVA-terapii, należy włączyć leczenie metodą TSEB. Chorzy z erytrodemią są wyjątkowo wrażliwi na radioterapię, co wiąże się z koniecznością redukcji dawki. W przypadku chorych na E-CTCL należy zawsze rozważyć zakażenie gronkowcowe, powodujące nasilenie objawów choroby. Wiadomo, że rozpoznanie i leczenie infek-



Rycina 7. Chory na SS z cechami erytrodemii.

cji (która często nie jest klinicznie widoczna), wiąże się z kliniczną poprawą u chorego na erytrodemię.^{92,127}

ECP jest metodą leczniczą skuteczniejszą u chorych na E-CTCL w porównaniu z innymi strategiami stosowanym w terapii MF. Skuteczność tej metody przedstawiono gdzie indziej i lekturę tych opracowań bardzo polecamy.¹²⁸⁻¹³⁰ Podsumowując, w fazie II badań wykazano skuteczność terapeutyczną ECP w odniesieniu do E-CTCL, chociaż dostępne dane różnią się w zakresie od 30 do 80% skuteczności. Różnice związane są z odmiennymi kryteriami zakwalifikowania do badania, selekcją chorych oraz przerwą między ustaleniem rozpoznania a włączeniem leczenia. Nie prowadzono badań III fazy (randomizowanych).

W zgodzie z brytyjskim konsensusem zalecamy, aby u chorych na E-CTCL z obecnością krążących limfocytów (cechy molekularne, wynik cytometrii przepływowej lub morfologia) rozpocząć ECP.¹³⁰ Zasady terapii różnią się, ale zasadniczo wymagana jest intensywne indukcja, a następnie faza podtrzymująca.¹³⁰ Uzyskanie odpowiedzi może nastąpić w ciągu 6 lub więcej miesięcy. W przy-

padku terapii złożonej z wykorzystaniem beksarotenu, naświetlań metodą PUVA oraz IFN- α , uzyskiwano wyższy wskaźnik odpowiedzi. Polecamy łączenie ECP z beksarotemem lub IFN- α .

W tabeli 9 szczegółowo przedstawiono postępowanie drugiego rzutu. Chorzy na E-CTCL byli dobrze reprezentowani w badaniach klinicznych z użyciem: beksarotenu, denileukiny difitoks, HDACi oraz alemtuzumabu. W kilku badaniach wykazano lepszą odpowiedź w tej grupie niż u chorych w fazie węzłowej lub guzowej choroby. W przypadku młodszych chorych należy rozważyć chemioterapię, jak również możliwość przeszczepu. Preferowanym przez nas postępowaniem jest chemioterapia z zastosowaniem jednego leku, takiego jak: gemcytabina lub pentostatyna (tab. 11).

Podsumowanie

Pierwszym krokiem w postępowaniu w przypadku MM/SS jest ustalenie prawidłowego rozpoznania, co wymaga dobrej współpracy między klinicystą a patologiem. W niektórych przypadkach potrzebna jest obserwacja i powtarzane pobieranie wycinków skóry. Leczenie wymaga indywidualnego podejścia, związanego w dużym stopniu ze stadium choroby, jak również ze stanem chorego. Należy unikać zbyt agresywnej wieloskładnikowej chemioterapii, zwłaszcza u chorych we wczesnym stadium MF/SS. Interesujące nowe badania mają na celu wprowadzenie do leczenia terapii celowanych, co pozwoli na ich dodanie do arsenału lekarskiego w terapii tej wymagającej grupy chorób.

Wkład: H. M. P., S. W. i R. T. H. napisali pracę.

Konflikt interesów: H. M. P. jest konsultantem firm: Merck, Novartis, Gloucester Pharmaceuticals, Eisai i otrzymał wsparcie finansowe od Merck, Novartis, and Gloucester Pharmaceuticals. S. W. jest konsultantem w firmach: Gloucester Pharmaceuticals, Eisai i Merck. R. T. H. nie zgłasza konfliktu interesów.

Copyright 2009 American Society of Hematology. Przedrukowano za zgodą American Society of Hematology z Blood 2009; 114: 4337-4353, How I treat mycosis fungoides and Sezary Syndrome, H. Miles Prince, Sean Whittaker, Richard T. Hoppe.

Piśmiennictwo

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO/EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
- Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-5073.
- Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Willemze R, Kerl H, Sterry W, 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):354-371.
- Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):436-442.
- Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19 [suppl 2]:72-76.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1014-1030.
- Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):1053-1063.
- Arulogun SO, Prince HM, Ng J, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large-cell transformation. *Blood*. 2008;112(8):3082-3087.
- Yen A, McMichael A, Rotstein H. Mycosis fungoides: an Australian experience. *Australas J Dermatol*. 1997;38[suppl]:S86-S90.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of 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). *Blood*. 2007;110(6):1713-1722.
- Kim YH, Liu HL, Mraz-Gerhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857-866.
- Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(3):418-425.
- van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-510.
- Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 1996;88(7):2385-2409.
- Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electronbeam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 1989;321(26):1784-1790.
- van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):191-198.
- Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides: an aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2008;144(6):738-746.
- Willemze R. Prognostic factors in cutaneous T cell lymphoma. *Hematol Meeting Rep*. 2009;3(1):123-130.
- Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, Bekkenk MW, Meijer CJ, Willemze R. CD8 T cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins, Fas ligand, and killing inhibitory receptors and their relationship with clinical behavior. *J Clin Oncol*. 2001;19(23):4322-4329.
- Abeni D, Frontani M, Sampogna F, et al. Circulating CD8 lymphocytes, white blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):324-330.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch Dermatol*. 1998;134(8):949-954.
- Herrmann JJ, Roenigk HH, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2):234-242.
- Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(7):655-666.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;141(1):108-112.
- Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med*. 1984;310(18):1156-1161.
- Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. 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):1041-1045.
- Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1999;135(11):1377-1380.
- Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):191-197.
- Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, et al. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous- T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica*. 1999; 84(9):809-813.

31. Stadler R, Otte HG, Luger 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(10):3578-3581.
32. 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(6):36-538.
33. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, 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):1027-1035.
34. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):275-280.
35. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):347-354.
36. Kim JH, Nisce LZ, D'Angelo GJ. Dose-time fractionation study in patients with mycosis fungoides and lymphoma cutis. *Radiology*. 1976;119(2):439-442.
37. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(1):109-115.
38. Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA. The rationale for curative radiotherapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2(9):843-851.
39. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43(5):951-958.
40. Wilson LD, Jones GW, Kim 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):54-60.
41. Knobler RM, Trautinger F, Radaszkiewicz T, Kokoschka EM, Micksche M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of lowdose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(2):247-252.
42. Duvic M, Lemak NA, Redman JR, et al. Combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1022-1029.
43. Zachariae H, Grunnet E, Thestrup-Pedersen K, et al. Oral retinoid in combination with bleomycin, cyclophosphamide, prednisone and transfer factor in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(2):162-164.
44. Burg G, Dummer R. Historical perspective on the use of retinoids in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Clin Lymphoma*. 2000; 1 [suppl 1]:S41-S44.
45. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):322-330.
46. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):672-684.
47. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):325-332.
48. 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(9):2456-2471.
49. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. 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(5):581-593.
50. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007;157(3):433-440.
51. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311-321.
52. Bunn PA Jr, Ihde DC, Foon KA. The role of recombinant interferon alfa-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer*. 1986;57[suppl 8]:1689-1695.
53. Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(3):395-407.
54. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 1992;10(12):1907-1913.
55. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 1994;12(10):2051-2059.
56. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(3):208-212.
57. Duvic M, Sherman ML, Wood GS, 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):807-813.
58. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):873-878.
59. McDonald CJ, Bertino JR. Treatment of mycosis fungoides lymphoma: effectiveness of infusions of methotrexate followed by oral citrovorum factor. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(7):1009-1014.
60. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007;22(6):836-840.
61. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1999; 86(7):1368-1376.
62. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, Smith TL, Ha CS, Kurzrock R. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35-49.
63. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2603-2606.
64. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, Fayad L, Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M. D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004;100(2):342-349.
65. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993-1001.
66. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):010-015.
67. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):542-544.
68. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 1996; 87(3):906-911.
69. Eklund JW, Kuzel TM. Denileukin diftitox: a concise clinical review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5(1):33-38.
70. Foss F. Clinical experience with denileukin diftitox (ONTAK). *Semin Oncol*. 2006;33[suppl 3]:S11-S16.
71. Olsen E, Duvic M, Frankel A, 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):376-388.
72. Negro-Vilar A, Dziewanowska Z, Groves E, et al. Efficacy and safety of denileukin diftitox (Dd) in a phase III, double-blind, placebo-controlled study of CD25 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2007;25:8026.
73. Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2006;126(3):575-583.
74. Talpur R, Duvic M. Treatment of mycosis fungoides with denileukin diftitox and oral bexarotene. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6(6):488-492.
75. Rasheed WK, Johnstone RW, Prince HM. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16 5):659-678.
76. Prince HM, Bishton MJ, Harrison SJ. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2009;15(12):3958-3969.
77. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007;12(10):1247-1252.
78. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31-39.
79. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-3115.

80. Mann BS, Johnson JR, He K, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8):2318-2322.
81. Piekarz R, Frye R, Turner M, et al. A multiinstitutional phase II trial of the HDAC inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* In press.
82. Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol.* 2009;5(5):601-612.
83. Gimsing P. Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(4):501-508.
84. Bernengo MG, Quagliano P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica.* 2007;92(6):784-794.
85. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2004;103(8):2920-2924.
86. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol.* 2003;71(4):250-256.
87. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, Prince HM, Slavin MA. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol.* 2006;132(1):3-12.
88. Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, Solenthaler M, Hunziker T, Zenhausem R. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). *Eur J Haematol.* 2004;72(1):61-63.
89. Kim YH, Duvic M, Obitz E, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2007;109(11):4655-4662.
90. Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(2):146-160.
91. Kim EJ. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812.
92. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):105-112.
93. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisamthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(1):51-58.
94. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104(11):2437-2441.
95. Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol.* 2009;161:660-663.
96. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol.* 1991;9(4):565-571.
97. Dearden C, Matutes E, Catovsky D. Deoxycoformycin in the treatment of mature T-cell leukaemias. *Br J Cancer.* 1991;64(5):903-906.
98. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2 - deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(6):950-955.
99. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3117-3121.
100. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol.* 1994;12(12):588-593.
101. Queux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144(6):727-733.
102. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica.* 2007;92(5):686-689.
103. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(7):597-604.
104. Burt RK, Guitart J, Traynor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides: evidence of a graft-versus-tumor effect. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(1):111-113.
105. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6163-6171.
106. Guitart J, Wickless SC, Oyama Y, et al. Long-term remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2002;138(10):359-365.
107. Soligo D, Ibatci A, Berti E, et al. Treatment of advanced mycosis fungoides by allogeneic stemcell transplantation with a nonmyeloablative regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(8):663-666.
108. Herbert KE, Spencer A, Grigg A, Ryan G, McCormack C, Prince HM. Graft-versuslymphoma effect in refractory cutaneous T-cell lymphoma after reduced-intensity HLA-matched sibling allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(6):521-525.
109. Olavarria E, Child F, Woolford A, et al. T-cell depletion and autologous stem cell transplantation in the management of tumour stage mycosis fungoides with peripheral blood involvement. *Br J Haematol.* 2001;114(3):624-631.
110. Ellis L, Pan Y, Smyth GK, et al. Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces clinical responses with associated alterations in gene expression profiles in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(14):4500-4510.
111. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, Olsen E, Kim Y. Response to oral forodesine in refractory cutaneous T-cell lymphoma: interim results of a phase I/II study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007;110(11):Abstract 122.
112. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, 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):4293-4297.
113. Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, Rosen ST. Preliminary results of a phase II study of CC-5013 (lenalidomide, Revlimid) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2005;106(11):Abstract 3351.
114. Weiner GJ. CpG oligodeoxynucleotide-based therapy of lymphoid malignancies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009;61(3):263-267.
115. Apisamthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(4):600-607.
116. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac (Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1622-1636.
117. O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2006;18(6):591-597.
118. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood.* 1998;92(4):1150-1159.
119. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood.* 2000;95(7):2212-2218.
120. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol.* 2007;157(2):284-289.
121. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):95-106.
122. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* 2005;32(10):647-674.
123. Diwan AH, Prieto VG, Herling M, Duvic M, Jone D. Primary Sezary syndrome commonly shows low-grade cytologic atypia and an absence of epidermotropism. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(4):510-515.
124. Bernengo MG, Quagliano P, Novelli M, et al. Prognostic factors in Sezary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol.* 1998;9(8):857-863.
125. Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):243-252.

126. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995; 131(9):1003-1008.
127. Jackow CM, Cather JC, Hearne V, Asano AT, Musser JM, Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigenpositive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood.* 1997;89(1):32-40.
128. Oliven A, Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev.* 2001;15(2):103-108.
129. Dani T, Knobler R. Extracorporeal photoimmunotherapy-photopheresis. *Front Biosci.* 2009;14:4769-4777.
130. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U. K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008; 158(4):659-678.
131. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sezary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):589-595.

K O M E N T A R Z

Dr hab. n. med. Mariola Pawlaczyk

Kierownik Zakładu Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią bardzo niejednorodną grupę rozrostów limfocytów T, B lub NK (natural killers). Charakteryzują się różnorodnością kliniczną, histologiczną, immunofenotypową i prognostyczną. Niezależnie jednak od heterogenności, można je zdefiniować jako klonalny rozrost limfocytów B lub T naciekających skórę, zapoczątkowany w skórze i ograniczony tylko do jej zajęcia przez 6 miesięcy od momentu rozpoznania. Ta definicja podkreśla odrębność pierwotnych chłoniaków skóry od wtórnego zajęcia powłok skórnych w przebiegu chłoniaków węzłowych. Unikalną cechą pierwotnych chłoniaków skóry, związaną z ich lokalizacją, jest dostępność zmian w badaniu klinicznym i możliwość łatwego pobierania wycinków ze zmian chorobowych do dalszych badań diagnostycznych, co umożliwia optymalne korelowanie obrazu i przebiegu klinicznego z obrazem histopatologicznym, immunofenotypem oraz zmianami zachodzącymi w skórze na poziomie molekularnym. Szczególne znaczenia w przypadkach pierwotnych chłoniaków skóry nabierają dane dotyczące okresów przeżycia. Odmienne przebiegi kliniczne, rokowanie, a w konsekwencji sposoby terapii, istotnie wyróżniają tę grupę nowotworów od ich węzłowych odpowiedników. Najczęściej występującymi pierwotnymi chłoniakami skóry są ziarniniak grzybiasty (MF) i zespół Sèzary'ego (SS), należące to pierwotnych chłoniaków skóry T-komórkowych. Oby tym jednostkom chorobowym poświęcony jest artykuł, którego oryginalny tytuł brzmi: „How I treat mycosis fungoides and Sèzary syndrome”. Autorami artykułu są eksperci w dziedzinie chłoniaków, także pierwotnych chłoniaków skóry: profesor Miles Prince, hematolog i onkolog, prowadzi badania nad wykorzystaniem komórek macierzystych w terapii nowotworów, doktor Sean Whittaker jest dermatologiem i od lat zajmuje się diagnostyką i terapią pierwotnych chłonia-

ków skóry, zaś doktor Richard T. Hope, radioterapeuta i onkolog jest uznanym światowym autorytetem w zakresie wykorzystania wiązki szybkich elektronów w napromienianiu całej skóry i radioterapii chłoniaków. Stąd też w pracy niezwykle wnikliwie omówione są zasady diagnostyki zmian podejrzanych o MF/SS, badania, które należy wykonać u chorych w celu określenia stopnia zaawansowania procesu nowotworowego oraz wszystkie dostępne aktualnie metody leczenia wykorzystywane w terapii MF/SS zależnie od klinicznego stadium choroby. Jedyna opcja terapeutyczna, o której nie wspomniano w pracy, to od niedawna stosowana metoda fototerapii z wykorzystaniem promieniowania ultrafioletowego A o długości fali 400-340 nm (UVA1). Wnikliwe analizy zalet i wad poszczególnych metod leczenia dokładnie przedstawione w tekście i syntetycznie zilustrowane w tabelach oraz opisy przypadków opatrzone komentarzem autorów nadają pracy bardzo dydaktyczny charakter. Autorzy podkreślają konieczność współpracy wielu specjalistów zarówno w celu ustalenia rozpoznania, odpowiedniej klasyfikacji stadium klinicznego nowotworu, jak i podejmowania decyzji dotyczących terapii. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry wzbogacane jest nieustannie o nowe metody terapeutyczne, panuje jednak zgodność dotycząca celu podejmowanego leczenia, którym jest osiągnięcie całkowitej lub częściowej remisji, trwającej przez maksymalnie długi czas. Wybór metody leczenia zależy głównie od stadium MF/SS, ale należy wziąć pod uwagę wiek i stan ogólny chorego, rezultaty uzyskane przy prowadzonym wcześniej leczeniu oraz możliwości terapeutyczne ośrodka podejmującego leczenie. Ten ostatni czynnik warunkujący wybór terapii często uniemożliwia w Polsce stosowanie wielu metod leczenia wymienionych w pracy. Należy też pamiętać, aby niepożądane skutki terapii nie przewyższały płynących z niej korzyści.

Zachęcam do wnikliwego przeczytania artykułu o chorobach stosunkowo rzadko spotykanych w codziennej praktyce dermatologicznej, dla których nadal brak jest skutecznych, przyczynowych metod leczenia.