

Skórne chłoniaki B-komórkowe: aktualności w zakresie diagnostyki, oceny ryzyka oraz postępowania

Ryan A. Wilcox*

OPIS CHOROBY

Okolo jedna czwarta chłoniaków skóry wywodzi się z limfocytów B i jest podzielona na trzy odrębne grupy: pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania (PCFCL), pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej (PCMZL) oraz pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych limfocytów B typu kończynowego (PCLBCL LT).

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie oraz klasyfikacja choroby zależą od wyniku badania histopatologicznego wyinka skóry oraz odpowiednich barwień immunohistochemicznych. Ocena histopatologiczna oraz właściwe barwienia są niezbędne do odróżnienia pierwotnie skórnych chłoniaków B-komórkowych od postaci układowych przebiegających z wtórnym zajęciem skóry.

OCENA RYZYKA

Wynik badania histopatologicznego pozostaje najważniejszym wyznacznikiem prognostycznym. Zarówno PCFCL, jak i PCMZL są wolno rozwijającymi się chłoniakami, poza skórą zajmującymi często inne narządy, a długoterminowe rokowanie jest w ich przypadku bardzo dobre. Natomiast PCLBCL LT to agresywny chłoniak o złym rokowaniu.

TERAPIA DOPASOWANA DO RYZYKA

Chorzy na PCFCL i PCMZL, w przebiegu których występują pojedyncze zmiany skórne, mogą być skutecznie leczeni miejscowym napromienianiem. Mimo że u chorych, u których występują bardziej rozsiane zmiany, możliwe jest stosowanie prostej chemioterapii z użyciem rytuksymabu, leczenie złożone rzadko jest odpowiednie. Natomiast w przypadku PCLBCL LT postępowanie jest zbliżone do leczenia układowego rozlanego chłoniaka ołbrzymiokomórkowego typu B (DLBCL).

Opis choroby

Pierwotne chłoniaki skórne, które są heterogenną grupą pozawęzłowych chłoniaków nieziarnicznych w co najmniej 25% wywodzących się z limfocytów B, zostały podzielone przez WHO-EORTC (World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer) na trzy główne grupy: pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania (primary cutaneous follicle-center lymphoma, PCFCL), pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej (primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL) oraz pierwotnie

Division of Hematology/
Oncology, University of
Michigan Cancer Center,
1500 E. Medical Center
Drive, Room 4310 CC,
Ann Arbor, MI 48109-5948

Konflikt interesów: autor
nie zgłosił konfliktu
interesów

*Autor korespondujący:
Ryan Wilcox, Division of
Hematology/Oncology,
University of Michigan
Cancer Center, 1500
E. Medical Center Drive,
Room 4310 CC, Ann
Arbor, MI 48109-5948,
Stany Zjednoczone
e-mail: rywilcox@med.
umich.edu

Am J Hematol. 2013 Jan;
88(1):74-6.

Dermatologia po
Dyplomie 2013;4(2):29-33

skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type; PCLBCL LT).¹ Częstość występowania skórnych chłoniaków B-komórkowych (cutaneous B-cell lymphoma, CBCL) wzrasta i na podstawie obserwacji, danych epidemiologicznych oraz informacji uzyskanych z rejestrów ocenia się, że wynosi około 3,1/mln, z częstszym występowaniem wśród mężczyzn pochodzenia innego niż latynoskie, rasy kaukaskiej oraz dorosłych powyżej 50 r.ż.²

Rozpoznanie

W celu rozpoznania i klasyfikacji CBCL konieczne jest wykonanie biopsji wycinającej lub szcancowej, przeprowadzenie dokładnej oceny morfologicznej i immunohistochemicznej, jak również ocena stopnia zaawansowania w celu wykluczenia choroby układowej.³ Zastosowanie odpowiednich barwień immunohistochemicznych (np. CD50, cykliny D1) jest pomocne w odróżnieniu CBCL od wtórnego zajęcia skóry w przebiegu układowej postaci chłoniaka.

PCFCL

Pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania charakteryzuje się obecnością pojedynczych tarczek lub guzów zajmujących skórę tułowia, a zwłaszcza głowę i skórę owłosioną. Mimo że obserwuje się występowanie zmian zgrupowanych, postaci wieloogniskowe należą do rzadkości. W badaniu histologicznym stwierdza się wzorzec odzwierciedlający zajęcie ośrodków rozmnażania, wzorzec rozsiały lub złożony z obecnością dużych centrocytów wywodzących się z ośrodków rozmnażania limfocytów B.^{1,4,5} W przeciwieństwie do postaci systemowych chłoniaków ośrodków rozmnażania większość PCFCL nie wykazuje w barwieniach immunohistochemicznych translokacji t(14;18) dotyczącej locus bcl-2 i silnej ekspresji bcl-2, chociaż w rzadkich przypadkach może być ona obecna.⁶⁻⁸ Te chłoniaki wykazują ekspresję bcl-6, zmienną ekspresję CD10 i są MUM-1/RF-4 ujemne, co wynika z ich pochodzenia z ośrodków rozmnażania limfocytów B.

PCLBCL LT

W przeciwieństwie do PCFCL, który przebiega wolno, w większości przypadków z zajęciem głowy i tułowia i występuje głównie u chorych w średnim wieku,

PCLBCL LT jest częściej spotykany u kobiet w podeszłym wieku i ma charakter gwałtownie rozwijających się guzów zajmujących kończyny dolne. W przeciwieństwie do PCFCL te chłoniaki charakteryzują się obecnością rozsiały ognisk centroblastów wykazujących ekspresję bcl-2, co wynika prawdopodobnie z amplifikacji genów. W większości przypadków są one MUM-1/RF-4 ujemne, bcl-6 dodatnie i CD10 ujemne, a profil ich ekspresji genowej przypomina występujący w przypadku aktywowanych limfocytów B.⁵

PCMZL

U chorych w przebiegu PCMZL często obserwuje się obecność wieloogniskowych plam, tarczek i guzków zajmujących głównie tułów i kończyny górne. Chociaż w Europie stwierdzono związek między występowaniem choroby a zakażeniem *Borrelia burgdorferi*, to nie potwierdzono go w odniesieniu do zachorowań w Stanach Zjednoczonych.¹⁰⁻¹³ W ogniskach PCMZL stwierdza się obecność nacieku złożonego z małych limfocytów B strefy brzeżnej, komórek limfocytoplazmatycznych, komórek plazmatycznych oraz reaktywnych limfocytów T. Limfocyty B strefy brzeżnej wykazują ekspresję bcl-2, nie stwierdza się jednak ekspresji bcl-6 i CD10.

Ocena ryzyka

W ostatnim czasie International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) i EORTC zaproponowały wytyczne dotyczące oceny stopnia zaawansowania ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezarego.³ Powinna ona uwzględniać dane z wywiadu, wynik badania fizykalnego, wyniki odpowiednich badań laboratoryjnych (w tym ocenę aktywności dehydrogenazy mleczanowej) oraz obrazowych (CT, PET lub coraz częściej PET/CT) klatki piersiowej, brzucha, miednicy i szyi (w przypadku zajęcia głowy lub szyi). W przypadku PCLBCL LT należy wykonać również biopsję szpiku kostnego. Mimo że ISCL/EORTC nie zalecają w przypadku PCFCL lub PCMZL rutynowego badania szpiku kostnego, to u około 10% chorych na PCFCL dochodzi do jego zajęcia.¹⁴ Co więcej, taka lokalizacja wiąże się ze znacznie zmniejszonym przeżyciem. Z tego powodu, zdaniem autora, w przypadkach PCFCL badanie szpiku jest uzasadnione. Podczas gdy skala TNM odzwierciedla nasilenie choroby, w przypadku CBCL znaczenie prognostyczne oceny zaawansowania jest ograniczone, ponieważ najważniejszym czynnikiem de-

terminującym ryzyko pozostaje wynik badania histopatologicznego. Wyniki badań populacyjnych, w których badanie histopatologiczne oraz zajęta okolica stanowiły istotne czynniki prognostyczne, potwierdzają to stanowisko.¹⁵ W przeciwieństwie do przytoczonych wytycznych International Extranodal Lymphoma Study Group określiła trzy niezależne czynniki prognostyczne mające znaczenie w przebiegu PCFCL i PCMZL (tj. zwiększone stężenie LDH, >2 zmian skórnych oraz obecność zmian o charakterze guzków). Zostały one określone mianem Międzynarodowego wskaźnika rokowniczego w przebiegu chłoniaków skórnych – CLIP (cutaneous lymphoma international prognostic index). Niewystępowanie któregośkolwiek z czynników w 91% związane było z 5-letnim okresem bez zaostrzeń. Natomiast obecność dwóch lub trzech czynników wiązała się z 5-letnim okresem bez zaostrzeń w 48%. Zdecydowana większość nawrotów dotyczyła skóry, tak więc na podstawie wskaźnika CLIP niemożliwa była ocena przeżycia. Najważniejszym czynnikiem pozwalającym ocenić ryzyko w przebiegu CBCL pozostaje klasyfikacja histologiczna. Powoli przebiegający CBCL (PCFCL i PCML) związany jest z 5-letnim przeżyciem u ponad 95% chorych.¹ Różnice dotyczące wzorca wzrostu, gęstość centroblastów jak również wyniki badań cytogenetycznych nie dostarczają znaczących informacji prognostycznych. Zauważalnym wyjątkiem pozostaje ekspresja bcl-2 w przypadku PCFCL z obecnością dużych, rozsianych limfocytów B w badaniu histologicznym.¹⁶ Natomiast w przypadku PCLBCL 5-letnie przeżycie jest szacowane na około 50% i wiąże się z obecnością nieprawidłowości cytogenetycznych, w tym translokacji c-myc, co przyczynia się do złego rokowania w układowych DLBCL.^{1,17} W przeciwieństwie do chorych z jedną zmianą obecność wielu ognisk chorobowych zlokalizowanych w obrębie jednej lub obu nóg wiąże się ze zdecydowanie krótszym przeżyciem.¹⁸

Leczenie

Ponieważ nie są dostępne wyniki żadnych badań kontrolowanych, zalecenia dotyczące leczenia CBCL są w większości oparte na wynikach badań retrospektywnych i doświadczeniu ośrodków. Opublikowany przez EORTC i ISCL konsensus pozostaje zgodny z wytycznymi NCCN.¹⁹ W większości przypadków optymalne postępowanie wymaga podejścia wielodyscyplinarnego, z udziałem zarówno dermatologów, onkologów, jak i radioterapeutów onkologicznych.

PCFCL

W przypadku pojedynczych zmian skuteczne i bezpieczne jest stosowanie napromieniania, a całkowity wskaźnik remisji wynosi 100%. U chorych z obecnością mnogich ognisk napromienianie nie wydaje się gorsze od złożonej chemioterapii.²⁰ Mimo że radioterapię zaleca się głównie u chorych z pojedynczymi zmianami, jej stosowanie i dalsza obserwacja chorych z chorobą rozsianą jest rozsądnym rozwiązaniem (tj.: strategia „patrz i czekaj”). Bardziej nasilone zmiany skórne skutecznie leczy się rytuksymabem.¹⁹ W terapii PCFCL rzadko konieczne jest stosowanie złożonej chemioterapii (np.: R-CHOP). Po zastosowaniu naświetlań lub rytuksymabu u około 1/3 chorych dochodzi do nawrotów, przy czym są one ograniczone głównie do skóry i leczy się je w taki sam sposób jak zmiany wyjściowe.

PCMZL

Podejście do chorych na PCMZL jest zbliżone do początkowego leczenia chorych na PCFCL. W przypadku zmian pojedynczych radioterapia pozostaje również skuteczna.¹⁹ Chorzy z bardziej rozsianymi ogniskami mogą być obserwowani. Istnieje możliwość napromienienia (lub wycięcia chirurgicznego) zmian objawowych. Podobnie jak w przypadku PCFCL u chorych z rozsianą postacią choroby skuteczne jest stosowanie rytuksymabu. Jeżeli PCMZL związany jest z zakażeniem *B. burgdorferi*, jako postępowanie pierwszej linii zaleca się również antybiotykoterapię,²¹ co ma mniejsze znaczenie u chorych z Ameryki Północnej.

PCLBCL LT

Jak zauważono wcześniej, naturalny przebieg PCLBCL LT jest bardziej zbliżony do przebiegu układowej postaci DLBCL. Z tego powodu u tych chorych zaleca się chemioterapię z użyciem schematu R-CHOP (w połączeniu z radioterapią lub bez niej). Mimo że w piśmiennictwie dostępnych jest niewiele danych, zastosowanie R-CHOP w tej grupie chorych wiąże się z szansą wystąpienia remisji (i nawrotu) porównywalną do obserwowanej w grupie chorych z obciążonymi dużym ryzykiem układowymi DLBCL.¹⁹

©2012 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management by Ryan A. Wilcox from American Journal of Hematology 88:74–76, 2013 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
2. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: A population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073.
3. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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: 479-484.
4. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphomas and large B cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells. A single cell polymerase chain reaction analysis. *J Invest Dermatol* 2001;117:1512-1520.
5. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005;105:3671-3678.
6. Cerroni L, Kerl H. Immunoreactivity for bcl-2 protein in cutaneous lymphomas and lymphoid hyperplasias. *J Cutan Pathol* 1995;22: 476-478.
7. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, et al. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1994;102:231-235.
8. Cerroni L, Arzberger E, Putz B, et al. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000;95:3922-3928.
9. Mao X, Lillington D, Child F, et al. Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: Identification of common genomic alterations in disease pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35:144-155.
10. Cerroni L, Zochling N, Putz B, et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997;24: 457-461.
11. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated cutaneous marginal zone lymphoma: A clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of *B. burgdorferi*-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology* 2000;37:501-508.
12. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1279-1285.
13. Wood GS, Kamath NV, Guitart J, et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol* 2001;28:502-507.
14. Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:52-56.

cd. piśmiennictwa na str. 28

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Mariola Pawlaczyk

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

Chłoniaki pierwotnie skórne stanowią niejednorodną grupę rozrostów limfocytów T, B czy komórek NK (natural killers), różniącą się właściwościami histologicznymi, immunofenotypowymi, genetycznymi i prognostycznymi, natomiast ich wspólną cechą jest początek procesu nowotworowego w skórze, co odróżnia tę grupę od chłoniaków węzłowych, w których przebiegu dochodzi od zajęcia powłok skórnych. Skóra, jako narząd odpowiedzialny za sprawną obronę przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi, pełni funkcję obwodowego narządu limfatycznego i wykazuje w tej obronie własny układ immunologiczny (skin immune system, SIS), stąd może być zajmowana przez wiele chłoniaków złośliwych.

Wyjątkową, związaną z lokalizacją cechą chłoniaków pierwotnie skórnych jest dostępność zmian w badaniu klinicznym i możliwość łatwego pobierania wycinków ze zmian chorobowych do dalszych badań diagnostycznych, co umożliwi optymalne korelowanie obrazu i przebiegu klinicznego z obrazem histopatologicznym, immunofenotypem oraz zmianami zachodzącymi w skórze na poziomie molekularnym. Szczęólnego znaczenia w przypadkach pierwotnych chłoniaków skóry nabierają dane dotyczące okresów przeżycia. Odmienne przebiegi kliniczne, rokowanie, a w konsekwencji sposoby terapii, odróżniają tę grupę nowotworów od ich węzłowych odpowiedników.

Warto wspomnieć, iż racjonalne podstawy histologicznej klasyfikacji chłoniaków opracowano dopiero w latach 70. Wcześniej nie odróżniano niektórych klasycznych form limfocytów od „komórek siateczki”. W 1974 roku Lukes i Collins stworzyli klasyfikację odnoszącą się do okresów różnicowania, dojrzewania i funkcji limfocytów, która stanowiła podstawę wiedzy o chłoniakach. Wprowadzane modyfikacje i próby udoskonalenia podziałów chłoniaków sprawiły, że powstawało ich bardzo wiele, co z kolei stwa-

rzało trudności w porozumiewaniu się i ocenie wyników terapii. Obowiązujące do lat 90. i oparte na kryteriach histologicznych klasyfikacje chłoniaków nieziarniczych nie uwzględniały różnic w lokalizacji nowotworów, nie pozwalały tym samym na podkreślenie odrębności chłoniaków pierwotnie skórnych i były częstą przyczyną złych rozpoznań i nieodpowiedniego leczenia. Chłoniaki bardzo podobne pod względem morfologicznym czy też identyczne chłoniaki rozwijające się w odrębnych narządach różnią się między sobą obrazem klinicznym, etiopatogenezą oraz są odmienne molekularnie i genetycznie. Różnice dotyczą występowania swoistych receptorów odpowiedzialnych za zasiedlanie tkanek przez limfocyty, translokacji chromosomowych, ekspresji onkogenów, sekwencji wirusowych czy antygenowych, a odrębności te wykorzystuje się w diagnostyce różnicowej pierwotnych rozrostów w skórze i naciekania skóry w przebiegu chłoniaków układowych.

W ostatnich trzech dziesięcioleciach osiągnięcia immunologii i biologii molekularnej znalazły prak-

tyczne zastosowanie w badaniach nad chłoniakami skóry, co poszerzyło wiedzę na ich temat i zaowocowało wprowadzeniem nowych podziałów podkreślających specyfikę chłoniaków pierwotnie skórnych, które przytoczone są w prezentowanym artykule.

Od czasu opublikowania przez Jondalą doniesienia poświęconego markerom powierzchniowym ludzkich limfocytów T zastosowana przez niego metodyka z powodzeniem wprowadzona została do analizy nacieków komórkowych w skórze, co umożliwiło wyodrębnienie dwóch zasadniczych grup chłoniaków pierwotnie skórnych: wywodzących się z limfocytów B (cutaneous B-cell lymphoma, CBCL) oraz z limfocytów T (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL). Okazało się, że większość chłoniaków naciekających od początku rozwoju skóry, wywodzi się z linii limfocytów T.

Stosunkowo niewiele publikacji poświęconych jest CBCL, dlatego ten krótki artykuł, niezwykle rzeczowo przedstawiający zasady diagnostyki i postępowania w przypadku podejrzenia CBCL, wydaje się godny przeczytania.