

## 2.15. Pierwotne chłoniaki skóry

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

### 2.15.1. Wprowadzenie

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*), 25% z dojrzałych komórek B (CBCL, *cutaneous B-cell lymphoma*), a pozostałe obejmują nowotwory z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych.

### 2.15.2. Epidemiologia

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 tys. na rok, a CBCL na około 0,3 na 100 tys. na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna (tab. 2.15.1) [1].

### 2.15.3. Patogeneza

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T wywodzą się głównie z tak zwanych *skin-homing* komórek T pamięci CD4+CD45RO+. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, są obserwowane również w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko stanowi przyczynę istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Obecny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenetyczną tej grupy chorób. Powolny przebieg ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*)

**Tabela 2.15.1. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku (źródło [1])**

Podtyp	Częstość (%)	5-letnie przeżycie (%)
<b>CTCL o powolnym przebiegu</b>		
MF	44	88
MF odmiana foliikulotropowa	4	80
Siatkowica pagetoidalna	< 1	100
MF typu skóry obwistej i ziarniniakowej	< 1	100
LyP	12	100
C-ALCL	8	95
SPTCL	1	82
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+	2	72
<b>CTCL o agresywnym przebiegu</b>		
SS	3	24
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony	2	16
AECTCL	< 1	18
PCGD-TCL	< 1	–
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego	< 1	–
<b>CBCL</b>		
PCFCL	11	95
PCMZL	7	99
PCLBCL typu kończynowego	4	55

CTCL (*cutaneous T cell lymphoma*) — skórny chłoniak T-komórkowy; MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; LyP — *lymphomatoid papulosis*; C-ALCL (*cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek; SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) — chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej; SS (*Sézary syndrome*) — zespół Sézary'ego; AECTCL (*CD8-positive aggressive epidermotropic T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+; PCGD-TCL (*primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z komórek T gd; CBCL (*cutaneous B-cell lymphoma*) — skórny chłoniak B-komórkowy; PCFCL (*primary cutaneous follicle center lymphoma*) — pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania; PCMZL (*primary cutaneous marginal zone lymphoma*) — pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej; PCLBCL (*primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type*) — pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

sugeruje, że nowotworowe limfocyty T nie mają najprawdopodobniej początkowo autonomicznego potencjału proliferacyjnego. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji dojrzałych limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jego mikrośrodowisko, obecność poliklonalnych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych. Za proces napływu komórek T do skóry oprócz antygenu CLA (*cutaneous leucocyte antigen*) odpowiadają także liczne chemokiny, ich receptory (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) oraz cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22), a proliferacja wiąże się nieodłącznie ze stymulacją poprzez CD28.

W chłoniakach CD30+ kluczowa dla regulacji wzrostu klonu nowotworowego pozostaje interakcja pomiędzy CD30 a CD30L (CD30 *ligand*), a także między transformującym czynnikiem wzrostu beta i jego receptorem.

Pochodzenie komórek NK nie zostało do końca poznane. Przyjmuje się istnienie oddzielnej komórki macierzystej dla komórek NK, różniującej się z limfoidalnej komórki prekursorowej w obrębie szpiku kostnego lub z podwójnie negatywnego tymocyta (CD4-, CD8-) opuszczającego grasnicę. Rozwój komórek NK jest niezależny od grasicy. Stanowią one 10–15% limfocytów krwi obwodowej. Należą do komórek cytotoksycznych, zdolnych do niszczenia komórek docelowych bez uprzedniej aktywacji specyficznym antygenem (odmiennie niż cytotoksyczne limfocyty T). Ich cytoplazmatyczne granule zawierają fosfolipidy, proteoglikany i białka cytotoksyczne typu granzymu B oraz perforynę. W komórkach tych nie dochodzi do rearanzacji genów receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) ani na powierzchni nie występuje CD3, natomiast typową jest ekspresja CD16 oraz CD56. Model patogenezy pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego wiąże się z deregulacją *TP53* wraz z aktywacją *MYC* i  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ , prawdopodobnie powodowaną przez EBV LMP-1, co prowadzi do nadmiernej kumulatywnej aktywacji survivaliny, która, uniemożliwiając apoptozę komórek nowotworowych, prowokuje ich niepohamowany wzrost.

Rozwój skórnoego chłoniaka strefy brzeżnej wiąże się z rozrostem dojrzałych limfocytów B na podłożu procesu zapalnego (związek z *Borrelia burgdorferi*, analogiczny do związku infekcji *Helicobacter pylori* z rozwojem chłoniaka MALT żołądka) [2, 3].

## 2.15.4. Diagnostyka

### 2.15.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny, który został odrębnie opisany dla każdego podtypu poniżej.

### 2.15.4.2. Badania laboratoryjne i obrazowe

U chorych na pierwotne chłoniaki skórne istnieją pewne odrębności postępowania diagnostycznego. W przypadku najczęściej występującego MF badania radiologiczne klatki piersiowej i obrazowe za pomocą komputerowej tomografii (CT, *computed tomography*) głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej wykonuje się wtedy, gdy zmiany skórne są rozległe i/lub występuje limfadenopatia, i/lub podejrzewa się zajęcie narządów wewnętrznych. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych w MF w stadium IA–IIA. Podobnie badanie szpiku (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) nie jest konieczne w MF IA–IIA. W innych sytuacjach badanie szpiku kostnego powinno być wykonywane w przypadku zmian we krwi obwodowej o niejasnej etiologii, a nie rutynowo.

U każdego chorego należy ocenić morfologię krwi obwodowej, a w przypadku erytrodermii lub rozległych zmian skórnych wykonać także immunofenotypowanie krwi obwodowej. Utrata antygenu CD26 na ponad 30% komórek CD4+ i/lub CD7 na ponad 40% komórek jest jednoznaczna z zajęciem krwi obwodowej, podobnie jak stosunek T4:T8 większy niż 10:1. Konieczne bywa wykonanie rozmazu krwi obwodowej i badania cytologiczne, między innymi w poszukiwaniu komórek Sézary'ego (za zajęciem krwi

obwodowej przez chłoniaka przemawia obecność > 1000 komórek Sézary'ego w 1  $\mu$ l krwi). W przebiegu CTCL (40% erythrodermicznych postaci MF, 15% MF IA–IIA) możliwe jest stwierdzenie wysokiego stężenia całkowitego IgE we krwi (zwykle < 1000; nie tak wysokie jak w atopowym zapaleniu skóry [AD, *atopic dermatitis*], w którym stężenia IgE są rzędu kilkudziesięciu tys.). Istotny może być w diagnostyce różnicowej pomiar specyficznego IgE metodą RAST (*radio-allergosorbent test*), często pozytywny w AD, a bardzo rzadko w CTCL. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi nie stanowi czynnika różnicującego pomiędzy CTCL a AD. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność badania molekularnego w kierunku klonalności rearanżacji receptorów TCR lub łańcuchów immunoglobulin (Ig). Należy pamiętać, że stwierdzenie monoklonalności rearanżacji w pojedynczej biopsji nie przesądza o nowotworowej naturze zmiany. Badanie należy wykonywać w przypadkach wątpliwych diagnostycznie [4]. W przypadku oceny zarówno skóry, jak i węzłów chłonnych czy krwi obwodowej stwierdzany klon musi być identyczny w kilku lokalizacjach, aby przemawiał za nowotworowym charakterem rozrostu. Podobnie jest z oceną monoklonalności rearanżacji kilku wycinków skóry z różnych zmian u tego samego pacjenta. W przypadku erythrodermii należy wykonać wymazy ze skóry, nosa na badanie bakteriologiczne i rozważyć antybiotykoterapię. W przypadku podejrzenia sepsy wykonuje się posiew krwi.

### 2.15.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

W większości przypadków wstępne rozpoznanie ustala dermatolog wraz z patomorfologiem. Podstawą diagnozy pierwotnych chłoniaków skóry jest badanie histopatologiczne skóry, niekiedy rozpoznaje się je także na podstawie oceny węzła chłonnego lub fragmentu innego zajętego narządu. Biopsji skóry nie należy pobierać z okolic tojotokowych, skóry brzucha (jeśli nie jest to jedyna lokalizacja zmian skórnych) oraz z ognisk martwicy, gdyż te wycinki statystycznie częściej wykazują niecharakterystyczny obraz histopatologiczny mimo prawidłowo wykonanego badania (40–50% we wczesnym stadium MF i w SS). Należy się również liczyć z ryzykiem nadrozpoznawalności z powodu możliwości uzyskania pozytywnego wyniku biopsji skóry (chłoniak) w przewlekłych dermatozach zapalnych o ciężkim przebiegu (do 40% ciężkich atopowych zapaleń skóry i in., głównie z ekspresją CD30+). W przypadku limfadenopatii zaleca się pobranie całego węzła chłonnego, nigdy za pomocą biopsji cienko- lub gruboigłowej, w celu oceny stopnia zaburzenia jego architektury przez potencjalny naciek nowotworowy. W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniaka do limfocytów linii T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, IA1, *granzyme B*,  $\beta$ F1, TCR $\beta$ , TCR $\delta$ ), B (CD19, CD20, Ki-67, CD5, CD43, CD21, CD23, cyklina D1, kappa/lambda, EBER, ekspresja IgM i IgD) lub NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione o szerszy i bardziej specyficzny panel przeciwciał monoklonalnych, badania cytogenetyczne i molekularne. Wyżej wymienione badania diagnostyczne pozwalają na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (tab. 2.15.1).

#### 2.15.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Pierwotne chłoniaki skóry posiadają odrębne kryteria diagnostyczne dla określonych podtypów, które omówiono poniżej.

#### 2.15.4.6. Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie pierwotnego chłoniaka skóry musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Ocenę rozległości zmian skórnych przeprowadza się zgodnie z regułą dziewiątek Wallace'a i/lub regułą dłoni. Zgodnie z regułą dziewiątek powierzchnia głowy, każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia obejmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to odpowiednio 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% łącznej powierzchni jego ciała. Powyższe zasady nie znajdują zastosowania u niemowląt — u nich stosuje się regułę piątek, zgodnie z którą powierzchnie głowy, przodu i tyłu tułowia stanowią po 20% powierzchni ciała, a na każdą kończynę przypada 10% ogólnej powierzchni.

W celu precyzyjnego ustalenia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skórnych należy się posłużyć klasyfikacją *tumor–nodes–metastasis–blood* (TNMB) (tab. 2.15.2 i 2.15.3) [1, 5, 6]. W CTCL przebiegających z zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów oraz w CBCL należy również przeprowadzić kompletną ocenę stopnia zaawansowania choroby według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor ze względu na brak możliwości odróżnienia na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego postaci pierwotnie skórnych od zmian wtórnych w przebiegu chłoniaków układowych. W tych przypadkach ważna może być także identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (patrz tab. 2.12.1). Pozyskanie tych informacji na początku choroby jest istotne dla wyboru optymalnej metody leczenia, a także dla oceny jej skuteczności.

#### 2.15.4.7. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Czynniki te zależą przede wszystkim od podtypu pierwotnego chłoniaka skóry i zostały omówione w dalszej części rozdziału. W większości przypadków kryteria odpowiedzi na leczenie nie korelują z rokowaniem.

### 2.15.5. Leczenie

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi, dlatego precyzyjna diagnostyka i klasyfikacja (tab. 2.15.1) są bardzo istotne w wyborze właściwej terapii, gdyż poszczególne typy chłoniaków różnią się stopniem złośliwości i rokowaniem oraz odpowiedzią na leczenie. Możliwości współczesnych metod terapii ograniczają się jedynie do zmniejszenia nasilenia objawów, bez możliwości wyleczenia chorego. Dlatego przy wyborze właściwego leczenia należy się kierować nie tylko jego skutecznością, ale również bezpieczeństwem i poprawą jakości życia. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach, których personel ma

**Tabela 2.15.2. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) z 2007 roku i klasyfikacji tumor-nodes-metastasis-blood (TNMB) z 2010 roku (źródła [1, 5])**

Zmiany skórne	
T1	Tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe** pokrywające < 10% powierzchni skóry
T1a	Tylko zmiany rumieniowe (< 10% powierzchni skóry)
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (< 10% powierzchni skóry)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥ 10% powierzchni skóry
T2a	Tylko zmiany rumieniowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T2b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T3	Co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)
T4	Zlewne zmiany rumieniowe pokrywające ≥ 80% powierzchni skóry
*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczenie, strupy, poikilodermię; **każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej, oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (> 25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3; ***zmiana lita o średnicy ≥ 1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęta okolice ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa)	
Zmiany węzłowe	
N0	W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych* obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. ( <i>Dutch 1</i> ) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0–2
N1a	Poliklonalne**
N1b	Monoklonalne**
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. ( <i>Dutch 2</i> ) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2a	Poliklonalne**
N2b	Monoklonalne**
N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.–4. ( <i>Dutch 3–4</i> ) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; polilub monoklonalne**
Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego
*Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach, albo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy ≥ 1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji; **klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów <i>TCR</i>	



**Tabela 2.15.2. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* z 2007 roku i klasyfikacji *tumor–nodes–metastasis–blood (TNMB)* z 2010 roku (źródła [1, 5])**

Stopień zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Klasyfikacja ISCL/ /EORTC (TNMB)	System holenderski ( <i>Dutch system</i> )	NCI-VA
N1	Stopień 1.: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL, <i>dermatopathic lymphadenopathy</i> )	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nie tworzące grup) LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3–6 komórek
N2	Stopień 2.: DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgowkształtnych jąder komórkowych > 7,5 μm)	LN3: skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego
N3	Stopień 3.: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs, <i>cerebriform mononuclear cells</i> ) Stopień 4.: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	LN4: częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe
Zmiany w narządach wewnętrznych		
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych	
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne* oraz wskazanie zajętego narządu)	
*W przypadku wątroby i śledziona można stosować kryteria obrazowe		
Zmiany we krwi obwodowej		
B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)	
B0a	Poliklonalne*	
B0b	Monoklonalne*	
B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2	
B1a	Poliklonalne*	
B1b	Monoklonalne*	
B2	≥ 1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/μl**	
*Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern Blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów <i>TCR</i> ; **w przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofałdowane, mózgowkształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym > 10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26)		

MF (*mycosis fungoides*) — ziarniniak grzybiasty; NCI — *National Cancer Institute*; NCI-VA — *National Cancer Institute–Veterans Affairs*; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowej polimerazy; TCR (*T-cell receptor*) — receptor T-komórkowy

**Tabela 2.15.3. Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (źródło [6])**

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zajęcie krwi obwodowej
I				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II				
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2		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

doświadczenie w terapii i diagnostyce chłoniaków skóry. Postępowanie terapeutyczne w poszczególnych podtypach pierwotnych chłoniaków skóry omówiono w dalszej części rozdziału.

Podstawą decyzji o kontynuacji lub zmianie metody terapeutycznej jest doświadczenie kliniczne, mimo prób jednoznacznego określenia kryteriów odpowiedzi na leczenie. W najczęstszej odmianie CTCL — ziarniniaku grzybiastym — a także w SS należy rozważyć kontynuację terapii w przypadku remisji. Jeśli terapia zostanie przerwana i dojdzie do nawrotu, to najczęściej uzyskuje się dobrą odpowiedź na poprzednio zastosowaną terapię [7]. U pacjentów w remisji częściowej (PR, *partial remission*) należy zawsze rozważyć inną metodę spośród możliwych terapii pierwszego rzutu, zanim zastosuje się metodę kolejnych linii. U pacjentów z chorobą progresującą lub niepoddającą się zastosowanej terapii, ze względu na nieuleczalność większości typów chłoniaków, należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych [8].

W przypadku towarzyszącego chorobie świądu oprócz leczenia nowotworu (przyczyny) można zastosować miejscowo glikokortykosteroidy, preparaty zawierające mentol i kamforę, a także włączyć w pierwszej linii leki przeciwhistaminowe, doksepinę lub gabapentynę, a w drugiej linii: aprepitant, mirtazapinę, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny [8].

W przypadku dodatnich wyników wymazów ze skóry erytrodermicznej, do czasu włączenia terapii zgodnej z antybiogramem, należy rozważyć włączenie diksacyliny, cefaleksyny, sulfometoksazolu z trimetoprimem lub doksycykliny (jeśli podejrzenie dotyczy *Staphylococcus aureus* MRSA [*methicillin-resistant*]). W przypadku wrzodziejących ran,



gdy podejrzewa się infekcję mimo braku gorączki, to należy rozważyć antybiotykoterapię systemową. W przypadku infekcji wirusami z grupy herpes (HSV, *herpesvirus*) trzeba wdrożyć leczenie acyklowirem [8].

Zgodnie z wytycznymi NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2019 roku większość metod terapeutycznych ma rekomendację (EBM, *evidence-based medicine*) IIA, chyba że w tekście podano inaczej.

W większości pierwotnych chłoniaków skóry odpowiedź na leczenie oraz monitorowanie przebiegu choroby odbywa się na podstawie oceny stanu skóry z wykorzystaniem *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) (tab. 2.15.4 i 2.15.5).

Czas oczekiwania na remisję zmian skórnych podczas prawidłowo prowadzonego leczenia bywa długi (2–3 miesiące). Brak wcześniejszej odpowiedzi przy braku cech progresji nie powinien zmuszać do intensyfikacji leczenia. U części pacjentów po uzyskaniu

**Tabela 2.15.4. Kryteria *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała) (źródło [7])**

Region ciała	BSA w obrębie regionu (%)	Ocena zmian skórnych		
		Zmiany rumieniowe*	Zmiany naciekowe**	Guzy***
Głowa	7			
Szyja	2			
Tułów — przód	13			
Ramiona	8			
Przedramiona	6			
Ręce	5			
Tułów — tył	13			
Pośladki	5			
Uda	19			
Podudzia	14			
Stopy	7			
Pachwiny	1			
Suma zmian w kolumnie (% BSA)	100	A	B	C
Współczynnik	ND	× 1	× 2	× 4
Suma zmian (% BSA) × współczynnik	ND	A × 1	B × 2	C × 4

\*Zmiana rumieniowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda. Należy odnotować również nadmierną poikilodermię; \*\*zmiana naciekowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Możliwa obecność strupów, owrzodzeń, poikilodermii; \*\*\*guz oznacza zmianę litą o średnicy  $\geq 1$  cm wrastającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom. W przypadku erytrodermii należy uwzględnić tylko kolumny dotyczące zmian rumieniowych i naciekowych. Współczynnik mSWAT oznacza sumę wartości poszczególnych kolumn z ostatniego wersu:  $mSWAT = [(A \times 1) + (B \times 2) + (C \times 4)]$ ; % BSA (*body surface area*) — procent powierzchni ciała; ND — nie dotyczy

**Tabela 2.15.5. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu skóry według kryteriów *modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)* (źródło [7])**

Definicja	Odpowiedź
Całkowita remisja (CR)	100-proc. ustąpienie zmian skórnych*
Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i> )	Ustąpienie zmian skórnych w 50–99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i> )	Ustąpienie zmian skórnych < 50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i> )**	Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT lub Nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry), lub Utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR lub PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej
Nawrót	Jakiegokolwiek zmiany u pacjenta z CR

\*Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) — jeśli histopatologicznie pojawia się sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową (PR); \*\*dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze

remisji można odstąpić od leczenia do czasu nawrotu (np. w stadiach wczesnych MF po terapii PUVA [psolaren + UVA] u 30–50% chorych remisja trwa kilka lat). U niektórych chorych konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego *à la longue*, czego typowym przykładem jest terapia miejscowymi kortykosteroidami czy mechloretaminą, beksarotenem i/lub interferonem  $\alpha$  (IFN $\alpha$ , MTX, UVB, PUVA i ECP) w MF. W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, krwi obwodowej, szpiku i/lub narządów wewnętrznych kryteria odpowiedzi i monitorowanie przebiegu choroby nie odbiegają od typowych dla innych nowotworów z dojrzałych komórek T (*patrz* rozdz. 2.14). U każdej pacjentki w wieku rozrodczym przed leczeniem powinno się wykonać test ciążowy, ponieważ większość leków jest toksyczna lub teratogenna dla płodu.

## 2.15.5. Szczególne sytuacje kliniczne

### 2.15.5.1. Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek T i NK

#### 2.15.5.1.1. Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej

Podtyp SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) jest rzadkim nowotworem występującym u dorosłych i u dzieci, z taką samą częstością u obu płci. Klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych lub mnogich guzów i/lub nacieków typu zapalenia tkanki podskórnej w obrębie kończyn i tułowia. Zmianom często towa-

rzyszą: gorączka, uczucie zmęczenia, spadek masy ciała, cytopenia we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Niekiedy SPTCL może być powikłany zespołem hemofagocytarnym (HPS, *hemophagocytic syndrome*), którego wystąpienie wiąże się zazwyczaj z szybką progresją choroby (ok. 15% chorych). W badaniu histopatologicznym dominuje naciek z komórek chłoniakowych o fenotypie ab (CD3+CD4-CD5-CD7+CD8+CD56-CGP+), w którym nacieki zajmują wyłącznie tkankę podskórną, bez zmian w skórze właściwej i naskórku. W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon w dawce 30–50 mg/d.), w przypadkach opornych w skojarzeniu z małymi dawkami metotreksatu (MTX, *methotrexate*) lub beksarotenem [9]. Jeśli SPTCL towarzyszy HPS, konieczne może być zastosowanie strategii leczenia jak w agresywnych chłoniakach z dojrzałych komórek T: chemioterapii (CTH) (CHOP, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i/lub radioterapii (RTH, *radiotherapy*) ponad 40 Gy. Chłoniak ten charakteryzuje się dobrym rokowaniem: 5 lat przeżywa 91% chorych bez HPS i 46% z HPS. W przypadkach z HPS opornych na CHOP znajdują zastosowanie: kładrybina, DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizon, cytarabina, cisplatyna), FLAG (fludarabina, cytarabina, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów [GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), mini-BEAM karmustyna [EBM IIB], etopozyd, cytarabina i prednizon, pokarbazyna i bleomycyna oraz przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [2, 3, 10].

### 2.15.1.2. Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem skóry. Występuje głównie u ludzi dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach. Towarzyszy im świąd obecny na każdym etapie choroby. W okresie wstępnym MF I (stadium *praemycoticum*) występują zmiany rumieniowe, rumieniowo-żółte lub wypryskowate, głównie na nieeksponowanych na słońce częściach ciała. W okresie naciekowym MF IB–IIA (stadium *infiltrativum*) dominują płaskie nacieki: okrągłe, owalne, obrączkowate lub łukowate, zarówno w obrębie zmian rumieniowych, jak i na skórze wcześniej niezajętej.

Zmiany mogą się uogólniać, zajmując ponad 80% powierzchni skóry (erythrodermia, MF III). Okres guzowaty MF IIB (stadium *tumoriforme*) cechuje się występowaniem sinoczerwonych guzów z tendencją do wrzodzenia. Guzy pojawiają się w zmianach naciekowych bądź *de novo*. U tego samego chorego mogą jednocześnie występować wszystkie typy zmian skórnych. W stadiach zaawansowanych choroby zajęte są węzły chłonne i/lub narządy wewnętrzne. Obraz histopatologiczny MF różni się w poszczególnych fazach choroby. W stadium *praemycoticum* zmiany histologiczne nie są charakterystyczne i przypominają przewlekły stan zapalny. Typowy obraz występuje w stadium *infiltrativum*, w którym nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o hiperchromatycznych i nieregularnych jądrach (*nucleus cerebriformis*) układają się podnaskórkowo, a także częściowo wnikają do naskórka (epidermotropizm). Charakterystyczną cechą okresu naciekowego jest występowanie tak zwanych ropni Pautriera, czyli śródskórkowych, gęstych nacieków z atypowych limfocytów T. Komórki chłoniakowe mają fenotyp dojrzałych limfocytów T typu pomocniczego (T *helper*): CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. Bardzo rzadko obserwuje

się przypadki MF o fenotypie CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>+</sup>. W okresie guzowatym nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry, a niekiedy także tkankę podskórną. Epidermotropizm może nie być obecny na każdym etapie choroby. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygeny CD30<sup>+</sup>. Opisano 31 odmian MF. Do najczęściej występujących, oprócz klasycznej, należą: postać folikulotropowa (*folliculotropic mycosis fungoides*), siatkowica pagetoidalna (*pagetoid reticulosis*) oraz MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej (*granulomatous slack skin*). Ze względu na głębokość nacieku odmiana folikulotropowa MF we wczesnych stadiach może słabiej odpowiadać na leczenie ograniczone do skóry, takie jak mechloretamina i PUVA. Jeśli choroba jest ograniczona (jedno ognisko rumieniowe/rumieniowo-naciekowe) rokowanie jest dobre (jak w klasycznym MF) i można stosować terapię jak w postaci bez folikulotropizmu [11, 12] (rekomendacje IIIB). W przypadkach licznych zmian fototerapia powinna być stosowana tylko w połączeniu z IFN $\alpha$  oraz retinoidami lub reksinoidami. Rekomendowaną terapią jest napromienianie elektronami całego ciała (TSEB, *total skin electron beam therapy*), a w przypadku przetrwałych i pojedynczych guzów — dodatkowa dawka RTH. Siatkowica pagetoidalna obejmuje typ ograniczony, dawniej zwany odmianą Woringer-Kolopp. Terapią z wyboru są miejscowo aplikowane steroidy oraz mechloretamina. Odmiana MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z ziarniniakowym naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą leczenia jest RTH, gdyż po zabiegach chirurgicznych obserwowano gwałtowne nawroty. Przebieg kliniczny klasycznej postaci MF jest zwykle łagodny i przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Kliniczna ocena efektów terapii jest wystarczająca w stopniu IA (ustępowanie rumienia), natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych należy rozważyć weryfikację histopatologiczną w celu oceny ustąpienia zmian skórnych. We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie prowadzącą do remisji. Leczenie pierwszej linii prowadzą głównie lekarze dermatolodzy. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się miejscowo glikokortykosteroidy klasy I (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzan mometazonu w stężeniu 0,1%). Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z atrofią skóry, a w przypadku steroidów z nasilniejszej grupy — z możliwością absorpcji i supresją nadnerczy [13]. W terapii miejscowej można również stosować cytostatyki, takie jak mechloretamina w postaci roztworu 10–20 mg/ml oraz 0,02-procentowego żelu lub maści raz/dobę (odpowiedź mSWAT odpowiednio 46,9% v. 46,2%), a także karmustyna (BCNU) w formie 20–40% maści lub roztworu 10 mg/60 ml 95-procentowego alkoholu raz/dobę [14, 15]. Są również doniesienia na temat tazarotenu w 0,1-procentowym kremie lub żelu (*off-label*), który oprócz skuteczności terapeutycznej może ograniczać działania niepożądane długotrwałej miejscowej terapii glikokortykosteroidami [16]. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej i trądziku. Zastosowanie *off-label* znajduje również imikwimod i resiquid [17].

W przypadku MF z jednym ogniskiem skórny można rozważyć radioterapię [18]. Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, to zaleca się terapię UVB (zmiany rumieniowe) i PUVA (zmiany rumieniowo-naciekowe lub naciekowe). Terapia UV jest przeciwwskazana u pacjentów z czerniakiem

(również w przeszłości). Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z rakiem kolczysto- lub podstawnomórkowym w wywiadzie. W przypadku gdy w MFIA stwierdza się zmiany B1, można rozważyć leczenie typowe dla MFIII (kategoria rekomendacji IIB) [18]. Z kolei UVB311 można stosować u pacjentek w ciąży we wczesnych stadiach MF.

Terapia PUVA polega na doustnym podawaniu 8-metoksypsolarenu (8-MOP) w dawce 0,6–0,8 mg/kg mc. lub 5-metoksypsolarenu (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg mc. 1–2 h przed naświetlaniem promieniami UVA o długości fali 320–400 nm. Stosuje się ją 2–3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian skórnych (zazwyczaj 3–4 miesiące). Całkowite remisje (CR) obserwuje się u 58–83% chorych, a PR u 95% chorych. Czas trwania remisji wynosi średnio 43 miesiące. Po uzyskaniu odpowiedzi fototerapię stosuje się przez kolejne 2–3 miesiące z mniejszą częstotliwością (2 ×/tydz., z czasem co 7–10 dni, co 14 dni, a w przypadku PUVA nawet co 3–4 tygodnie). Terapia PUVA jest przeciwwskazana u pacjentek w ciąży. Najczęstsze objawy niepożądane PUVA to nudności związane z przyjmowaniem psolarenow oraz fotonadwrażliwość. Przy długotrwałej terapii może wystąpić postłoneczne uszkodzenie skóry, zwane PUVA *keratosis*. W przypadku MF w stadium rumieniowym można stosować terapię UVB o szerokim (300–320 nm) lub wąskim (311 nm) paśmie promieniowania [19–21]. Terapia UVB jest lepiej tolerowana, ale ma mniejszą skuteczność w porównaniu z PUVA, z tego powodu nie jest zalecana w stadium *infiltrativum*. Skuteczność PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acitretin, isotretinoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFN $\alpha$  w dawce 3–5 MU 3 razy w tygodniu [22]. Beksaroten w postaci doustnej, w dawce do 300 mg/m<sup>2</sup>, znajduje zastosowanie u chorych na MF, którzy nie odpowiedzieli na inną terapię systemową (w Polsce beksaroten jest dostępny w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia [NFZ]). Odpowiedź na beksaroten może nastąpić dopiero po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii tym lekiem trzeba monitorować gospodarkę lipidową (u większości chorych należy włączyć leki hipolipemizujące) i hormony tarczycy (możliwa niedoczynność tarczycy z utrzymującym się stężeniem hormonu stymulującego tarczycę [TSH, *thyroid-stimulating hormone*] czasem bliskim zeru mimo prawidłowej suplementacji hormonalnej prowadzącej do wyrównania wartości wolnej trijodotyroniny (fT3, *free triiodothyronine*) i wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*). Wyrównanie stężeń hormonów tarczycy (fT3 i fT4) ułatwia wyrównanie wartości lipidów we krwi [19–21].

W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie TSEB. W TSEB po najczęściej stosowanej dawce 30–36 Gy 60–90% pacjentów w stadium T2–T4 uzyskuje CR, a udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu w stadiach IB–III wynosi 10–25%. Po zastosowaniu mniejszych dawek (10 Gy w cotygodniowych frakcjach 1 Gy) uzyskano odpowiedź na leczenie u 90% chorych, w tym CR lub bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, *very good partial remission*) u 70% chorych (< 1% powierzchni skóry zajęte przez zmiany rumieniowe lub naciekowe). Średni czas odpowiedzi wyniósł 5,2 miesiąca (83–469 dni). Zastosowanie mniejszej dawki wiąże się z mniejszym nasileniem działań niepożądanych TSEB i daje możliwość powtórzenia napromieniania w przypadku nawrotu/progresji choroby [2, 3, 22–25]. Po TSEB zaleca się terapię podtrzymującą beksaroteniem lub IFN $\alpha$ .

W przypadku zmian guzowatych należy rozważyć RTH promieniami X. Zależnie od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chłoniaka stosuje się konwencjonalne

promieniowanie rentgenowskie, tak zwane ortowoltowe o niskiej energii (80–140 kVp) lub nieco wyższej (200–280 kVp), promieniowanie gamma Co-60 (1,25 MeV), a także wiązki promieniowania elektronowego (4–20 MeV) penetrujące do powierzchniowych i głębszych warstw skóry, tkanki podskórnej i położonych powierzchownie węzłów chłonnych albo promieniowania fotonowego (4–20 MeV) do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała. Chłoniaki skóry bardzo dobrze odpowiadają na radioterapię (90–95% CR). Im większą zastosuje się dawkę całkowitą, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Po zastosowaniu dawki 10 Gy ryzyko nawrotu wynosi ponad 40%, po 20 Gy — 32%, po 20–25 Gy — 20%, natomiast po przekroczeniu dawki całkowitej 30 Gy — niemal 0%. Większość nawrotów (80%) obserwuje się w pierwszym roku po napromienianiu, a prawie wszystkie mają miejsce w okresie 2 lat po zakończeniu leczenia. W celu uzyskania adekwatnej kontroli miejscowej zmian skórnych u chorych na MF wystarczają dawki całkowite 30–40 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy, całkowity czas leczenia 3–4 tygodnie). W przypadku zmian skórnych pojedynczych i ograniczonych u chorych na MF obserwuje się dobre odpowiedzi po zastosowaniu napromieniania wiązką elektronów z pól wydzielonych dawką całkowitą 30 Gy. Dla tej grupy chorych 10-letnie przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) wynoszą prawie 100%, a 10-letni okres wolny od wznowy stwierdza się u 80% pacjentów. Należy jednak rozważać również dawki 8–12 Gy prowadzące do remisji w ponad 90% przypadków i pozwalające na ponowną radioterapię. W niektórych sytuacjach klinicznych w przypadkach zaawansowanych postaci MF można zastosować z założeniem paliatywnym napromienianie całego ciała wiązką wysokoenergetycznych fotonów X w małych dawkach [2, 3, 18, 26, 27].

U pacjentów z MF w stopniu IIB należy wykonywać ponowne biopsje w celu wykluczenia/potwierdzenia transformacji wielkokrórkowej. W stadium IIB–IVB bez transformacji wykazano, że zastosowanie CTH nie prowadzi do przedłużenia OS, dlatego zaleca się w pierwszej linii leczenia stosowanie IFN $\alpha$  i beksarotenu w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej CTH.

W leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować doustny MTX w dawce 20–100 mg tygodniowo (w 3 dawkach podzielonych przez 12 h co 7 dni) [28]. Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA i IFN $\alpha$ . U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFN $\alpha$  lub MTX [29–34]. Wykazano, że CTH u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak beksaroten [35–37], IFN $\alpha$  [38, 39] czy *denileukin diftitox* w dawce 9 lub 18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 tygodnie (8 cykli) (badanie kliniczne fazy III, całkowity odsetek odpowiedzi [ORR, *overall response rate*] 30%, 10% CR; średni czas przeżycia 6–9 miesięcy: od 2,7 do 46,1 miesiąca).

Wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi, *histone deacetylase inhibitors*) w leczeniu chorych na MF. Dwa spośród HDACi — vorinostat (badania kliniczne fazy II i IIB ORR 27,9%, ograniczenie świądu u 50% pacjentów, czas do progresji 4,9 miesiąca) [40–42] i depsiptyd (14  $\text{mg}/\text{m}^2$  w dniach 1., 8. i 15., w cyklach co 28 dni, ORR 35%, średni czas odpowiedzi na leczenie 13,7 miesiąca) [43, 44] — zostały zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* do stosowania w drugiej i kolejnej linii



leczenia chorych na MF. Podkreśla się jednak liczne działania niepożądane worinostatu oraz niewielką szansę na osiągnięcie CR. Ponadto leczenie panobinostatem (20 mg  $3 \times$ /tydz.) pacjentów poddanych minimum 2 terapiom systemowym, leczonych wcześniej beksarotenem oraz niepoddanych tej terapii wykazało zmniejszenie mSWAT u 74,1%, przy ORR 17,3% (badanie kliniczne fazy IIb; ORR odpowiednio 15,2% i 20%, mediana przeżycia 4,2 i 3,7 miesiąca). Zastosowanie  $IFN\alpha$ , w obliczu ostatnich doniesień, wymaga przeprowadzenia dalszych badań [2, 45]. W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się próbę leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej CTH.

Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała anti-CD30 i jednometylowanej aurystatyny E (MMAE, *monomethyl auristatin E*) działającej na wrzeciono kariokinetyczne. W badaniu AICANZA III fazy w CTCL CD30+, w tym MF CD30+ ORR 56%, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby w grupie leczonej BV wyniosła 16,7 miesiąca w porównaniu z 3,5 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,27;  $p < 0,0001$ ) według kryteriów Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz 17,2 w porównaniu z 3,5 miesiąca (HR = 0,181;  $p < 0,0001$ ), odpowiednio, według kryteriów Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Mediana PFS w grupie leczonej BV (16,7 mies.) była znamienne wyższa zarówno w porównaniu z terapią MTX (2,3 mies.), jak i beksarotenem (4,5 mies.). W grupie chorych z MF leczonych BV poprawa PFS wyniosła ponad rok (15,9 v. 3,5 mies.;  $p < 0,05$ ), a w grupie chorych na pcALCL — prawie 2 lata (27,5 v. 5,3 mies.;  $p < 0,05$ ) (wg kryteriów EMA) [46, 47]. W badaniu III fazy MOVARIC wykazano również wyższą skuteczność mogamulizumabu (anty-CCR4) w porównaniu z worinostatem (mediana PFS 7,7 mies. u leczonych mogamulizumabem [95-proc. przedział ufności {CI, *confidenc interval*} 5,7–10,3] v. 3,1 mies. u leczonych worinostatem [95% CI 2,9–4,1]); ORR 27–38%. Lek ten powinien się znaleźć wśród leków drugiej linii w zaawansowanym MF i zespole Sézary'ego [46, 47]. Inne leki do rozważenia to pembrolizumab (EBM IIB) (ORR 38%, a badaniu II fazy średnio po 4 wcześniejszych metodach terapii), pralatreksat (ORR 41%, PFS 12,7 mies. w badaniu I/II fazy po 4 wcześniejszych metodach terapii), romidepsyna (ORR 34%, PFS 8 miesięcy po 4 wcześniejszych liniach leczenia), alemtuzumab (ORR 55% w badaniu II fazy po 3 wcześniejszych metodach terapii) i lenalidomid (ORR 28%, PFS 8 mies. po 6 liniach leczenia) [48]. Klasyczna CTH powinna stanowić ostatni wybór. U pacjentów z powolną progresją choroby CTH można rozpocząć od doustnego chlorambucylu w dawce 4 mg/dobę lub etopozydu w dawce 50 mg/dobę. Czas stosowania doustnej CTH zależy od jej tolerancji i skuteczności.

U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczęcie monochemioterapii od gemcytabiny (6 cykli 1200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie [*i.v.*, *intravenous*]/tydz.) lub liposomalnej doksorubicyny (40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* raz/mies.) [49]. Stosowanie liposomalnej doksorubicyny pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 56% pacjentów, jednak tylko z 5-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Forma pegylowana liposomalnej doksorubicyny, stosowana w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* raz w miesiącu, umożliwia uzyskanie CR i PR u 88% chorych [2, 3, 50, 51]. Interesujący wydaje się fakt, że łączenie gemcytabiny z beksarotenem nie prowadzi do uzyskania lepszej odpowiedzi terapeutycznej niż zastosowanie samej gemcytabiny [50, 51]. Także terapia beksarotenem po zastosowaniu liposomalnej doksorubicyny

(20 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 tyg. przez 16 tyg.) nie wydłużyła okresu remisji ani nie zwiększyła jej skuteczności (badanie II fazy). Wśród nowych leków pojawił się temizolomid — zalecany w terapii opornych na leczenie MF IIB, III I IV [52–55]. Polichemioterapia powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi (często tylko kilka tygodni) [56]. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych na CTCL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji. W przypadku rozpadu guzów wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo na owrzodzenia zaleca się używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na rozwój oporności [2, 3].

U młodych pacjentów z MF w stadiach III–IV, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN $\alpha$ , beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub *denileukin diftitox*, przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego należy rozważyć przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie całkowitych i trwałych remisji, jednak wiąże się z wysokim ryzykiem infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych. Wykorzystanie allo-HSCT ze zredukowaną intensywnością mieloablacji cechuje się niższą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy [57–59].

Rokowanie u pacjentów z MF zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują mniej niż 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98% osób. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują powyżej 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat.

### 2.15.5.1.3. *Lymphomatoid papulosis*

*Lymphomatoid papulosis* (LyP) jest przewlekłą, nawracającą chorobą, która polega na występowaniu na skórze tułowia lub kończyn grudek z niewielkim złuszczeniem; w typowej ewolucji choroby na powierzchni grudek rozwija się powierzchowne owrzodzenie. Grudki mogą samoistnie zanikać w ciągu 3–12 tygodni. Choroba ta występuje głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku chorych wynosi 45 lat. Wyróżnia się 5 typów histologicznych LyP:

- typ A — drobne nacieki złożone z dużych limfocytów T CD30+, otoczone przez histocyty, małe limfocyty, granulocyty i eozynofile;



- typ B — epidermotropizm z naciekiem z małych atypowych limfocytów o pofałdowanym jądrze typu *cerebriformis*, podobnych do komórek w MF, z obecnością antygenów takich jak w C-ALCL;
- typ C — monomorficzne nacieki z dużych limfocytów CD30+;
- typ D — nacieki jak w agresywnym chłoniaku epidermotropowym z komórek cytotoksycznych CD8+ i/lub przypominający siatkowicę pagetoidalną (CD8+ CD30+, czasem CD4+, CD56+);
- typ E — nacieki jak w agresywnym chłoniaku angiocentrycznym CD30+, często CD8+ [60];

Chorzy, u których zmiany skórne nie są nasilone, nie wymagają leczenia. U pozostałych kontrolę choroby uzyskuje się poprzez stosowanie małych dawek MTX (10–35 mg 1 ×/tydz.) [61]. Aby zapobiec objawom niepożądanym, zaleca się suplementację kwasu foliowego w dawce 5–10 mg raz w tygodniu, w dzień bez MTX. Korzystny efekt obserwowano po terapii za pomocą PUVA, którą można łączyć z IFN $\alpha$ , retinoidami lub reksynoidami [62–65]. Nieustępujące pojedyncze zmiany o średnicy ponad 2 cm można usunąć chirurgicznie lub poddać RTH na zasadach opisanych dla MF [66]. Można również rozważyć brentuksymab vedotin (BV) [46, 67, 68]. Rokowanie w LyP jest bardzo dobre mimo braku możliwości wyleczenia choroby [46]. U 30–50% chorych mogą współistnieć inne nowotwory układu chłonnego, najczęściej o typie chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), MF, chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub chłoniaka nie-Hodgkina. Z tego względu chorzy na LyP powinni być regularnie monitorowani; nie ma ustalonej częstotliwości badań obrazowych i badań krwi, decyduje stan pacjenta i ewentualne objawy subiektywne [46, 61, 62].

#### 2.15.5.1.4. Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedyncze guzy ulegają samoistnej inwolucji w 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych — wówczas należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry przez układową postać ALCL, HL lub MF CD30+. W C-ALCL w badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany nacieki z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T, to jest CD2, CD3, CD5. Aby rozpoznać C-ALCL, ponad 75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygenu CD30+. Komórki nowotworowe cechują się również ekspresją antygenu CLA, przy braku antygenu EMA (*epithelial membrane antigen*) i ALK. Pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą RTH w dawce 24–50 Gy, najczęściej 24–30 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmienionej wokół guza [66, 67]. Całkowite remisje osiąga się w 95% przypadków. W około 44% obserwuje się także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu do 6 miesięcy od wystąpienia zmiany). W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, należy rozważyć BV (przeciwiło anty-CD30) IFN $\alpha$ , beksaroten i MTX w dawce maksymalnej 50 mg tygodniowo [46, 68]. Chemioterapia systemowa typu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna,

winkrystyna, prednizon) powinna być ostatecznością [68]. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Mimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie [2, 3, 61, 62].

#### 2.15.5.1.5. Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+

Chłoniak ten (CSMTCL, *cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma*) klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych nacieków lub guzów, zwykle na twarzy, szyi lub górnej części ciała. Diagnozę można postawić tylko przy braku (także w wywiadzie) obecności zmian rumieniowych i naciekowych typowych dla MF. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się gęsty, rozlany naciek złożony z małych i średnich limfocytów T o fenotypie CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, przy znaczącym udziale limfocytów B i histiocytów. Pleomorficzne, duże limfocyty T powinny stanowić mniej niż 30% komórek. Naciek nowotworowy wnika zwykle do głębszych warstw skóry, a nawet tkanki podskórnej, czasami ogniskowo można stwierdzić epidermotropizm. Jest to nowotwór o łagodnym przebiegu klinicznym. W przypadku występowania pojedynczych guzów lub nacieków można zastosować wycięcie chirurgiczne lub RTH. Jeśli zmiany skórne są uogólnione, stosuje się cyklofosfamid, IFN $\alpha$  lub chemioterapię systemową. Rokowanie jest dobre, z 5-letnim przeżyciem osiąganym przez 60–80% chorych [2, 3].

#### 2.15.5.1.6. Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego definiuje się jako współwystępowanie 3 objawów: erythrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym, przypominającym zakręty mózgowie jądrze (*nucleus cerebriformis*) w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *International Society for Cutaneous Lymphoma*, aby rozpoznać SS, musi być spełnione przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- bezwzględna liczba komórek Sézary'ego wynosząca co najmniej 1000/mm<sup>3</sup> we krwi obwodowej;
- obecność nieprawidłowych antygenów na powierzchni limfocytów T, to jest zwiększenie populacji limfocytów CD4+ z przesunięciem proporcji CD4+/CD8+ powyżej 10 i/ lub utrata jednego lub wszystkich antygenów typowych dla limfocytów T (CD2, CD3, CD4, CD5);
- wykazanie klonalności limfocytów T we krwi obwodowej za pomocą metod molekularnych lub cytogenetycznych.

Postać powstająca *de novo* powinna być odróżniona od stanów, w których dochodzi do rozwoju erythrodermii u chorych z wcześniejszymi zmianami typowymi dla MF (łagodniejszy przebieg w MF III niż w SS). Obraz histopatologiczny bywa analogiczny do obrazu MF, rzadziej występuje epidermotropizm.

Zespół Sézary'ego jest rzadkim nowotworem i występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn o medianie wieku 63 lata. Początkowo zmiany skórne nie są charakterystyczne, o typie wyprysku lub przewlekłego stanu zapalnego. Następnie rozwija się erythrodermia, skóra staje się pogrubiała i zaczerwieniona, z tendencją do złuszczenia.

Erytrodermii towarzyszy bardzo silny świąd. Do innych częstych objawów SS zalicza się łysienie, onychodystrofię, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Obraz histologiczny przypomina MF, ale naciek nowotworowy jest bardziej monomorficzny i może nie wykazywać epidermotropizmu. Nowotworowe limfocyty T w większości przypadków wykazują ekspresję CD3+, CD4+, CD8-, a krążące we krwi komórki Sézary'ego cechuje utrata antygenu CD7 i CD26, a także KIR3DL2/CD158k [69].

Leczeniem z wyboru u chorych na SS jest fotofereza pozaustrojowa, często w połączeniu z beksarotenenem lub IFN $\alpha$ , która pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR + PR) u 30–80% chorych, w tym CR obserwuje się u 14–25% pacjentów [70–72]. Niestety w Polsce metoda ta nie jest refundowana przez NFZ w tym wskazaniu.

Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF zaleca się rozpoczęcie leczenia systemowego od leków, takich jak IFN $\alpha$ , beksaroten, romidepsyna [43, 44] czy *denileukin diftitox* [33, 34, 73]. Zasady stosowania systemowej CTH są podobne jak w MF. U pacjentów z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od MTX w dawce 15–25 mg raz/tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę [28]. Małe dawki MTX są dobrze tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną (jak w MF) [50, 51]. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania allo-HSCT. Rokowanie u chorych na SS jest zwykle niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata [57, 58]. Chorzy umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja występująca u nich immunosupresja. Obiecujące wydaje się wdrożenie nowego leczenia cząsteczką anti-KIR3DL2/CD158.

#### 2.15.5.1.7. Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$

Pierwotny skórny chłoniak z komórek T  $\gamma\delta$  (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*) charakteryzuje się występowaniem rozsianych (głównie na kończynach) nacieków i/lub wrzodziejących grudek oraz guzów. Często obserwuje się zajęcie błon śluzowych czy innych miejsc pozawęzłowych; rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, śledziony lub szpiku kostnego. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się nacieki z komórek o fenotypie cytotoksycznym: CD2+, CD3+, CD5-, CD7+/-, CD56+, bF1-,  $\gamma/\delta$ + oraz CD4- i CD8-, które mogą występować w naskórku, skórze właściwej lub tkance podskórnej. Często można obserwować jednoczesne zajęcie wszystkich 3 warstw skóry. Przebieg kliniczny choroby jest bardzo agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia opartą na wielolekowej CTH (CHOP lub inne) w połączeniu z RTH pojedynczych zmian (24–30 Gy). U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (rekomendacja IVB). Mediana przeżycia wynosi 15 miesięcy [2, 3, 74].

#### 2.15.5.1.8. Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+

Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, *primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic*

*T-cell lymphoma*) klinicznie manifestuje się występowaniem na skórze ograniczonych lub rozsianych guzków, guzów i guzów, często z centralną martwicą. Nacieki chłoniakowe stwierdza się również w płucach, jądrach, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), na śluzówkach jamy ustnej, ale węzły chłonne są zwykle niepowiększone. Naciek nowotworowy charakteryzuje się obecnością epidermotropowych limfocytów T o fenotypie CD3+, CD8+, bF1+, granzym B+, perforyna+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/- . Chłoniaki AECTCL należy wnikliwie różnicować z tak zwaną limfoidalną proliferacją CD8+ ucha (możliwe też zmiany guzowate w obrębie nosa) o cechach histopatologicznych typowych dla agresywnego chłoniaka (CD3+, CD4-, CD8+, TIA-1+, granzym B-, CD30-), ale o bardzo łagodnym przebiegu klinicznym. Przebieg kliniczny AECTCL jest agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia opartą na wielolekowej CTH (CHOP lub in.) w połączeniu z RTH. U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (rekomendacja IVB). Mediana przeżycia wynosi 32 miesiące [2, 3, 75].

### 2.15.5.1.8. Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) został opisany w rozdziale dotyczącym chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK. W tym miejscu należy podkreślić, że skóra jest drugą pod względem częstości pozawęzłową lokalizacją tego chłoniaka. Najczęstsza lokalizacja pozawęzłowa obejmuje jamę nosową i nosowo-gardłową. Zajęcie skóry może być pierwotną lub wtórną lokalizacją chłoniaka. Klinicznie stwierdza się z reguły mnogie nacieki lub guzy na skórze tułowia i kończyn, lub pojedynczy guz w jamie nosowo-gardłowej z tendencją do owrzodzeń i niszczenia otaczających tkanek. Naciekom towarzyszą zwykle objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie i utrata masy ciała, niekiedy mogą dołączyć objawy zespołu hemofagocytarnego. W badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki z komórek NK/T, które zajmują przeważnie skórę właściwą i tkankę podskórną, niekiedy obecny jest epidermotropizm. Nacieki nowotworowe mogą otaczać naczynia krwionośne, powodując ich destrukcję i martwicę (utrudniającą immunofenotypowanie). Obecność martwicy może opóźnić postawienie diagnozy. Wycinek skóry powinien być pobrany z obrzeża zmiany, nie z ogniska martwicy. Biopsje cienko- i gruboigłowa są niewystarczające do postawienia diagnozy. Leczeniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (I–II) jest zastosowanie miejscowej RTH (IF-RT, *involved-field radiotherapy*) w dawce 50–55 Gy i profilaktyka zmian w OUN w przypadku lokalizacji sprzyjającej ich występowaniu (jama nosowa, zatoki przynosowe, oczodół, jądra) [76]. W przypadkach bardziej zaawansowanej choroby (III–IV) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie RTH i CTH według programu SMILE, GELOX lub CHOP, a w drugiej linii AspaMetDex (L-asparaginaza, metotreksat, deksametazon) [77, 78]. Stosuje się również RTH w połączeniu z PGEMOX/GELOX [79]. Nie ma jednoznacznych danych na temat allo- i auto-HSCT — zaleca się indywidualizację terapii [6]. Rokowanie jest bardzo poważne. Jeśli zmiany ograniczają się wyłącznie do skóry, to mediana przeżycia chorych wynosi 27 miesięcy. W przypadku współistnienia nacieków poza skórą mediana przeżycia wynosi tylko 5 miesięcy. Odsetek chorych przeżywających 5 lat nie przekracza 25% [80].

## 2.15.5.2. Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B

Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B stanowią około 25% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry [81] (tab. 2.15.1).

### 2.15.5.2.1. Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania

Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, *primary cutaneous follicle center lymphoma*) występuje głównie u osób dorosłych, a mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 51 lat. Chłoniak ten manifestuje się klinicznie płaskowyniosłymi, grudkowymi lub guzowatymi naciekami na podłożu rumieniowym. Zmiany mogą występować pojedynczo lub w skupieniach i są zlokalizowane głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych grudek i nacieków może na kilka miesięcy lub lat wyprzedzać rozwój guzów. W badaniu histopatologicznym skóry widoczne są guzkowe, rozlane lub mieszane nacieki w skórze właściwej oszczędzające naskórek i składające się z centrocytów z domieszką centroblastów. Komórki nowotworowe wykazują fenotyp CD20+, CD79a+, bcl6+, CD10+/-, CD5-, CD43-, MUM-1-/IRF4-. Strategia leczenia jest podobna do stosowanej w przypadku pierwotnego skórniego chłoniaka strefy brzeżnej (poniżej). Minimalna dawka radioterapii według EORTC/ISCL (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/International Society for Cutaneous Lymphoma*) nieco przekracza 30 Gy, w chłoniaku strefy brzeżnej wynosi 20–36 Gy; NCCN w obu przypadkach zaleca 24 Gy. Rokowanie jest bardzo dobre bez względu na typ nacieku nowotworowego (guzkowy czy rozlany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wieloogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat [2, 3, 81].

### 2.15.5.2.2. Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej

Chłoniak ten (PCMZL, *primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*) charakteryzuje się występowaniem na skórze tułowia i ramion licznych czerwono-sinich grudek, nacieków lub guzów, rzadko wrzodziejących. Zmiany te mogą mieć charakter nawrotowy, ale zajęcie węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych jest bardzo rzadko opisywane. Niekiedy może dochodzić do samoistnej regresji zmian skórnych. Podkreśla się prawdopodobny związek etiopatogenetyczny tego chłoniaka z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*, w szczególności u chorych w Europie. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się obecność guzkowych lub rozlanych nacieków oszczędzających naskórek, składających się z małych limfocytów, komórek strefy brzeżnej reaktywnych grudek chłonnych, a także z komórek limfoplazmocytowych i plazmatycznych z domieszką centroblastów, immunoblastów, histiocytów i eozynofili. Komórki B strefy brzeżnej mają charakterystyczny fenotyp: CD20+, CD79a+, BCL2+, ale CD5-, CD10-, BCL6-. U chorych z potwierdzonym zakażeniem *Borrelia burgdorferi* należy rozpocząć leczenie od antybiotykoterapii (V-penicylina lub doksycyklina). W przypadku pojedynczych lub nielicznych zmian skórnych stosuje się chirurgiczne usunięcie lub RTH w dawce kumulacyjnej 30–45 Gy [27]. U chorych z rozsiazanymi zmianami skórnymi lub w nawrocie można zastosować kortykosteroidy miejscowo lub w iniekcjach bezpośrednio do zmian skórnych, IFN $\alpha$  do zmian skórnych w dawce 1–6 j.m. 3 razy w tygodniu lub rytuksymab do zmian skórnych w dawce 5–30 mg, 1–3 razy w tygodniu, 1–2 cykle w odstępach 4-tygodniowych, a także rytuksymab w monoterapii [82, 83]. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, głównie w przypadku uogólnionych

zmian skórnych lub w przypadku zajęcia układowego. Zaleca się wówczas monoterapię chlorambucylem lub polichemioterapię według schematu: rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co tydzień przez 4 kolejne tygodnie) w połączeniu z COP (cyklofosamid, winkrystyna, prednizon) lub z CHOP [82, 84]. Opublikowano obiecujące wyniki badania klinicznego II fazy (NCT 00394693) z lekiem TG1042 (adenowirus-IFN $\gamma$ ) podawanym doogniskowo w nawrotowych PCMZL (oraz PCFCL i PCLBC) [85]. Rokowanie jest bardzo dobre, uzyskanie CR jest możliwe u około 50% chorych, a 5-letnie przeżycie osiąga się prawie w 100% przypadków [2, 3, 80].

### 2.15.5.2.3. Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, *primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type*) występuje głównie u starszych kobiet. Mediana wieku wynosi 70 lat. Klinicznie choroba charakteryzuje się występowaniem czerwonych lub fioletowo-czerwonych guzów na jednej lub obu kończynach dolnych. Często obserwuje się również zmiany pozaskórne. W badaniu histopatologicznym guza stwierdza się monomorficzny, rozlany naciek w skórze, bez zajęcia naskórka. Komórki nowotworowe wykazują ekspresję antygenów CD20+, CD79a+, BCL2+, CD10-, BCL6+/-, a także IRF4/MUM1+ i FOX-P1+. W postaciach ograniczonych do skóry zaleca się stosowanie polichemioterapii według schematu: rytuksymab w połączeniu z CHOP oraz z uzupełniającą RTH miejscową (36–40 Gy) lub tylko RTH (36–40 Gy) u osób niekwalifikujących się do CTH [86, 87]. W przypadkach narotowych leczenie jest takie jak w ABC-DLBCL [88]. Rokowanie jest poważne, a niekorzystny czynnik prognostyczny stanowi obecność licznych zmian skórnych przy rozpoznaniu choroby. W ostatnich badaniach zaobserwowano, że w przypadku obecności jednego guza 5-letnie przeżycie osiąga 100% chorych, natomiast w przypadku obecności licznych guzów na jednej kończynie dolnej lub na obu kończynach wynosi ono odpowiednio 45% i 36% [2, 3, 80].

### Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
2. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2013: 948–968.
3. Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marańda E., Placek W. i wsp. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). Onkol. Prakt. Klin. 2010; 6: 29–47.
4. Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. i wsp.; for the International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 2005; 53: 1053–1063.
5. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. i wsp. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 4730–4739
6. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. i wsp. 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: 1713–1722.



7. Olsen E., Whittaker S., Kim Y.H. i wsp. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary Syndrome: a Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2598–2607.
8. NCCN Guidelines Version 1. 2017. Dostępne na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf). Data dostępu: 29.01.2018.
9. Mehta N., Wayne A.S., Kim Y.H. i wsp. Bexarotene is active against subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in adult and pediatric populations. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12: 20–25.
10. Willemze R., Jansen P.M., Cerroni L. i wsp. Subcutaneous panniculitis like T-cell Lymphoma: definition, classification and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
11. Willemze R. Studeis in folliculotropic MF and transformed MF: consequences for the ISCL/EORTC staging 3<sup>rd</sup> World Congress of Cutaneous Lymphoma, October 26–28 2016, New York scientific program.
12. Van Santen S., Vermerr M.H., Willemze R.I. Evaluation of treatment indolen and aggressive groups of folliculotropic mycosis fungoides 3<sup>rd</sup> World Congress of Cutaneous Lymphoma October 26–28 2016, New York scientific program.
13. Zackheim H.S. Treatment of patch stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 283–287.
14. Besner Morin C., Roberge D., Turchin I. i wsp. Tazarotene 0.1% cream as monotherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2016; 20: 244–248.
15. Lessin S.R., Duvic M., Guitart J. i wsp. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 25–32.
16. Apisarnthanarax N., Talpur R., Ward S. i wsp. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50: 600–607.
17. Deeths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P. i wsp. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 275–280.
18. Thomas T.O., Agrawal P., Guitart J. i wsp. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85: 747–753.
19. Gathers R.C., Scherschun L., Malick F., Fivenson D.P., Lim H.W. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 191–197.
20. Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M. i wsp. Long term follow up of patients with early stage cutaneous T cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UVA monotherapy. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 305–311.
21. Ponte P., Serrao V., Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 716–721.
22. Kamstrup M.R., Lindahl L.M., Gniadecki R. i wsp. Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: an open-label prospective phase II study *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 399–404.
23. Chinn D.M., Chow S., Kim Y.H., Hoppe R.T. 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: 951–958.
24. Ysebaert L., Truc G., Dalac S. i wsp. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 1128–1134.
25. Hoppe R.T., Harrison C., Tavallae M. i wsp. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015; 72: 286–292.
26. Wilson L.D., Kacinski B.M., Jones G.W. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 109–115.

27. Neelis K.J., Schimmel E.C., Vermeer M.H. i wsp. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74: 154–158.
28. Thomas T.O., Agrawal P., Guitart J. i wsp. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85: 747–753.
29. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 873–878.
30. Rupoli S., Goteri G., Pulini S. i wsp. Long term experience with low dose interferon alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75: 136–145.
31. Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, i wsp. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 257–263.
32. McGinnis K.S., Shapiro M., Vittorio C.C. i wsp. Psoralen plus long wave UV A (PUVA) and bexarotene therapy: an effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 771–775.
33. Straus D.J., Duvic M., Kuzel T. i wsp. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa 2b (Intron A) for patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 1799–1803.
34. Talpur R., Ward S., Apisarnthanarax N. i wsp. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 672–684.
35. Suchin K.R., Cucchiara A.J., Gottlieb S.L. i wsp. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1054–1060.
36. Zhang C., Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol. Ther.* 2006; 19: 264–271.
37. Duvic M., Martin A.G., Kim Y. i wsp. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 581–593.
38. Duvic M., Hymes K., Heald P. i wsp. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II–III trial results. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2456–2471.
39. Olsen E.A. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 311–321.
40. Avilés A., Nambo M.J., Neri N. i wsp. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007; 22: 836–840.
41. Duvic M., Talpur R., Ni X. i wsp. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007; 109: 31–39.
42. Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M. i wsp. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3109–3115.
43. Duvic M., Olsen E.A., Breneman D. i wsp. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 412–416.
44. Piekarczyk R.L., Frye R., Turner M. i wsp. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5410–5417.
45. Whittaker S.J., Demierre M.F., Kim E.J. i wsp. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4485–4491.
46. Prince H.M., Kim Y.H., Horwitz S.M. i wsp. ALCANZA Study Group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 555–566.
47. Duvic M., Tetzlaff M., Gangar P. i wsp. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3759–3765.



48. Kim Y.H., Tavallae M., Sundram U. i wsp. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 3750–3758.
49. Querfeld C., Mehta N., Rosen S.T. i wsp. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1969–1976.
50. Zinzani P.L., Venturini F., Stefoni V. i wsp. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 860–863.
51. Quereux G., Marques S., Nguyen J.-M. i wsp. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 727–733.
52. Dummer R., Quaglino P., Becker J.C. i wsp. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 4091–4097.
53. Tani M., Fina M., Alinari L. i wsp. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 1283–1284.
54. Querfeld C., Rosen S.T., Guitart J. i wsp. Multicenter phase II trial of temozolomide in mycosis fungoides/Sezary syndrome: correlation with O6-methylguanine-DNA methyltransferase and mismatch repair proteins. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 5748–5754.
55. Horwitz S.M., Kim Y.H., Foss F. i wsp. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012; 119: 4115–4122.
56. Foss F., Horwitz S.M., Coiffier B. i wsp. Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12: 238–243.
57. Fierro M.T., Quaglino P., Savoia P., Verrone A., Bernengo M.G. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk. Lymphoma* 1998; 31: 583–588.
58. Duarte R.F., Canals C., Onida F. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4492–4499.
59. Duarte R.F., Schmitz N., Servitje O., Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 597–604.
60. Duvic M., Donato M., Dabaja B. i wsp. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2365–2372.
61. Kempf W., Kazakov D.V., Schärer L. i wsp. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37: 1–13.
62. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H. i wsp. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4024–4035.
63. Wantzin G.L., Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br. J. Dermatol.* 1982; 107: 687–690.
64. Krathen R.A., Ward S., Duvic M. Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. *Dermatology* 2003; 206: 142–147.
65. Wyss M., Dummer R., Dommann S.N. i wsp. Lymphomatoid papulosis: treatment with recombinant interferon alfa-2a and etretinate. *Dermatology* 1995; 190: 288–291.
66. Sheehy J.M., Catherwood M., Pettengell R. i wsp. Sustained response of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 1389–1391.
67. Yu J.B., McNiff J.M., Lund M.W. i wsp. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma with radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 1542–1545. BRAK ODNOŚNIKA

68. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1812–1821.
69. Fujita H., Nagatani T., Miyazawa M. i wsp. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose methotrexate. *Eur. J. Dermatol.* 2008; 18: 360–361.
70. Poszepczynska-Guigné E., Schiavon V., D'Incan M. i wsp. CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sezary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sezary syndrome. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 820–823.
71. Edelson R., Berger C., Gasparro F. i wsp. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 297–303.
72. Zic J.A., Stricklin G.P., Greer J.P. i wsp. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35: 935–945.
73. Zic J.A. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 337–346.
74. Raphael B.A., Shin D.B., Suchin K.R. i wsp. High clinical response rate of Sezary syndrome to immunomodulatory therapies: prognostic markers of response. *Arch. Dermatol.* 2011; 147: 1410–1415.
75. Toro J.R., Liewehr D.J., Pabby N. i wsp. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101: 3407–3412.
76. Miyauchi T., Abe R., Morita Y. i wsp. CD4/CD8 double-negative T-cell lymphoma: a variant of primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma? *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95: 1024–1025.
77. Huang M.J., Jiang Y., Liu W.P. i wsp. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 166–174.
78. Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S. i wsp. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4410–4416.
79. Jaccard A., Gachard N., Marin B. i wsp. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117: 1834–1839.
80. Bi X.W., Xia Y., Zhang W.W. i wsp. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2015; 94: 1525–1533.
81. Lee J., Suh C., Park Y.H. i wsp. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 612–618.
82. Dummer R., Duvic M., Hoppe R.T. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer and recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas International Society for Cutaneous Lymphoma consensus. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
83. Heinzerling L., Dummer R., Kempf W., Schmid M.H., Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 374–378.
84. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
85. Morales A.V., Advani R., Horwitz S.M. i wsp. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 953–957.
86. Dreno B., Urošević-Maiwald M., Kim Y. i wsp. TG1042 (adenovirus-interferon- $\gamma$ ) in primary cutaneous B-cell lymphomas: a phase II clinical trial. *PLoS One* 2014; 9: e83670.
87. Vermeer M.H., Geelen F.A., van Haselen C.W. i wsp. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1304–1308.
88. Grange F., Joly P., Barbe C. i wsp. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol.* 2014; 150: 535–541.
89. Savini P., Lanzi A., Foschi F.G. i wsp. Lenalidomide monotherapy in relapsed primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. *Ann. Hematol.* 2014; 93: 333–334.