View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Via Medica Journals

VIA MEDICA

PRACA PRZEGLĄDOWA

Robert Gniadecki

Department of Dermatology, University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg, Dania

Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry

The principles of the therapy of primary cutaneous lymphomas

Adres do korespondencji:
dr med. Robert Gniadecki
Department of Dermatology,
University of Copenhagen,
Bispebjerg Hospital,
Bispebjerg, bakke 23, Dk2400 Copenhagen
NV, Denmark
e-mail: r.gniadecki@gmail.com

STRESZCZENIE

Chłoniaki skóry wywodzą sie z komórek T (> 70%) lub rzadziej komórek B i definiuje się je jako pierwotnie skórne, jeżeli przy rozpoznaniu nie stwierdzono zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, na pograniczu dermatologii, hematologii i onkologii. W obecnej klasyfikacji EORTC-WHO wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, z których najczęstsza, ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides*), ma przebieg powolny i stosunkowo łagodny. W leczeniu wczesnych stadiów ziarniniaka grzybiastego nie zaleca się ogólnej chemioterapii, a leczenie prowadzi się głównie przy użyciu terapii lokalnej (fototerapia, radioterapia) ewentualnie w połączeniu z interferonem i beksarotenem. W stadiach bardziej zaawansowanych chemioterapię stosuje się głównie w celu redukcji guzów oraz jako leczenie paliatywne. Postacie agresywne chłoniaków T-komórkowych leczy się z zastosowaniem chemio- i radioterapii; z powodu złych wyników leczenia należy rozważyć przeszczep szpiku. Chłoniaki B-komórkowe mają najczęściej przebieg łagodny i leczy się je za pomocą radioterapii.

Słowa kluczowe: pierwotne chłoniaki skóry, leczenie, fototerapia, beksaroten, interferon

ABSTRACT

Cutaneous lymphomas present with the mature T-cell (> 70%) or the B-cell phenotype. Primary cutaneous lymphomas are those manifesting clinically in the skin before an eventual lymph node or organ involvement. The therapy of cutaneous lymphomas needs an interdisciplinary approach involving dermatology, oncology and haematology. In the present WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas there are 19 well-defined entities among which mycosis fungoides is the most prevalent. Mycosis fungoides is an indolent, chronic lymphoma, which should primarily be managed by skin-directed therapies (phototherapy, radiotherapy), sometimes in combination with interferon or bexarotene. In more advanced stages tumor debulking or palliation can be achieved by chemotherapy. Treatment of aggressive T-cell lymphomas is difficult and systemic multiagent chemotherapy and allogeneic bone marrow transplant have been used. Cutaneous B-cell lymphomas are in most cases indolent and can easily be managed by radiotherapy.

Key words: primary cutaneous lymphomas, therapy, phototherapy, bexarotene, interferon, guidelines

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 3: 103–108

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, nr 3, 103–108
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Skóra jest drugim pod względem częstości (po przewodzie pokarmowym) miejscem zmian pozawęzłowych u chorych z chłoniakami nieziarniczymi. Chłoniaki skóry wywodzą sie z komórek T (> 70%) lub rzadziej komórek B i definiuje się je jako pierwotnie skórne, jeżeli przy rozpoznaniu nie stwierdzono zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych.

Diagnostyka i leczenie pierwotnych chłoniaków skóry jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w którym rolę odgrywają lekarze wielu specjalizacji: dermatologii, patologii klinicznej, hematologii i onkologii. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, a całkowite wyleczenie chorego jest rzadko możliwe. Prawidłowe podejście do leczenia wymaga zrozumienia odrębności chłoniaków skóry: ich przebieg i rokowanie jest inne od histologicznie podobnych chłoniaków węzłowych.

W obowiązującej klasyfikacji chłoniaków skóry wyróżnia się 19 jednostek chorobowych, definiowanych na podstawie obrazu klinicznego i zmian histopatologicznych (tab. 1) [1]. Precyzyjna diagnostyka i klasyfikacja jest nieodzowna w wyborze prawidłowego leczenia, ponieważ poszczególne chłoniaki skóry różnią się między sobą stopniem złośliwości, rokowaniem i odpowiedzią na rożne typy terapii.

Wybór leczenia zależy również od stopnia zaawansowania nowotworu; obowiązujące zasady oceny stadium klinicznego można znaleźć w piśmiennictwie [2–4].

Leczenie ziarniniaka grzybiastego [5–6]

Typowy przebieg ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*) to powolna ewolucja zmian skórnych z fazy charakteryzującej sie zmianami rumieniowo-złuszczającymi (*patch-plaque stage*) poprzez zmiany guzowate aż do transformacji wielkokomórkowej i uogólnienia procesu chorobowego (węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy). Trzeba podkreślić, że taki przebieg obserwuje się tylko u niewielkiego odsetka pacjentów i u większości chorych nie rozwijają się zmiany guzowate, chorzy ci do końca życia pozostają w stadium rumieniowym. Biorąc pod uwagę stosunkowo łagodny przebieg choroby oraz praktycznie brak możliwości całkowitego wyleczenia, we wczesnym okresie MF (stadium I–II) agresywna chemioterapia jest przeciwwskazana i wręcz pogarsza znacząco rokowanie. Leczenie wczesnego MF prowadzi zazwyczaj dermatolog mający do dyspozycji fototerapię (PUVA — psoralen i naświetlanie UVA) oraz cytostatyki, takie jak stosowano miejscowo karmustyna czy niskie dawki metoreksatu. U pacjentów z krótkotrwałą remisją lub jedynie częściową odpowiedzią stosuje się dodatkowo radioterapię (w tym napromieniowanie szybkimi elektronami), pochodnyme witaminy A (beksaroten, Targretin®) lub interferon.

U pacjentów w stadium guzowatym z reguły stosuje się PUVA w skojarzeniu z beksarotenem i/lub interferonem. W razie oporności można zastosować dodatkowo radioterapię. W przypadku pojawienia się powiększonych węzłów chłonnych należy potwierdzić ich nacieczenie przez chłoniaka w badaniu histopatologicznym. Nowotworowo zmienione węzły poddaje się radioterapii; chemioterapię stosuje się głownie jako leczenie paliatywne w zaawansowanym procesie chorobowym.

Strategia terapeutyczna ulega zmianie u pacjentów z opornością lub szybką progresją choroby wraz z pojawianiem się nowych guzów i węzłów chłonnych. W takich przypadkach chorego zawsze należy skierować na konsultację u hematologa/onkologa, ponieważ zazwyczaj konieczna jest chemioterapia, często stosowana w skojarzeniu z radioterapią. Wybór chemioterapii jest indywidualny, dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych porównujących różne sposoby leczenia. Monochemioterapia, na przykład z zastosowaniem gemcytabiny lub liposomalnej doksorubicyny, u większości pacjentów pozwala zredukować objętość guzów, a nawet uzyskać całkowitą remisję. Niestety, po odstawieniu leczenia obserwuje się szybkie nawroty, stąd niezbędne jest leczenie podtrzymujące, na przykład interferonem, beksarotenem czy metoreksatem w niskiej dawce. Szybkie wznowy po chemioterapii obserwuje sie również po stosowaniu terapii skojarzonej, na przykład CHOP.

Istnieją kontrowersje dotyczące roli przeszczepu szpiku w MF, jednak ostatni przegląd piśmiennictwa na ten temat rekomenduje go jako jedną z potencjalnych możliwości [7].

Leczenie ziarniniaka grzybiastego przedstawiono w tabeli 2.

Inne chłoniaki T-komórkowe

Podejście terapeutyczne do innych chłoniaków T-komórkowych przedstawiono w tabeli 3.

Chłoniaki B-komórkowe [8]

Przebieg chłoniaków B-komórkowych jest najczęściej łagodny, a rokowanie doskonałe (praktycznie żaden pacjent nie umiera z powodu chłoniaka strefy brzeżnej, natomiast w chłoniaku grudkowym klinicznie istotny rozsiew choroby obserwuje się wyjątkowo). Leczenie opiera się głownie na radioterapii (w dawce

Tabela 1. Klasyfikacja i prognoza chłoniaków skóry (modyfikacja według [1])

Table 1. Classification and prognosis of primary cutaneous lymphomas (modified from [1])

Jednostka chorobowa	Termin angielski i często używane skroty	Częstość	5-letnia przeżywalność
Chłoniaki z komórek T			
Chłoniaki o niskiej złośliwości			
Ziarniniak grzybiasty	*Mycosis fungoides* (MF)	44%	88%
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty	*Folliculotropic mycosis fungoides* (FMF)	4%	80%
Siatkowica pagetoidalna	*Pagetoid reticulosis*	< 1%	100%
Ziarniniakowe zwiotczenie skóry	*Granulomatous slack skin*	< 1%	100%
Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+	*Anaplastic large cell lymphoma* (ALCL)	8%	95%
Lymphomatoid papulosis	*Lymphomatoid papulosis* (LyP)	12%	100%
Podskórny chłoniak z komórek T	*Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*	1%	82%
Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z drobnych lub średnich komórek T CD4+	*Primary cutaneous CD4$^+$ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma*	2%	75%
Chłoniaki o wysokiej złośliwości			
Zespół Sézary'ego	*Sézary syndrome*	3%	24%
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy	*Primary cutaneous NK/T-cell lymphoma, nasal-type*	< 1%	Nieznana
Pierwotnie skórny, agresywny chłoniak z cytotoksycznych limfocytów T CD8+ z cechami epidermotropizmu	*Primary cutaneous aggressive CD8$^+$ T-cell lymphoma†*	< 1%	18%
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T gamma-delta	*Primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*	< 1%	Nieznana
Pierwotnie skórny chłoniak z obwodowych komórek T bliżej nieokreślony	*Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified*	2%	16%
Chłoniaki z komórek B			
Chłoniaki o niskiej złośliwości			
Pierwotnie skórny chłoniak strefy brzeżnej	*Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*	7%	99%
Pierwotnie skórny chłoniak grudkowy	*Primary cutaneous follicle center lymphoma*	11%	95%
Chłoniaki o średniej złośliwości			
Pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typu nogi	*Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type*	4%	55%
Pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony	*Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other*	< 1%	50%

→

Tabela 1. Klasyfikacja i prognoza chłoniaków skóry (modyfikacja według [1]) — kontynuacja

Table 1. Classification and prognosis of primary cutaneous lymphomas (modified from [1]) — continuation

Jednostka chorobowa	Termin angielski i często używane skroty	Częstość	5-letnia przeżywalność
Chłoniaki z komórek T			
Chłoniaki o średniej złośliwości			
Pierwotnie skórny wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B	*Primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma*	< 1%	65%
Nowotwór hematodermiczny CD4+/CD56+ (blastyczny chłoniak skóry)	*$CD4^+/CD56^+$ hematodermic neoplasm* (*blastic NK-cell lymphoma*)	< 1%	Nieznana

Tabela 2. Leczenie ziarniniaka grzybiastego (MF)

Tabke 2. Therapies for mycosis fungoides (MF)

Metoda leczenia	Dawka	Uwagi
Leczenie miejscowe		
PUVA	Naświetlania 3 razy w tygodniu przez około 2 miesiące	Niska toksyczność Wiele cykli terapii PUVA zwiększa ryzyko zachorowania na raka skóry i czerniaka złośliwego 50–80% CR w monoterapii
Karmustyna	Smarowanie roztworem wodnym 0,02% 2 razy w tygodniu	Lek niedostępny w wielu krajach
Konwencjonalna radioterapia	10–20 Gy, 3–5 frakcji	> 90% CR
Electron beam radiation (EBR)	Około 30 Gy frakcjonowane przez 8–10 tygodni	CR 80–90% Terapię można stosować w leczeniu zmian miejscowych i na całą powierzchnię skóry (TSEB)
Leczenie ogólne		
Interferon α	3 miliony jednostek podskórnie 3 razy w tygodniu	CR 10–50% Stosowany często w skojarzeniu z PUVA: CR > 80% Uciążliwe działania niepożądane po długorwałym podawaniu: depresja, anemia, hepatotoksyczność
Metotreksat	10–25 mg/tydzień w jednej dawce. Suplementacja kwasu foliowego 10 mg tygodniowo	Niska toksyczność Uwaga na efekt hepatotoksyczny u osób pijących alkohol
Beksaroten (Targretin)	Około 300 mg/m^2 dziennie, doustnie	Działania niepożądane: hypertriglicyredemia i centralna niedoczynność tarczycy
Gemcytabina	6 cykli 1200 mg/m^2 tygodniowo *i.v.*	Niska toksyczność ORR: 70–80% Szybkie nawroty
Liposomalna doksorubicyna (Myocet, Caelyx)	Caelyx 20–50 mg/m^2 raz w miesiącu	ORR: około 80% Szybkie nawroty

→

Tabela 2. Leczenie ziarniniaka grzybiastego (MF) — kontynuacja

Tabke 2. Therapies for mycosis fungoides (MF) — continuation

Metoda leczenia	Dawka	Uwagi
Leczenie ogólne		
Alemtuzumab (Campath)	Preferuje się niskie dawki, na przykład 1–3 mg/dzień, następnie 3–10 mg/dzień, następnie 4 dawki po 10–15 mg tygodniowo	Obiecujące wyniki w leczeniu zespołu Sézary'ego W niskich dawkach niewielka toksyczność
Przeszczep szpiku	Allogeniczny przeszczep można rozważyć u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym z szybko postępującym MF w stadium III lub wyższym i nieodpowiadających na inne leczenie	

PUVA — psolaren i naświetlanie UVA; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; EBR (*electron beam radiation*) — radioterapia szybkimi elektronami; TSEB (*total skin electron beam radioation*) — radioterapia EBR na całą powierzchnię skóry; ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

Tabela 3. Leczenie pierwotnie skórnych chłoniaków z komórek T

Table 3. Therapeutic options for primary cutaneous T-cell lymphomas

Jednostka chorobowa	Leczenie
Folikulotropowy ziarniniak grzybiasty	Bardziej agresywny przebieg niż inne postacie MF Wcześniejsze leczenie skojarzone PUVA + beksaroten + interferon, wczesna radioterapia
Siatkowica pagetoidalna	Bardzo łagodny przebieg, lokalna radioterapia, karmustyna, PUVA
Ziarniniakowe zwiotczenie skóry	Łagodny przebieg, leczenie dość trudne, chirurgia, radioterapia
Pierwotnie skórny chłoniak z dużych komórek anaplastycznych CD30+	Lokalna radioterapia, chirurgia lub metotreksat w niskich dawkach
Lymphomatoid papulosis	Metotreksat w niskich dawkach, 5–15 mg tygodniowo
Podskórny chłoniak T-komórkowy	Glukokortykoidy ogólnie (prednizon 30–50 mg dziennie), w przypadkach opornych w skojarzeniu z niską dawką metotreksatu
Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak T-drobno-/średniokomórkowy	Dobre rokowanie, radioterapia, chirurgiczne usunięcie zmian
Zespół Sézary'ego	Karmustyna, pozaustrojowa fotofereza, skojarzone leczenie interferonem, metotreksatem i beksarotenem. Niskie dawki alemtuzumabu
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T/NK, typ nosowy	Optymalne leczenia agresywnych chłoniaków skóry jest nieznane
Pierwotnie skórny agresywny epidermotropowy chłoniak T-komorkowy, CD8+	Większość ośrodków stosuje chemioterapię (np. CHOP) w skojarzeniu z radioterapią
Pierwotnie skórny chłoniak T-komórkowy, gamma-delta	U pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allogeniczny przeszczep szpiku
Pierwotnie skórny chłoniak z komórek T bliżej nieokreślony	

PUVA — psolaren i naświetlanie UVA

10–30 Gy) [8]. Alternatywą jest stosowanie interferonu lub podawanie rituksymabu w iniekcjach bezpośrednio do guza. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, a w przypadku choroby zlokalizowanej tylko w skórze nie jest ona wskazana. U chorych z chłoniakiem strefy brzeżnej należy wykluczyć infekcję *Borrelia burgdorfe-*

ri, a w przypadku pozytywnego wyniku testu serologicznego powinno się włączyć leczenie antybiotykami (V-penicylina lub doksycyklina w dawce 200 mg dziennie przez 10 dni).

Rokowanie w przypadku rozlanych chłoniaków B-komórkowych — typu nogi jest gorsze: leczeniem z wyboru jest radioterapia i chemioimmunoterapia R-CHOP. U znacznej części pacjentów leczenie takie nie jest jednak możliwe ze względu na zaawansowany wiek i zły stan ogólny. W tych przypadkach można — jako postępowanie paliatywne — zastosować radioterapię oraz monoterapię rituksymabem.

Podziękowanie

Autor niniejszej pracy dziekuje dr. Wojciechowi Jurczakowi za cenne uwagi krytyczne i dyskusje w toku przygotowania manuskryptu.

Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768–385.
2. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. i wsp.; ISCL/EORTC. 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. Erratum in: Blood 2008; 111: 4830.
3. Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N. i wsp.; ISCL and the EORTC. 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. Senff N.J., Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Br. J. Dermatol. 2007; 157: 1205–1211.
5. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. i wsp. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur. J. Cancer 2006; 42: 1014–1030.
6. Dummer R., Assaf C., Bagot M. i wsp. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? Eur. J. Cancer 2007; 43: 2321–2329.
7. 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.
8. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. 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.