

Primární kožní lymfomy: současný pohled na vzácná hemato-onkologická onemocnění

MUDr. Jindřich Polívka

I. interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Primární kožní lymfomy jsou vzácná a velmi heterogenní skupina lymfoproliferativních onemocnění postihující kůži. Diagnóza kožních lymfomů vyžaduje hodnocení jak klinických tak histopatologických nálezů. Léčba závisí především na podtypu kožního lymfomu a klinickém stadiu onemocnění. Léčba vyžaduje multidisciplinární přístup. Přehledový článek si klade za cíl představit současný pohled na diagnostický a léčebný přístup k primárním kožním lymfomům, více se zaměřuje na mycosis fungoides a Sézary syndrom.

Klíčová slova: kožní lymfomy, mycosis fungoides, Sézary syndrom.

Primary cutaneous lymphomas: current view of rare hematologic malignancies

Primary cutaneous lymphomas are rare and heterogenous group of lymphoproliferative disorders involving the skin. The diagnosis of primary cutaneous lymphomas require the intergration of clinical and histopathologic data. Treatment depends on the subtype of cutaneous lymphoma and clinical stage of the disease. Treatment requires a multidisciplinary approach. Review article aims to present the current view of the diagnostic and therapeutic approach to primary cutaneous lymphomas, is more focused on mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Key words: cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

Úvod

Primární kožní lymfomy (PCLs, primary cutaneous lymphomas) představují velmi různorodou skupinu NHL (nehodgkinské lymfomy), která jsou charakterizovaná přítomností maligních B či T buněk v kůži. Primární kožní lymfomy postihují v době diagnózy výhradně kůži, v této době není prokazatelné mimokožní postižení (1, 2). Primární kožní lymfomy mají při obvyklém průběhu tendenci k mimokožnímu šíření s postižením lymfatických uzlin, orgánů a krve. V současné době nejsou kožní lymfomy vyléčitelné. Prognóza a přežití pacientů závisí na podtypu kožního lymfomu a na klinickém stadiu. Pro každý podtyp kožního lymfomu je v současné době stanoven nejlepší léčebný postup, který je založený především na klinickém stadiu. Časně a správně stanovená diagnóza PCL stejně jako

správně stanovené klinické stadium a léčebný postup se významně odráží na kvalitě života a prognóze pacienta s kožním lymfomem.

Epidemiologie a klasifikace PCL

Primární kožní lymfomy představují 2 % všech lymfomů, 19 % extranodálních lymfomů. Kůže je po gastrointestinálním traktu druhé nejčastější mimouzlinové místo postižení nehodgkinskými lymfomy. Incidence kožních lymfomů je podle registrů SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) odhadovaná na 10–10,7 případů na 1 milion obyvatel za rok. Incidence CTCL (cutaneous T cell lymphoma) v posledních 3 dekadách vzrůstá o 2,9 případů na dekádu (4, 5, 6).

Platná konsenzuální klasifikace EORTC/WHO (European Organization for Research

and Treatment of Cancer, World Health Organization) pro kožní lymfomy publikovaná v roce 2005 rozděluje primární kožní lymfomy na dvě samostatné skupiny: primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T cell lymphoma) a primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B cell lymphoma) (tabulka 1) (1, 2). Na rozdíl od uzlinových forem převažují v západním světě kožní T-buněčné lymfomy (75–80 % všech primárních kožních lymfomů). Kožní B-buněčné lymfomy tvoří 20–25 % s rozdílnou distribucí ve světě. CTCL postihují dvakrát častěji muže než ženy s mediánem vzniku podle různých registrů v páté a v šesté dekádě věku. Nejčastějším podtypem primárního kožního lymfomu je MF (mycosis fungoides), představuje 53–73 % z CTCL (tabulka 1) (1, 2, 6, 9).

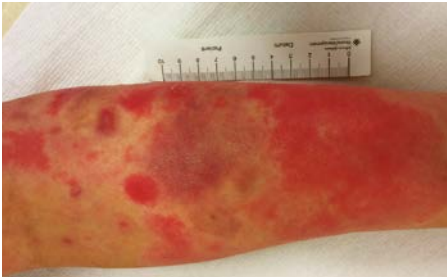


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Polívka, jindrich.polivka@vfn.cz

I. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Převzato z: Onkologie 2016; 10(2): 66–71

Obr. 1. Mycosis fungoides, IIB (T3N1M0B0)**Obr. 2.** Mycosis fungoides, IIB (T3N1M0B0)**Tab. 1.** WHO-EORTC klasifikace kožních lymfomů 2005, relativní výskyt a 5leté přežití jednotlivých diagnostických jednotek (1, 2, 6, 9)

	Výskyt, %	5leté přežití, %
Primární kožní T-buněčné a NK-buněčné lymfomy		
Mycosis fungoides	44	88
MF varianty a subtypy		
■ Folikulotropní MF	4	80
■ Pagetoidní retikulóza	< 1	100
■ Granulomatózní ochablá kůže	< 1	100
Sézaryho syndrom	3	24
Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění		
■ Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	8	95
■ Lymfomatoidní papulóza	12	100
T-buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy	1	82
Extranodální NK/T-buněčný lymfom, nosní typ	< 1	nedosaženo
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, neurčený	2	16
■ Primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom (provizorní)	< 1	nedosaženo
Kožní Y/δ T-buněčný lymfom	< 1	18
Primární kožní lymfom s CD4+ malými/středně velkými pleomorfními T buňkami (provizorní)	2	75
Primární kožní CD+ T-buněčný lymfom aker (provizorní)	< 1	
Primární kožní B-buněčné lymfomy		
Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny	7	99
Primární kožní lymfom folikulárního centra	11	95
Primární kožní difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom dolních končetin	4	50
Primární kožní difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, jiný	< 1	65
■ Intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom		
■ EBV + difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom vyššího věku (provizorní)	< 1	
Hematologické neoplázie z prekurzorů		
Neoplázie z blastických plazmocytoidních dendritických buněk		

Etiologie a patogenese PCL

V současné době není etiologie primárních kožních lymfomů známa. Jsou známé predisponující faktory u některých podtypů PCL jako např. virové infekce (EBV, HHV8, HIV, HCV), bakteriální infekce (*Borrelia burgdorferi*). CBCL jsou popisovány u pacientů léčených metotrexátem (5).

Primární kožní lymfomy nemají společný patofyziologický proces vzniku. Na etiopatogenezi se může podílet přetrvávající antigenní stimulace vedoucí k mutacím onkogenů (např. MYC, BCL-2, BCL-6), tumor supresorových genů (např. p15, p16, p53) a signál-transdučních genů (např. porucha signální dráhy NF-κB, JAK-STAT3, AP-1).

Klinické projevy PCL

Klinické projevy kožních lymfomů jsou velmi různorodé, závisí na typu a pokročilosti onemocnění. Kožní T-buněčné lymfomy se projevují jako solitární nebo mnohočetné erytematózní či lividní skvrny (patch), infiltrované plaky (plaque), tumory nebo jako svědící erythrodermie. Kožní B-buněčné lymfomy se naproti tomu manifes-

tují více uniformně jako erytematózní až fialové infiltrované plaky, nodulární, papulózní anebo tumorózní kožní léze. Ulcerace jsou u kožních B-buněčných lymfomů vzácné oproti jejich výskytu u kožních T-buněčných lymfomů (6).

Diagnostika, staging a prognostické faktory PCL

Diagnostika a klasifikace primárních kožních lymfomů je založena na kombinaci klinických, histopatologických, imunopatologických a u některých podtypů kožních lymfomů molekulárně-biologických vyšetřeních (7, 8, 9, 10, 11). K získání biologického materiálu je volena průbojníková biopsie, klínovitá incize nebo excize kožního postižení.

Iničiální vyšetření pacientů s diagnostikovaným PCL se významně neliší od vyšetření u nodálních NHL. Mezi základní vyšetření u primárních kožních lymfomů patří: vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu, biochemická vyšetření včetně stanovení hladiny laktátdehydrogenázy a elektroforetického vyšetření plazmatických bílkovin spolu s kvantifikací

imunoglobulinů, ve vybraných případech imunofenotypizace periferní krve (vždy při změnách parametrů krevního obrazu, u podezření pokročilého stadia MF anebo podezření na Sézary syndrom), vyšetření hepatitidy B a C. U indolentních PCL je vhodné provedení CT (počítačová tomografie) s kontrastní látkou (v rozsahu hrudník, břicho a malé páneve). U PCL agresivního chování je indikované celotělové vyšetření FDG-PET/CT vyšetření (fúzní pozitronová emisní tomografie s 2-fluor-2-deoxy-D-glukózou s počítačovou tomografií). V konkrétních případech je indikované vyšetření kostní dřeně (8, 9).

Provedení iničiálních vyšetření ke stanovení klinického stadia je důležité pro vyloučení mimokožního postižení lymfomem (z důvodu mimokožního postižení PCL nebo při sekundární manifestaci nodálního či extranodálního NHL) a stanovení pro léčebného postupu a prognózy pacienta.

Stanovení klinického stadia MF a SS (Sézary syndrom) se řídí pravidly TNMB klasifikace ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphoma) (tabulky 2, 3, 4) (10, 11). Ke stano-

Obr. 3. *Mycosis fungoide s velkobuněčnou transformací, IIB (T3NXM0B0)*



Obr. 4. *Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom, T3bN0M0*



vení klinického stadia pro jiné PCL než MF/SS se používá TNM klasifikace ISCL/EORTC (tab. 5), která pro heterogenitu těchto onemocnění neposkytuje prognostické informace tak jako TNMB klasifikace u MF/SS, ale umožňuje jednotný popis rozsahu onemocnění (12).

Mezinárodní prognostický index pro časná stadia a pokročilá stadia MF/SS (CLIPi, Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index) má prediktivní význam pro PFS (progression free survival, čas bez známek progresu onemocnění) a OS (overall survival, celkové přežití). U časných stadií MF jsou hodnocenými rizikovými faktory: mužské pohlaví, věk > 60 let, přítomné plaky, folikulotropní varianta, stadium N1/NX. Pro pokro-

čilá stadia MF/SS jsou hodnocenými rizikovými faktory: mužské pohlaví, věk > 60 let, stadium B1/B2, stadium N2/N3, viscerální postižení (M1) (13). Mezinárodní prognostický index pro indolentní CBCL (PCMZL a PCFCL) má prediktivní význam pro DFS (disease free survival, čas bez známek onemocnění), PFS, ne však OS. Rizikovými faktory jsou elevace laktátdehydrogenázy nad normu, přítomná kožní léze charakteru nodulu a přítomné více než dvě kožní léze (14).

Diferenciální diagnóza

Diferenciální diagnóza primárních kožních lymfomů je velmi široká, zahrnuje nezhoubná onemocnění kůže (pityriasis rosea, atopická der-

Obr. 5. *Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny, T2aN0M0*



Obr. 6. *Sézary syndrom*



matitida, ekzema nummulare, Bowenova choroba, psoriáza, parapsoriáza, erytema annulare, erytema multiforme, lichen planus, lichenoidní dermatitidy), zhoubná kožní onemocnění (basi-liom), reaktivní kožní změny (alergická kontaktní dermatitida, fotoalergická kožní reakce, polékový ekzém-dermatitida, polékový lymfocytom, pseudolymfom, bodnutí hmyzem), kožní projevy jiného onemocnění (systémový lupus erythematoses, dermatomyositida, sklerodermie, akutní či chronická reakce štěpu proti hostiteli, sarkoidóza, infekční nemoci jako *Borrelia burgdorferi*, EBV, parvovirus B19, paraneoplastické kožní změny) a infekční onemocnění kůže (pyoderma gangrenosum, panikulitida, svrab, kožní herpetické infekce), manifestaci jiných hemato-onkologických onemocnění (např. leukemia cutis, myelosarkom).

Léčba a prognóza PCL

V současné době nejsou kožní lymfomy vyléčitelné. Léčba může vést k prodloužení života pacienta a pacientovi může zajistit dobrou kvalitu života. Vzhledem k vzácnosti kožních

Tab. 2. TNMB klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (10, 11)

T1	Skvrny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla, T1a (jen skvrny) vs. T1b (plaky +/- skvrny)
T2	Skvrny, papuly nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla, T2a (jen skvrny) vs. T2b (plaky +/- skvrny)
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erythrodermie ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3–4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/μl; velká masa nádoru

lymfomů jsou limitované důkazy podporující konkrétní léčebné postupy. Léčebná doporučení pro PCL vycházejí z hodnocení retrospektivních studií a doporučení panelu expertů. Pro každý podtyp PCL je v současné době stanoven nejlepší léčebný postup, který se řídí především klinickým stadiem onemocnění.

Některé z léků užívaných ve světě v léčbě PCL nejsou v České republice dostupné, např. inhibitory histondeacetylázy (vorinostat, romidepsin), denileukin diftotox, IL-12, jiné léky (např. liposomální doxorubicin) nemají v SPC (souhrn údajů o přípravku) indikaci k léčbě PCL. Klinické studie s novými léky (např. nové inhibitory histondeacetylázy, anti-CCR4) a jejich kombinace s již užívanými léky přinášejí slibné léčebné výsledky.

Nedílnou součástí péče o pacienty s PCL je specifická podpůrná léčba, např. léčba pruritu, impetiga a kožních infekcí, léčba cílení na kůži, léčba chronických ran.

Prognóza PCL je rozdílná, závisí na podtypu a klinickém stadiu. Kožní T-buněčné i kožní B-buněčné lymfomy mají s výjimkou agresivních podtypů velmi dobrou prognózu. Kožní lymfomy agresivního chování (Sézary syndrom, pokročilá stadia mycosis fungoides, primární kožní difúzní velkobuněčný B-lymfom

Tab. 3. Definice postižení u MF/SS v TNMB klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (10, 11)

Označení	Definice
T (tumor, kůže)	skvrna (patch) je jakákoliv kožní léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, zvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní nebo nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem
N (node, uzlina)	abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. Pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny
M (metastasis, viscerální postižení)	musí být bioticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami
B (blood, periferní krev)	Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR; v případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (B0-2 stadium), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících: CD4/CD8 ≥ 10, CD4+CD7- ≥ 40 % nebo CD4+CD26- ≥ 30 %

Tab. 4. Stážovací systém ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (10, 11, 14)

Klinické stadium	T	N	M	B	Medián OS, roky	10leté		
						OS, %	DSS, %	RDP, %
IA Stadium skvrn a plaků	T1	N0	M0	B0, B1	35,5	88	95	12
	T2	N0	M0	B0, B1	21,5	70	77	38
IIB Stadium tumorů	T1-2	N1-2,X	M0	B0, B1	15,8	52	67	33
	T3	N0-2,X	M0	B0, B1	4,7	34	42	58
IIIA Stadium erythrodermie	T4	N0-2,X	M0	B0	4,7	37	45	62
	T4	N0-2,X	M0	B1	3,4	25	45	73
IVA1 Stadium uzlinového postižení	T1-4	N0-2	M0	B2	3,8	18	20	83
	T1-4	N3	M0	B0-2	2,1	15	20	80
IVB Stadium systémového postižení	T1-4	N0-3,X	M1	B0-2	1,4	18 (5leté)	18 (5leté)	82 (5leté)

Medián celkového přežití, 10leté přežití, 10leté přežití specifické k nemoci a 10leté riziko progresu onemocnění (OS, celkové přežití; DSS, přežití specifické k nemoci; RDP, riziko progresu onemocnění)

Tab. 5. TNM klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS. Tělesné oblasti (označení T) jsou definované na základě regionálních lymfatických uzlin. Oblasti lymfatických uzlin (označení N) jsou definovány podle Ann Arbor klasifikace: periferní oblasti lymfatických uzlin: antekubitální, krční, supraklavikulární, axilární, inguinální – femorální, popliteální; centrální oblasti lymfatických uzlin: mediastinální, hilové plicní, paraortální, ilické (8)

T: kůže	
T1	Solitární kožní postižení
T1a	Solitární kožní léze < 5 cm v průměru
T1b	Solitární kožní léze > 5 cm v průměru
T2	Kožní léze četnější - postihující 1 lokalitu nebo 2 sousední lokality
T2a	Všechny projevy zahrnující lokalitu < 15 cm v průměru
T2b	Všechny projevy zahrnující lokalitu > 15 cm a < 30 cm v průměru
T2c	Všechny projevy postihující lokalitu > 30 cm v průměru
T3	Generalizované postižení kůže
T3a	Četné léze postihující 2 nesousedící oblasti
T3b	Mnohočetné léze zahrnující 3 a více oblastí
N: lymfatické uzliny	
N0	Bez klinického nebo patologického postižení uzlin
N1	Postižení 1 lymfatické oblasti, která drénuje oblast aktuálního/minulého postižení
N2	Postižení 2 a více lymfatických oblastí nebo postižení lymfatické oblasti, která nesouvisí se současným/minulým postižením kůže
N3	Postižení centrálních lymfatických uzlin
M: vnitřní orgány	
M0	Bez postižení vnitřních orgánů
M1	S postižením vnitřních orgánů

dolních končetin, skupina primárních kožních periferních T-buněčných lymfomů, neurčeného typu) mají naopak prognózu velmi nepříznivou (tabulky 1 a 4) (14).

Mycosis fungoides a Sézary syndrom

Mycosis fungoides je nejčastější variantou PCL. Sézary syndrom, leukemický podtyp CTCL asociovaný s erythrodermií, je ve WHO-EORTC klasifikaci uveden jako samostatná diagnostická jednotka, má však s MF společná histologická kritéria a stážívací systém (1, 2, 10, 11). MF a SS představují 53–73 %, respektive 2,5 % CTCL. Medián věku v době diagnózy MF je 55 let, medián věku diagnózy SS je 64 let. Roční incidence MF/SS je 0,3–1 na 100 000 obyvatel. Obě onemocnění postihují častěji muže s poměrem mužů : ženy 1,6 : 1 (3, 4).

Mycosis fungoides a Sézary syndrom jsou charakterizovány akumulací atypických paměťových T-buněk v epidermis a dermis. Klonální T-buňky mycosis fungoides odpovídají svým původem podtypu efektorových paměťových T buněk (TRM, tissue-resident memory cells), to vysvětluje jejich tendenci zůstat fixované v kůži a neschopnost cirkulovat v periferní krvi. Naproti tomu zásadní rozdíl původu Sézary buněk, které vycházejí z centrálních paměťových T-buněk (TCM, central memory cells), určuje zachování schopnosti přístupu jak do kůže, tak do periferní krve a lymfatických uzlin a poruchu apoptózy (14).

Maligní lymfocyty MF/SS mají většinou fenotyp CD4+ T-helperů, přítomna je ztráta zralých T-buněčných antigenů (CD3, CD5 a CD7). Variabilita je v expresi CD8, CD30, CD56. Může být zvýšený imunoregulační index (IRI) CD4 : CD8 nad 8 : 1. V polovině případů časných stadií MF je nalezena klonální přestavba T-buněčného receptoru (TCR) (6, 15).

Typicky jsou kožní léze MF popisovány jako skvrny, plaky, tumory a erythrodermie (tabulka 3). Dalšími klinickými projevy MF mohou být např. poikilodermie, hypopigmentované makuly a skvrny, alopecie, keratodermie, puchýře a ochablá kůže v axilách a inguinách (10, 14).

Diagnóza MF/SS, především ve stadiu skvrn a plaků, je obvykle stanovena až po několika letech od prvních příznaků (medián 3–4 roky). Doba od začátku příznaků do diagnózy může překračovat i čtyři dekády. Kožní příznaky jsou do stanovení diagnózy obvykle hodnoceny jako ekzém nebo parapsoriáza. Ke stanovení diagnózy MF v časném stadiu byl vyvinut bodový skórovací systém, který hodnotí klinické, histologické, molekulární nálezy a nálezy klonality (7).

Léčba mycosis fungoides se řídí klinickým stadiem jako nejdůležitějším prognostickým faktorem. V časných stadiích je cílem léčby dosáhnout dlou-

hotrvající remise onemocnění, ovlivnit příznaky a zlepšit kvalitu života. Současně je nutné vyvarovat se vyvolání toxicity související s léčbou. V pokročilých stadiích je cílem redukce kožního postižení a úleva od příznaků onemocnění bez navození imunosuprese a prevence progresu onemocnění.

K hodnocení léčebného efektu u MF/SS se používá globální skóre odpovědi, které hodnotí všechny TNMB kategorie. Léčebné odpovědi na kůži se posuzují pomocí mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) (10).

V časných stadiích MF (IA-IIA) volíme mezi sledováním (tj. „watch and wait“) a lokální léčbou cílenou na kůži, která zahrnuje emolienca, topické steroidy, topické retinoidy, lokální chemoterapii (karmustin), fototerapii (UVB nebo PUVA) nebo lokální radioterapii (fotony, elektrony).

Lokální a celotělové ozáření elektrony (TBSEB, total body skin electron beam) je velmi účinná léčba cílená na kůži. Je obvykle rezervovaná pro velké kožní postižení plaky (T2b) nebo pro paliativní léčbu SS anebo před nemyeloablativní alogenní transplantaci kostní dřeně (14, 18).

Systémová léčba modifikátory biologické odpovědi (tj. interferon- α a bexaroten) je přidávána do terapie u pacientů s refrakterními plaky nebo tumory, při postižení uzlin nebo periferní krve. Chemoterapie není v časných stadiích MF indikována. Omezenou účinnost chemoterapie popsala nedávno publikovaná retrospektivní studie, ve které byl medián času do další léčby po monoterapii nebo polychemoterapii kratší 4 měsíců (16).

Pacienti s pokročilým stadiem MF (IIB-IV) vyžadují multidisciplinární přístup (17): lokální léčbu cílenou na kůži jako adjuvantní léčbu k lokální kontrole kožních lézí, systémovou léčbu modifikátory biologické odpovědi (interferon- α a bexaroten) a nakonec postupné použití chemoterapeutik.

Prospektivní studie u pacientů s pokročilými stadii MF/SS prokázala lepší přežití (2,4 roku) u pacientů léčených modifikátory biologické odpovědi nebo inhibitory histondeacetylázy oproti pacientům léčených polychemoterapií (9 měsíců). Při použití chemoterapie bychom měli volit monoterapii (např. metotrexát, chlorambucil, gemcitabin, fludarabin) nebo jejich kombinaci s modifikátory biologické odpovědi. Polychemoterapie (např. CHOP-like režimy, platinové režimy: DHAP, ESHAP, gemcitabinové režimy: GDP, GIFOX, GEMOX) má limitované indikace, a to pouze u nemocných s refrakterním, progresivním onemocněním (14, 18, 19, 20).

Pacienti se Sézary syndromem jsou v současné době léčeni v 1. linii kombinovanou imunoterapií, tj. fotoferézou (ECP, extracorporeal photopheresis) s nízkodávkovaným interferonem – α a nebo s bexarotinem. V 2. linii léčby můžeme volit cílené protilátky (např. alemtuzumab) nebo paliativní schémata (např. chlorambucil s prednisonem) (14, 19, 20).

U pacientů se SS je nezbytná specifická podpůrná léčba např. emolencií, topickými nebo systémovými antibiotiky (k dekontaminaci *St. aureus*), topickými kortikoidy (ne systémové kortikoidy) (14).

U mladších nemocných s pokročilým stadiem MF a SS je nutné uvažovat v individuálním léčebném schématu alogenní transplantaci kostní dřeně, která může u vybraných nemocných vést k navození kompletní remise a prodloužení života (14, 19, 20).

Terapeutická rozhodnutí u MF/SS jsou vždy individuální, založená na: věku a výkonnostním stavu pacienta, prognostických faktorech, rozsahu onemocnění, předchozí léčbě a času do progresu onemocnění a přání pacienta (19, 20).

Prognóza pacientů s MF v době diagnózy, kdy většina pacientů má onemocnění v časném stadiu s limitovaným kožním postižením (stadium IA-IIA), je řádově v desítkách let a blíží se věkem odpovídající zdravé populaci. Naopak nemocní s pokročilým stadiem MF s extenzivním postižením (stadium IIB-IVB) a se SS mají nepříznivou prognózu s mediánem přežití od 1 do 5 let (tabulka 4) (14).

Závěr

Primární kožní lymfomy jsou vzácná a velmi heterogenní skupina NHL. Onemocnění nejsou současnými léčebnými možnostmi vy léčitelná. Pro každý podtyp PCL je stanoven nejlepší léčebný postup. Prognóza primárních kožních lymfomů závisí nejen na podtypu PCL ale především na klinickém stadiu stanoveném podle TNM(B) klasifikace. Nemocní s PCL vyžadují multidisciplinární přístup (dermatohemato-patolog, dermatolog, hemato-onkolog, radioterapeut) s celoživotním sledováním a lokální či systémovou léčbou s cílem prevence progresu onemocnění a udržení dobré kvality života. Diagnostika a léčba PCL by měla být centralizovaná s napojením na klinický a bazální výzkum.

Prohlášení o podpoře: Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno grantem PRVOUK P27/LF1/1.

LITERATURA

1. Willemze R, Jaffe E, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th edition. Lyon (France): IARC Press; 2008.
3. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149(11): 1295–1299.
4. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064–5073.
5. Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol* 2015; 90(5): 687–706.
6. Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin* 2015; 33: 643–654.
7. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053–1063.
8. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
9. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. 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.
10. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598–2607.
11. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions of the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
12. Benton EC, Crichton S, Talpur R, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *European Journal of Cancer* 2013; 49: 2859–2868.
13. Mian M, Marcheselli L, Luminari S, et al. CLIPi: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). *Ann Hematol* 2011; 90: 401–408.
14. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 151–165.
15. Kempf W, Mitteldorf C. Pathologic Diagnosis of Cutaneous Lymphomas. *Dermatol Clin* 2015; 33: 655–651.
16. Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: A comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015; 125: 71–81.
17. Tyler KH, Haverkos BM, Hastings J, et al. The role of an integrated multidisciplinary clinic in the management of patients with cutaneous lymphoma. *Front. Oncol.* 2015; 5(136): 1–5.
18. Alberti-Violetti S, Talpur R, Schlichte M, et al. Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Survival and Response to Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(6): e105–112.
19. Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Hematology* 2015: 529–544.
20. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337–4353.