

# Aktuální trendy v léčbě primárních kožních T-buněčných lymfomů

MUDr. Jiří Ettler<sup>1</sup>, prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA<sup>1</sup>, MUDr. Jindřich Polívka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika 3. LF UK v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

<sup>2</sup>1. interní klinika – hematologie 1. LF UK v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice

Primární kožní lymfomy patří mezi mimouzlinové nehodgkinské lymfomy, které jsou charakterizované přítomností maligních T- nebo B-buněk v kůži. Kožní lymfomy jsou specifickým příkladem mezioborové diagnózy s nutnou spoluprací dermatologů, hematologů, radioonkologů a dermato-hemato-patologů. Primární kožní T-buněčné lymfomy představují přibližně tři čtvrtiny primárních kožních lymfomů. Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom jsou nejčastějším podtypem primárních kožních T-buněčných lymfomů, následované CD30+ lymfoproliferativními nemocemi. Většina kožních T-buněčných lymfomů je zachycena v časných stádiích s indolentním průběhem nemoci a výbornou prognózou. Případy s agresivním růstem a nutností kombinované systémové a zevní léčby však nejsou výjimkou. Přehledový článek stručně shrnuje používané terapeutické metody u primárních kožních T-buněčných lymfomů s důrazem na léčebné možnosti dostupné v České republice.

**Klíčová slova:** primární kožní lymfomy, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom.

## Current therapeutical options in primary cutaneous T-cell lymphomas

Primary cutaneous lymphomas are a rare type of extranodal non-hodgkin lymphomas where malignant T-cell or B-cell infiltrate the skin. Primary cutaneous T-cell lymphomas account for approximately three quarters of primary cutaneous lymphomas. Most patients with primary cutaneous T-cell lymphoma are diagnosed in the early stage of the disease with generally indolent clinical course. However, cases with aggressive course and unfavourable prognosis are not rare. This review briefly summarizes current therapeutical methods and emphasizes the options available in the Czech Republic for management of primary cutaneous T-cell lymphomas.

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

## Úvod, epidemiologie, klasifikace, etiologie

Primární kožní lymfomy (PCL, primary cutaneous lymphomas) představují různorodou skupinu mimouzlinových nehodgkinských lymfomů, které jsou charakterizované přítomností maligních B- nebo T-buněk v kůži. PCL z definice v době diagnózy postihují pouze kůži, v této době není prokazatelné mimokožní postižení (1). Jedná se o vzácná onemocnění s roční incidencí 7,2 případů na 1 milion obyvatel v ČR v letech 2005–2014 (zdroj Národní onkologický registr). PCL postihují

1,5–2krát častěji muže. Současná revidovaná klasifikace WHO (World Health Organization, Světová zdravotnická organizace) z roku 2016 vychází z klasifikace WHO/EORTC 2005 (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a rozděluje PCL na primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) a primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphomas) (Tab. 1) (2, 3). Ve výskytu převažují CTCL nad CBCL (3 : 1). Nejčastějším podtypem PCL je mycosis fungoides (MF) s relativním zastoupením 35–40 %, tomu odpovídá přibližně

60 % CTCL. Druhou nejčastější skupinou CTCL jsou primární kožní CD30 pozitivní lymfoproliferativní choroby (CD30+ LPD, CD30+ lymphoproliferative disorders). Sézaryho syndrom (SS) je leukemická forma primárního kožního lymfomu. V současné době není etiologie PCL známá.

## Projevy, průběh, diagnostika, staging, prognóza CTCL

Klinické projevy CTCL jsou velmi různorodé, závislé na podtypu a pokročilosti onemocnění. Mezi typické kožní projevy mycosis

**Tab. 1.** Klasifikace primárních kožních lymfomů dle WHO z roku 2016 (2, 3). DSS, přežití specifické k nemoci (disease specific survival)

WHO KLASIFIKACE 2016	VÝSKYT (%)	5LETÉ PŘEŽITÍ (DSS, %)
<b>Primární kožní T-buněčné a NK-buněčné lymfomy</b>		
Mycosis fungoides	39	89
<i>Mycosis fungoides varianty a podtypy</i>		
■ Folikulotropní mycosis fungoides	5	79
■ Pagetoidní retikulóza	< 1	100
■ Granulomatózní ochablá kůže	< 1	100
Sézaryho syndrom	2	30
T-buněčná leukemie/lymfom dospělých	< 1	chybí data
<i>Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění</i>		
■ Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	10	95
■ Lymfomatoidní papulóza	15	100
T-buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy	1	87
Extranodální NK/T-buněčný lymfom, nosní typ	< 1	nedosaženo
<i>Primární kožní T-buněčné lymfomy, vzácné podtypy</i>		
■ Primární kožní γδ T-buněčný lymfom	< 1	nedosaženo
■ Primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom (provizorní)	< 1	12
■ Primární kožní lymfom s CD4+ malými/středně velkými pleomorfními T buňkami (provizorní)	3	100
■ Primární kožní CD8+ T-buněčný lymfom aker (provizorní)	< 1	100
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, neurčený	2	15
<b>Primární kožní B-buněčné lymfomy</b>		
Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny <sup>a)</sup>	7	99
Primární kožní lymfom folikulárního centra	12	95
Primární kožní difúzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, končetinový typ	4	52

<sup>a)</sup>Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny je zahrnut do široké kategorie extranodálních lymfomů marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT lymfomy, mucosa-associated lymphoid tissue)

fungoides patří erytematózní jemně se olupující pruriginózní numulární až geografické makuly klinicky mnohdy připomínající torpidní ekzémy či tineu (Obr. 1), v pokročilejších stádiích dochází ke vzniku infiltrovaných ložisek (plaků) (Obr. 2), tumorů či erytrodermie. Sézaryho syndrom je klinicky charakterizován silně svědivou erytrodermií, masivní deskvamací s hyperkeratózou dlaní a plosek, atrofií a dystrofií adnex, erozemi a periferní lymfadenopatií (Obr. 3). Diagnostika a klasifikace CTCL je založena na zhodnocení klinických, histopatologických, imunopatologických a případně molekulárně biologických vyšetření. Stanovení klinického stadia MF a SS, i když se jedná o odlišná onemocnění (4), se řídí pravidly TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 (Tab. 2, Tab. 3; ISCL, International Society for Cutaneous Lymphomas) (5, 6). Za časná stadia jsou považována klinická stadia IA až IIA, za pozdní stadia IIB až IVB. Prakticky to znamená, že časné stadium nemá na kůži tumory či erytrodermii, současně nejsou postižené lymfatické uzliny, není přítomno orgánové postižení a v periferní krvi nejsou přítomné cirkulující atypické Sézaryho buňky (stanovené průtokovou cytometrií). SS v TNMB kla-

sifikaci odpovídá klinickému stadiu IVA – IVB (tj. T4, N0-3, M0-1, B2) (Tab. 2, Tab. 3). Průběh mycosis fungoides je v časných stádiích onemocnění indolentní a prognóza velmi dobrá, s pokročilostí klinického stadia se významně zhoršuje (Tab. 3). Prognóza SS je nepříznivá (Tab. 1). Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní choroby tvoří skupina indolentních lymfomů s tendencí k tvorbě nodulů (lymfomatoidní papulóza, typ A-F) a ulcerujících tumorů (primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom). Ke stanovení klinického stadia u CD30+ LPD se používá klasifikace TNM ISCL/EORTC 2007 pro PCL jiné než MF/SS s odlišnou definicí (7). Prognóza těchto onemocnění je velmi dobrá.

## Terapie CTCL

CTCL jsou v současné době nevyléčitelné. Správně stanovená diagnóza a správně vedená léčba může pacientovi zajistit dobrou kvalitu života a prodloužit jeho život. Léčba MF se řídí klinickým stadiem a rizikovými faktory (např. folikulotropní varianta MF, velkobuněčná transformace MF). Hlavními cíli léčby jsou úleva od symptomů, redukce nádorového objemu a oddálení progresu onemocnění.

V časných stádiích je metodou volby léčba cílená na kůži (SDT, skin directed therapy) se snahou o dosažení udržitelné dlouhotrvající odpovědi (kompletní nebo částečná remise), o účinnou redukci symptomů a zlepšení kvality života. U refrakterních případů časných stádií MF a v pokročilých stádiích MF je indikována systémová léčba spolu s SDT. Intenzivní systémová léčba polychemoterapií v časných stádiích (včetně refrakterních případů) i v pokročilých stádiích vystavuje pacienty riziku závažných nežádoucích účinků a nejen, že nezlepšuje prognózu nemocných, ale naopak zkracuje interval do progresu onemocnění a významně zkracuje celkové přežití (8).

CTCL patří mezi vzácná onemocnění. Pro omezený počet srovnávacích prospektivních studií jsou dosud publikované léčebné postupy pouze doporučením panelu expertů. Pro každý podtyp CTCL je v současné době stanoven nejlepší léčebný postup. Volba konkrétního plánu péče pacienta však významně zohledňuje zkušenosti, zvyklosti a možnosti pracoviště. V tomto kontextu je zjevné, že péče o pacienty s CTCL, zejména v pokročilých stádiích, by měla být vedena v multidisciplinárních specializovaných centrech.

**Obr. 1.** Mycosis fungoides – makulózní projevy (T1a)**Obr. 2.** Mycosis fungoides – infiltrovaná ložiska (T1b)**Obr. 3.** Sézaryho syndrom – erythrodermie s intenzivní deskvamací (T4)**Tab. 2.** TNMB klasifikace pro MF/SS (5). Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem a prokázanou klonalitou T-lymfocytárních receptorů, TCR (T-cell receptor). TNMB, tumor node metastasis blood (primární nádor, lymfatická uzlina, vzdálená metastáza, krev)

T1	Makuly, papuly a/nebo ložiska (plaky) na < 10% povrchu těla (T1a – jen makuly, T1b – plaky +/- makuly)
T2	Makuly, papuly a/nebo ložiska (plaky) na ≥ 10% povrchu těla (T2a – jen makuly, T2b – plaky +/- makuly)
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Erythrodermie (postižení ≥ 80% povrchu těla)
N0	Klinicky nepřítomné abnormální periferní lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nepostiženy MF/SS, Dutch grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, infiltrovány MF/SS, Dutch grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny, infiltrovány MF/SS, Dutch grade 3–4
NX	Klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky tvoří ≤ 5% cirkulujících lymfocytů
B1	Atypické Sézaryho buňky tvoří > 5% cirkulujících lymfocytů ale méně než B2
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1 000/μl

**Tab. 3.** Klinická stadia s mediánem celkového přežití (OS) (6)

Klinické stadium	T	N	M	B	Medián OS, roky
IA	T1	N0	M0	B0-1	35,5
IB	T2	N0	M0	B0-1	21,5
IIA	T1-2	N1-2,X	M0	B0-1	15,8
IIB	T3	N0-2,X	M0	B0-1	4,7
IIIA	T4	N0-2,X	M0	B0	4,7
IIIB	T4	N0-2,X	M0	B1	3,4
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2	3,8
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2	2,1
IVB	T1-4	N0-3,X	M1	B0-2	1,4

### Léčba časných stadií mycosis fungoides (IA–IIA)

U pacientů s MF bez rizikových faktorů je v případě nesymptomatického mono- či oligolezionálního postižení adekvátním přístupem **sledování** s pravidelnou dispenzarizací a v případě progresu kožního nálezu či zhoršení symptomů (především svědění, bolest, porucha spánku) zahájení SDT (9).

**Zevní kortikosteroidní léčba** je v klinické praxi nejčastější léčebnou volbou u postižení menších ploch. U neinfiltrovaných projevů se dosahuje léčebné odpovědi u 80–90% pacientů (10). Obvykle je nutné zvolit silné až velmi silné kortikoidy s intermitentní aplikací k vyhnutí se dlouhodobým nežádoucím účinkům kožním (atrofie) či v případě rozsáhlých projevů potenciálně i systémovým (sekundární Cushingův syndrom).

**Fototerapie** představuje jednoduchou a účinnou metodu léčby, přičemž současným trendem je preference NB-UVB 311 nm (narrow band ultraviolet B, úzkospektré ultrafialové záření B) před PUVA fotochemoterapií (psoralen + ultrafialové záření A). Důvodem je zejména

vyšší dlouhodobé riziko kancerogeneze, kožní a okulární fotosenzitivita a nesnášenlivost Oxoralenu u PUVA terapie při srovnatelném účinku s UVB. To platí zejména pro neinfiltrované projevy, kde se neuplatní výhoda hlubší penetrace UVA záření. PUVA fotochemoterapie by měla být rezervována k léčbě rozsáhlých infiltrovaných ložisek (9). Logistickou komplikací je kromě nedostupnosti tablet Oxoralenu na českém trhu i nutnost pravidelného docházení pacienta do nemocničního zařízení vybaveného fototerapeutickou jednotkou. Dosažení kompletní remise po fototerapii (UVB a PUVA) se popisuje v rozmezí 54–91% (10).

Mycosis fungoides je radiosenzitivní onemocnění a metody **radioterapie** dosahují obecně výborných výsledků. Standardem u časných stadií je lokální povrchová radioterapie 8 Gy ve 2 frakcích nebo nízkodávkové celotělové ozáření elektronovým svazkem (TSEI, total skin electron beam irradiation), dvoutýdenní režim 12 Gy v 8 frakcích. U pokročilých stadií MF je TSEI indikované v 5týdenním režimu 30 Gy ve 20 frakcích (9). Novější studie ukazují srovnatelné léčebné výsledky



s příznivějším bezpečnostním profilem i při nízkodávkových režimech (12 Gy), kde léčebná odpověď je pozorována u 88 % pacientů (11). Výhodou nízkodávkované radioterapie elektronovým svazkem jsou otevřenější možnosti opakování radioterapie při recidivách. Mezi nežádoucí efekty léčby patří zejména akutní radiační dermatitida – alopecie a anhidróza (v nižších dávkách reverzibilní), xeróza s deskvamací, erytém, puchýře až ulcerace. U pacientů s rozsáhlými infiltrovanými silně pruriginózními ložisky je TSEI metodou volby. Radioterapie může být kombinovaná s adjuvantní lokální či systémovou léčbou (interferon alfa, retinoidy, PUVA, extrakorporální fototerapie), ale důkazy pro zlepšení či udržení léčebné odpovědi kombinovanou terapií nejsou přesvědčivé (12, 13). TSEI může být indikované také s paliativní intencí (např. snížení tumorového objemu, léčba maligních kožních ulcerací, snížení intenzity pruritu) v režimu 8 Gy ve 2 frakcích. Radioterapie (preferenčně lokální ozáření elektrony) zajišťují pracoviště radiační onkologie. TSEI je dostupná např. na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice.

V off-label režimu lze aplikovat i **fotodynamickou terapii** s methylaminolevulovou kyselinou (PDT, photodynamic therapy) či **imiquimodem**. Užití je v individuálních případech možné při torpidním mono- či oligolesionálním postižení (14, 15). Limitací je absence standardizovaného léčebného protokolu a horší snášenlivost (bolest u PDT či dlouhotrvající iritace v průběhu léčby imiquimodem).

**Zevní karmustin (BCNU)**, alkylační cytostatikum dostupné v ČR jako magistraliter přípravek v 0,2% roztoku či 0,01% masti, je vhodný k léčbě nerozsáhlých torpidních ložisek. Léčebné výsledky jsou velmi dobré s odpovědí na léčbu u 84–98 % pacientů. Vzhledem k omezené dostupnosti a znalosti aplikace je zřídka používán (16).

Mezi zevní terapeutické metody, které nejsou v ČR dostupné, patří **mechlorethamin** (dušíkatý yperit, léčivý přípravek Ledaga schválený Evropskou lékovou agenturou (EMA, European medicines agency) v 2017) a **bexaroten gel** (retinoid 3. generace, viz níže). Bexaroten v gelu v 1% koncentraci vedl k léčebné odpovědi u 44–63 % pacientů (9). Ostatní zevní retinoidy, které jsou dostupné v ČR (tretinoin, adapalen), dosahují horších výsledků.

U pacientů se symptomatickými refrakterními ložisky, která nereagují na výše uvedené metody zevní léčby, je indikovaná systémová léčba. V 1. linii jsou volbou modifikátory imunitní odpovědi (interferon- $\alpha$ , bexaroten, extrakorporální fototerapie), a to buď samostatně nebo v kombinaci s SDT (fototerapie, lokální kortikosteroidy či radioterapie) nebo jako součást kombinované léčby (např. interferon- $\alpha$  s methotrexátem) (9).

V celém průběhu MF od časných do pokročilých stadií a zejména u erytrodermických forem je onemocnění provázáno svěděním, suchostí kůže s deskvamací, erozemi a ragádami a rizikem infekce. **Podpůrná léčba** spočívá zejména v důsledné aplikaci emoliencií ideálně s antiseptiky (chlorhexidin, hexamidin aj.) či zevními antibiotiky (klindamycin, mupirocin aj.). Pruritus může reagovat na H1-antihistaminika, event. při refrakterním intenzivním pruritu lze vyzkoušet gabapentin, některá antidepresiva (mirtazapin), v krajním případě na přechodnou dobu i prednison. U významně imunokompromitovaných pacientů s vysokým rizikem infekčních komplikací je vhodné indikovat antimikrobiální profylaxi antistafylokokovými antibiotiky, případně antiviroty a antimykotiky. Pacientům by měla být během života s onemocněním dostupná také psychologická podpora či intervence.

### Léčba pokročilých stadií mycosis fungoides (IIB–IV) a Sézaryho syndromu

Žádná konkrétní systémová léčba pro pokročilá stadia CTCL dosud neprokázala svoji terapeutickou nadřazenost nad ostatními metodami. Při volbě léčebného postupu je vhodné řídit se několika zásadami. Hlavní zásadou, která o to více platí pro časná stadia, je *primum non nocere*. Obecně platí, že léky jsou preferenčně voleny v monoterapii nebo v kombinaci s SDT. U lymfomů, které nejsou rapidně progredující a agresivní, je zásadní volit takovou léčbu, která v co největší míře šetří imunitní systém i za cenu pomalejšího nástupu účinku. Iniciálně jsou tedy preferovány modifikátory imunitní odpovědi, tj. interferon- $\alpha$ , retinoidy, extrakorporální fototerapie. U pacientů s rizikem progresu je na místě chemoterapie s preferencí tabletové nízkodávkové léčby (methotrexát) před intravenózní léčbou (gemcitabin, lipozomální doxorubicin)

a nakonec před polychemoterapií (CHOP, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). Zvláštní postavení v léčbě může v budoucnu získat brentuximab vedotin.

**Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ , IntronA)** patří mezi cytokiny regulující vrozenou a adaptivní imunitu, který má kromě protivirových účinků i výrazné účinky antiproliferační, protinádorové a imunostimulační. Obvykle se podává v dávkách 3–9 MIU (milionů mezinárodních jednotek) 3x týdně podkožní injekcí. Z hlavních nežádoucích účinků, které jsou závislé na dávce, je nejčastější flu-like syndrom (chřipce podobné příznaky – myalgie, cefalea, třesavka, horečka), dále riziko útlumu kostní dřeně, elevace transamináz, thyroidální dysfunkce a deprese (9). Léčebné odpovědi je dosaženo přibližně u poloviny až tří čtvrtin pacientů (10). Interferon- $\alpha$  je velmi vhodný pro kombinovanou terapii (9, 10).

**Bexaroten** (Targretin) je tzv. retinoid (retinoid 3. generace) s antineoplastickými účinky schválený pouze pro léčbu kožních lymfomů. Podává se perorálně formou tablet, cílová denní dávka je 300 mg/m<sup>2</sup> v závislosti na toleranci. Celkové léčebné odpovědi je dosaženo přibližně u poloviny pacientů (10). Bexaroten způsobuje centrální hypothyreózu a dyslipidemii, které u většiny léčených vyžadují konkomitantní suplementaci hormonů štítné žlázy a podávání hypolipidemik (s respektováním četných lékových interakcí) (17). Stejně jako jiné retinoidy je silně teratogenní. Bexaroten je dle SPC indikován ve 2. linii systémové léčby. Pro pacienty je dostupný v ČR ve 4 dermatologických centrech (Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze, Fakultní nemocnice v Motole v Praze, Fakultní nemocnice Ostrava, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně). Užití dalších systémových retinoidů (off-label **acitretin** a **isotretinoin**) je také možné – v monoterapii či kombinované léčbě (zejména s IFN- $\alpha$ ) (9).

**Methotrexát (MTX, Methotrexate)**, antimetabolit kyseliny listové, je bezpečné a účinné cytostatikum v léčbě MF jak v monoterapii, tak v kombinaci s IFN- $\alpha$  nebo bexarotemem s doporučeným dávkováním 5–25 mg jedenkrát týdně (9). Efekt monoterapie se projevuje relativně rychlým nástupem u 33–58 % pacientů (10). Mezi hlavní vedlejší účinky MTX patří útlum krvevetvorby, dyspepsie, hepatotoxicita, intersticiální pneumonitida.

**Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je imunoterapeutický postup, který ovlivňuje reaktivitu imunitního systému. Užívá se v léčbě onemocnění, na jejichž patogenезi se podílejí T-lymfocyty (např. reakce štěpu proti hostiteli, sklerodermie, rejekce štěpu po orgánových transplantacích, morbus Crohn). ECP má výsadní postavení u erytrodermických stadií IIIA nebo IIIB a u klinických stadií IVA nebo IVB s postižením krve, kde je doporučena jako léčba 1. linie (9). Periferní krev pacienta podstupuje v uzavřeném mimotělním oběhu hemaferézu a separované mononukleární buňky jsou fotomodifikovány přidáním fotosenzitivní látky 8-methoxypsoralenu s následným ozářením UVA paprsky. Poté jsou aplikovány jako autologní transfuze zpět do cirkulace pacienta. Nyní používané uzavřené ozařovací systémy udržují krev izolovanou od zevního prostředí a vzduchu během celé procedury. V současné době není stanoven optimální režim provádění ECP, obvykle doporučovaný protokol je jeden cyklus (tj. ECP ve dvou po sobě jdoucích dnech) každé 2 týdny v prvních 3 měsících, poté jednou měsíčně. Po dosažení maximální léčebné odpovědi následuje postupné ukončování léčby. Léčba ECP by měla trvat nejméně 6 měsíců, v rozmezí 6–12 měsíců by měla být zhodnocena léčebná odpověď (18). V monoterapii nebo v kombinaci (IFN- $\alpha$ , retinoidy, TSEI) je popisována léčebná odpověď u 35–71 % pacientů (10). V České republice je ECP dostupná např. na aferetickém oddělení Ústavu hematologie a krevní transfuze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

**Alemtuzumab** (Campath), anti-CD52 humanizovaná rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka, je účinná primárně u pacientů s erytrodermií a postižením krve (T4, B  $\geq$  1), s celkovou odpovědí u 86–100 % pacientů (10). Hlavním vedlejším účinkem jsou oportunní infekce. Campath je v ČR dostupný pouze ve speciálním léčebném programu (Campath Access Programme).

**Brentuximab vedotin** (BV, Adcetris) je anti-CD30 IgG1 chimérická monoklonální protilátka s navázanou antimikrotubulovou látkou monomethylauristatinem E. BV je schválen v Evropě a USA v léčbě pacientů s relapsem či refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem a relapsem či refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem. Studie fáze 3, ALCANZA, ukázala, že nemocní s CD30+ MF v pokročilém stadiu, kteří byli léčeni

BV, dosahovali statisticky významně vyšších celkových odpovědí (60,9 % vs. 7,8 %), prodloužení intervalu do progresu (15,8 vs. 3,6 měs.), delšího intervalu do další léčby (14,2 vs. 6,1 měs.) a lepší kvality života oproti nemocným léčeným methotrexátem či bexarotenem (19). Hlavním vedlejším účinkem BV je periferní neuropatie. BV je v současné době ve schvalovacím řízení Evropské lékové agentury.

**Cytotoxická mono- či polychemoterapie** je indikována u nemocných s agresivním chováním MF nebo rizikem rychlého relapsu (obvykle po selhání 3. linie léčby) (20). V monoterapii se nejčastěji užívají chlorambucil, gemcitabin a pegylovaný lipozomální doxorubicin (off-label). Dříve zmíněný methotrexát má v daném kontextu výsadní postavení a je často užíván již v prvních liniích léčby. Z polychemoterapeutických režimů je nejběžnější antracyklinový režim CHOP. Cytostatická léčba je ideálně podávána pouze do zvládnutí progresu s přechodem na udržovací terapii (např. modifikátory imunitní odpovědi).

**Alogenní transplantace** je jedinou potenciálně kurativní léčbou u pacientů s pokročilým stadiem MF/SS. Alogenní transplantace by měla být indikována jen u konkrétních pacientů s agresivním průběhem onemocnění po důkladném zvážení potenciálního přínosu a rizik. Při použití nemyeloablativního přípravného režimu s minimální intenzitou se non-relaps mortalita (úmrtnost přímo spojená s transplantací) pohybuje v rozmezí 15–25 % a 3leté přežití je 45–55 % (21). **Autologní transplantace** krvevorných buněk je u MF a SS spojena s relapsem či progresí nemoci ve 100 % případů během prvních 6 měsíců po léčbě.

Mezi léčiva s úspěchem podávaná u MF/SS, která nejsou v ČR dostupná nebo jsou dosud ve fázi klinických studií, patří **inhibitory histondeacetylázy** (např. vorinostat, romidepsin), antimetabolit pralatrexát, imunomodulátor lenalidomid, anti-CCR4 monoklonální protilátka mogamulizumab, inhibitory PD-1 (pembrolizumab) a další. V České republice aktuálně neprobíhá žádná klinická studie pro léčbu CTCL (listopad 2017).

## CD30+ lymfoproliferativní choroby

Skupina CD30 pozitivních lymfoproliferativních chorob si svým relativně četným zastoupením mezi CTCL zaslouhuje samostatný souhrn léčebných metod, které jsou odlišné od metod užívaných pro mycosis fungoides a Sézaryho syndrom.

**Lymfomatoidní papulóza** je chronické, recidivující onemocnění, u kterého nedochází k systémové diseminaci a není příčinou úmrtí pacienta (3). Adekvátní volbou léčby je dispenzarizace, která je velmi důležitá pro zvýšené celoživotní riziko vzniku další hematologické malignity – nejčastěji mycosis fungoides, anaplastického velkobuněčného lymfomu a Hodgkinova lymfomu. V některých studiích byl výskyt sdruženého lymfomu až 52 % (22), obvykle se udává kolem 20 %. V případě nutnosti symptomatické léčby (pruritus, kosmetické důvody) je možné aplikovat potentní zevní kortikosteroidy, podávat nízké dávky methotrexátu (doporučené dávkování 5–10 mg 1× týdně) nebo zkusit fototerapii (PUVA, UVB, UVA1) (23).

**Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom** projevující se solitárními nebo lokalizovanými kožními projevy má excelentní prognózu. Naopak nemocní s multifokálním postižením mají vyšší riziko relapsu a hoší prognózu (5leté přežití 65%) (3). Metodou volby je radioterapie nebo radikální excize (s či bez adjuvantní radioterapie), případně následované terapií nízkodávkovým methotrexátem (podle stanoveného rizika) (23). V případě mnohočetného rozsevu či mimokožního postižení je indikována polychemoterapie jako u systémového anaplastického lymfomu (např. CHOP, CHOEP). Velmi nadějně jsou výsledky anti CD30 monoklonální protilátky brentuximab vedotin (viz výše) s léčebnou odpovědí až v 75 % případů (19).

## Závěr

CTCL nejsou současnými léčebnými možnostmi vyléčitelná. Většina pacientů s CTCL je diagnostikována v časném stadiu a průběh CTCL je obvykle indolentní, případy s rychlou progresí a špatnou prognózou však nejsou výjimkou. Cílem léčby nemocných s CTCL je dobré ovlivnění příznaků a oddálení progresu onemocnění vedoucí k zajištění dlouhého přežívání pacientů v nejlepší možné kvalitě života.

Nemocní s CTCL, stejně jako nemocní s CBCL, profitují z multidisciplinárního diagnosticko-léčebného přístupu, na kterém se podílí dermatolog, hemato-onkolog, radioonkolog a dermato-hemato-patolog. Vzhledem k vzácnému výskytu PCL a sofistikovaným postupům v jejich diagnostice a léčbě by měla být péče o tyto nemocné centralizovaná.

## LITERATURA

1. Primární kožní lymfomy: Současný pohled na vzácná hema-to-onkologická onemocnění. *Interni Med* 2016; 18(5): 236–241.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768–3785.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375–2390.
4. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010; 116(5): 767–771.
5. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, Zackheim H, Duvic M, Estrach T, Lamberg S, Wood G, Dummer R, Ranki A, Burg G, Heald P, Pittelkow M, Bernengo MG, Sterry W, Laroche L, Trautinger F, Whittaker S; 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(6): 1713–1722.
6. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91(1): 151–165.
7. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, Dummer R, Hoppe RT; 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(2): 479–484.
8. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321(26): 1784–1790.
9. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke CD, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, Vákevä L, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R, Knobler R. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 57–74.
10. Rubio-Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Clinical manifestations and pathogenesis of cutaneous lymphomas: current status and future directions. *Br J Haematol* 2017; 176(1): 16–36.
11. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, Bashey S, Sundram U, Li S, Million L, Dabaja B, Gangar P, Duvic M, Kim YH. 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(2): 286–292.
12. Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011; 147(5): 561–567.
13. Wagner AE, Wada D, Bowen G, Gaffney DK. Mycosis fungoides: the addition of concurrent and adjuvant interferon to total skin electron beam therapy. *Br J Dermatol* 2013; 169(3): 715–718.
14. Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Peuvrel L, Knol AC, Allix R, Khammari A, Renaut JJ, Dréno B. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6): 890–897.
15. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2): 275–280.
16. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003; 16(4): 299–302.
17. Fialová P, Vašků V, Adam Z. Naše zkušenosti s léčbou bexarotenem u kožních T-lymfomů. *Dermatol praxi* 2011; 5(4): 187–191.
18. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, Ludvigsson J, Quaglino P, Reinisch W, Scarisbrick J, Schwarz T, Wolf P, Arenberger P, Assaf C, Bagot M, Barr M, Bohbot A, Bruckner-Tuderman L, Dreno B, Enk A, French L, Gniadecki R, Gollnick H, Hertl M, Jantschitsch C, Jung A, Just U, Klemke CD, Lippert U, Luger T, Papadavid E, Pehamberger H, Ranki A, Stadler R, Sterry W, Wolf IH, Worm M, Zic J, Zouboulis CC, Hillen U. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(Suppl 1): 1–37.
19. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, Weichenthal M, Walewski J, Fisher D, Dréno B, Stadler R, Feldman T, Kuzel TM, Wang Y, Palanca-Wessels MC, Zagadailov E, Trepicchio WL, Zhang W, Lin HM, Liu Y, Huebner D, Little M, Whittaker S, Duvic M; 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(10094): 555–566.
20. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, Buelens O, Newland K, Tam C, Dickinson M, Ryan G, Ritchie D, Wood C, Prince HM. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015; 125(1): 71–81.
21. Hosing C, Bassett R, Dabaja B, Talpur R, Alousi A, Ciurea S, Popat U, Qazilbash M, Shpall EJ, Oki Y, Nieto Y, Pinnix C, Fanale M, Maadani F, Donato M, Champlin R, Duvic M. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol* 2015; 26(12): 2490–2495.
22. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(1): 59–67.
23. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Olsen E, Kim YH, Dummer R, Pimpinelli N, Whittaker S, Hodak E, Cerroni L, Berti E, Horwitz S, Prince HM, Guitart J, Estrach T, Sanches JA, Duvic M, Ranki A, Dreno B, Ostheeren-Michaelis S, Knobler R, Wood G, Willemze R. 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(15): 4024–4035.