

# Primární kožní lymfomy v dermatologické praxi

Jiří Ettler<sup>1</sup>, Jindřich Polívka<sup>2</sup>, Petr Arenberger<sup>1</sup>

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

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

Primární kožní lymfomy patří mezi mimouzlinové nehodgkinské lymfomy, které jsou charakterizované přítomností maligních T nebo B lymfocytů v kůži. Většina primárních kožních lymfomů je zachycena v časných stadiích a má indolentní průběh s dobrou prognózou. Případy nemoci s agresivním chováním a nutností kombinované systémové a zevní léčby však nejsou výjimkou. Přehledový článek shrnuje diagnostiku a léčbu nejdůležitějších T- a B-buněčných kožních lymfomů s důrazem na dermatologickou manifestaci a na léčbu cílenou na kůži.

**Klíčová slova:** primární kožní lymfomy, mycosis fungoides, léčba cílená na kůži, bexaroten.

## Primary cutaneous lymphomas in dermatological practice

Primary cutaneous lymphomas are a rare type of extranodal non-Hodgkin lymphomas where malignant T-cells or B-cells infiltrate the skin. Most patients with primary cutaneous lymphomas are diagnosed in the early stage of the disease with usually indolent clinical course. However, cases with aggressive behaviour and unfavourable prognosis are not rare. This review summarizes diagnosis and treatment of the most important subtypes of cutaneous lymphomas with emphasis on dermatological manifestations and skin directed therapy.

**Key words:** primary cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, skin directed therapy, bexarotene.

## Úvod

Primární kožní lymfomy (PCL, primary cutaneous lymphomas) tvoří pestrou skupinu nehodgkinských extranodálních lymfomů tvořených maligními T-lymfocyty a méně častěji B-lymfocyty (1), které z definice v době diagnózy postihují pouze kůži (2). Aktuální revidovaná klasifikace dle WHO (World Health Organization, Světová zdravotnická organizace) z roku 2016 rozděluje PCL na primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) a primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphomas) (1). Většina PCL má indolentní průběh s dobrou prognózou (1), etiologie onemocnění není známa.

Přístup k pacientům s PCL musí vycházet z komplexní meziprofesní spolupráce mezi dermatology, hematology, patologi a radioonkology. V následujícím přehledu uvádíme nejdůleži-

tější aspekty dermatologické péče – v první řadě tedy klinickou diagnostiku nejčastějších variant PCL a léčbu časných stadií, kde kromě zevní léčby je rozebrána i léčba bexarotenem, který v České republice může být podáván pouze v dermatologických centrech. Ostatním metodám systémové léčby, včetně těch, které jsou často podávány i dermatology (methotrexát, interferon alfa), a stagingovému algoritmu u PCL se podrobně věnuje další článek v tomto čísle: Role hematologa v péči o nemocné s kožním lymfomem (3).

## Diagnostika

Klinický obraz CTCL i CBCL je často velmi nespecifický s širokou diferenciální diagnostikou (tab. 1). S ohledem na pozvolný a příznivý průběh většiny PCL může být doba do určení správné diagnózy i desetiletí (4). Pro nejčastější

PCL, mycosis fungoides, je dosaženo definitivní diagnózy v mediánu 3–4 let (4). Někdy jsou na nediagnostikované kožní lymfomy dlouhodobě aplikovány zevní kortikosteroidy, které jsou však zároveň součástí první linie léčby u většiny indolentních kožních lymfomů (5). Nebezpečí opožděné diagnózy spočívá v odkladu adekvátní léčby u agresivních forem PCL nebo dokonce nasazení systémové imunosupresivní léčby (např. cyklosporin A, azathioprin) na domněle zánětlivé kožní onemocnění (např. atopický ekzém).

I přes opakované bioptické vyšetření může být stanovení histologické diagnózy svízelné (6). Z toho důvodu je zásadní zevrubná klinickopatologická korelace s dodáním dostatečně reprezentativních bioptických vzorků do histopatologické laboratoře. Biopsie člunkovitou excizí je preferována před biopsií rotačním průbojníkem;



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Ettler, jirett@seznam.cz  
Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady  
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(3): 111–116  
Článek přijat redakcí: 3. 4. 2018  
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2018

**Tab. 1.** Nejčastější diagnózy v klinické diferenciální diagnostice

<b>Časná stadia mycosis fungoides</b>	tinea, atopický ekzém, kontaktní ekzém, parapsoriáza, psoriáza, lichen planus
<b>Sézaryho syndrom a pokročilá stadia mycosis fungoides</b>	atopický ekzém, pityriasis rubra pilaris, psoriáza, toxoalergický exantém, scabies
<b>CD30+ lymfoproliferativní choroby</b>	reaktivní lymfoidní hyperplázie (pseudolymfom), kožní diseminace systémového ALCL, transformované mycosis fungoides
<b>Primární kožní B-lymfomy</b>	kožní diseminace systémového lymfomu, reaktivní lymfoidní hyperplázie (pseudolymfom)

**Tab. 2.** Diagnostika časných stadií MF (8)

Kritéria	Základní kritérium	Doplňková kritéria
<b>Klinická</b>	Perzistující a/nebo progredující skvrny či tenče infiltrovaná ložiska	1) Neosluněná lokalizace 2) Změny velikosti či tvarů 3) Poikiloderma
<b>Histopatologická</b>	Superficiální lymfoidní infiltrát	1) Epidermotropismus bez spongiózy 2) Lymfoidní atypie
<b>Molekulární</b>		1) Klonální přestavba TCR
<b>Imunopatologická</b>		1) < 50 % CD2+, CD3+ a/nebo CD5+ T-bb 2) < 10 % CD7+ T-bb 3) Epidermální/dermální diskordance CD2, CD3, CD5 nebo CD7

TCR, T-buněčný receptor (T-cell receptor)

v histologické diagnostice PCL platí více než obvykle, že čím více tkáň odebráno k rozboru, tím větší pravděpodobnost zachycení patognomických struktur a procesů umožňujících stanovení přesné diagnózy. Provedení probatorní excize kožních projevů se řídí standardními zásadami biopsie v dermatologii (7), to znamená zejména volbou floridního aktivně rostoucího projevu

před aplikací zevní či systémové terapie v místech nejtlustší infiltrace s co nejmenším množstvím sekundárních změn, jako jsou exkoriace, vředy nebo krusty. V případě vředů je místem biopsie infiltrovaný okraj. Preferována je kůže neexponovaná slunci a při možnosti výběru z projevů se vyhýbáme dolním končetinám, zejména distálními partiemi.

**Tab. 3.** TNMB klasifikace pro MF/SS (28). T: tumor = kůže. Skvrna (makula, patch) je jakákoliv kožní eflorescence bez indurace. Infiltrované ložisko (plak) je jakákoliv kožní eflorescence s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži. Tumor je solidní nebo nodulární ložisko průměru  $\geq 1$  cm s patrnou hlubokou infiltrací kůže a/nebo zjevným vertikálním růstem ( $\geq 5$  mm nad niveau). N: node, uzlina. Klinicky abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná nebo uzlina větší než 1,5 cm. M: viscerální postižení. Musí být biopsicky verifikováno, až na postižení sleziny a jater, které může být zdokumentováno pouze zobrazovacími metodami. B: blood, periferní krev. Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem a prokázanou klonalitou TCR. V případě prokázané klonality TCR lze Sézaryho buňky v hodnocení B0-B2 nahradit jedním z následujících: CD4/CD8  $\geq 10$ , CD4+ CD7- buňky  $\geq 40$  % nebo CD4+ CD26- buňky  $\geq 30$  %

<b>T</b>	<b>T1</b>	Skvrny a/nebo infiltrovaná ložiska na < 10 % tělesného povrchu (T1a pouze skvrny, T1b plak ± skvrny)
	<b>T2</b>	Skvrny a/nebo infiltrovaná ložiska na $\geq 10$ % tělesného povrchu (T2a pouze skvrny, T2b plak ± skvrny)
	<b>T3</b>	Jeden či více tumorů
	<b>T4</b>	Erythrodermie – skvrny a/nebo infiltrovaná ložiska postihující $\geq 80$ % tělesného povrchu
<b>N</b>	<b>N0</b>	Klinicky nepřítomné abnormální periferní lymfatické uzliny
	<b>N1</b>	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nepostiženy MF/SS, Dutch grade 1
	<b>N2</b>	Lymfatické uzliny zvětšeny, infiltrovány MF/SS, Dutch grade 2
	<b>N3</b>	Lymfatické uzliny zvětšeny, infiltrovány MF/SS, Dutch grade 3-4
	<b>NX</b>	Klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
<b>M</b>	<b>M0</b>	Bez orgánového postižení
	<b>M1</b>	Postižení mimokožních orgánů
<b>B</b>	<b>B0</b>	Atypické Sézaryho buňky tvoří $\leq 5$ % cirkulujících lymfocytů
	<b>B1</b>	Atypické Sézaryho buňky tvoří > 5 % cirkulujících lymfocytů ale méně než B2
	<b>B2</b>	Atypické Sézaryho buňky $\geq 1000/\mu\text{l}$

**Mycosis fungoides (MF)** je nejčastější primární kožní lymfom (1), jehož historický název odkazuje na častou podobnost v neinfiltrovaných projevech s kožním plísňovým onemocněním (mycosis) a v pokročilých tumorózních projevech s klobouky hub (fungoides). Manifestace MF na kůži je velmi různorodá a v průběhu onemocnění se dynamicky mění (tab. 2) (8, 9, 10). Postižení má predilekci na kůži chráněnou před sluncem (plavková distribuce). MF nejčastěji začíná tvorbou neinfiltrovaných erytematózních jemně deskvamujících ostře ohraničených figurálních (obrazce tvořících) skvrn (makul, z angličtiny patch), které bývají doprovázeny pruritem. Vzácněji se vyskytují hypopigmentované či poikilodermické (dyspigmentace + atrofie + teleangiektázie) projevy. S postupující infiltrací maligními T-lymfocyty vznikají elevovaná palpovatelná ložiska (plaky) až tumory, které jsou definovány jako tuhé vertikálně rostoucí projevy (min. 5 mm nad niveau či se zřetelnou infiltrací do hloubky dermis) větší než 1 cm v průměru. Generalizované kožní postižení, erythrodermie, je stav s výskytem skvrn a/nebo plaků na 80 % a více kožního povrchu. V hodnocení erythrodermie je důležité sledovat kromě intenzity erytému i míru olupování, edému, indurace a tvorbu ragád (hodnoceno např. škálou 0–4 pro každý jednotlivý klinický faktor) (11). Projevy MF jsou často doprovázeny alopecií a tvorbou erozí a krust při impetiginizaci. Mnohdy přítomná hmatná periferní lymfadenopatie je v časných stádiích reaktivního (dermatopatického) charakteru, v pozdních stádiích může být odrazem uzlinové infiltrace lymfomovými buňkami. Folikulotropní MF, nejčastější z podtypů MF, je charakterizován erytematózními papulami v místech folikulárních ústí, které v důsledku mucinózy vytvářejí bělavé čepy. Folikulotropismus bývá spojen s agresivnějším chováním (12). Dále v průběhu onemocnění MF může dojít k velkobuněčné transformaci, většinou doprovázené expresí CD30, která se klinicky typicky projevuje jako náhle vzniklé noduly a tumory obvykle významně zhoršující prognózu (13).

**Sézaryho syndrom (SS)** je leukemickou variantou CTCL s agresivní progresí do plně vyvinutého klinického obrazu v řádu týdnů až několika měsíců. SS je klinicky charakterizován silně deskvamující erythrodermií, zpočátku často přechodného rázu s relaps-remitentním průběhem, doprovázenou atrofií a dystrofií adnex (alo-

**Tab. 4.** mSWAT (11) – výpočet z procentuálního postižení tělesného povrchu násobeného faktorem jednotlivých kožních projevů (neinfiltrované makuly = 1, infiltrované ložiska = 2, tumory = 4). Při hodnocení erythrodermie s užitím mSWAT se započítávají pouze skvrny a plaky. Pro zefektivnění hodnocení možno užít i volně dostupnou mobilní aplikaci CL-App (Cutaneous Lymphoma Resource Tool App)

Tělesná oblast (% oblasti z celkové BSA)	Skvrny (% BSA)	Plaky (% BSA)	Tumory (% BSA)
Hlava (7)			
Krk (2)			
Trup zepředu (13)			
Paže (8)			
Předloktí (6)			
Ruce (5)			
Trup záda (13)			
Hýždě (5)			
Stehna (19)			
Bérce (14)			
Nohy (7)			
Třísla (1)			
Mezisoučet projevů (% BSA)			
Faktor závažnosti	x 1	x 2	x 4
Mezisoučet			
<b>mSWAT skóre</b>			

pecie, onychodystrofie, hypohidróza), erozemi, hyperkeratózou dlaní a plosků s tvorbou ragád a generalizovanou lymfadenopatií. Pacienti sužuje invalidizující pruritus a v důsledku dramatického narušení kožní bariéry vznikají časté impetiginizace, poruchy termoregulace a celkově rychle se snižující kvalita života s velmi nepříznivou prognózou (1).

Při stagingu a hodnocení rozsahu postižení kůže u MF a SS (tab. 3) je kromě charakteru projevů (makuly, plaky, tumory) rozhodující i rozsah postižení tělesného povrchu (BSA, body surface area). Pro jednoduchý výpočet procentuálního postižení BSA lze považovat dlaň s prsty za 1% BSA (11). Pro přesnější určení kožního postižení a zejména pro hodnocení léčebné odpovědi je vhodná metoda mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) (tab. 4) (11), která ve výpočtu zohledňuje i tloušťku nádorové infiltrace.

Vedle hodnocení rozsahu infiltrací je neméně důležité zaznamenat i event. přítomnost systémových příznaků, B symptomů, které mohou být známkou progresu onemocnění či mimo-kožní diseminace. Patří sem jinak nevysvětlené elevace tělesné teploty nad 38 °C, pokles tělesné hmotnosti o více než 10 % v průběhu 6 mě-

síců a zvýšené pocení (zejména noční poty). Obdobně zásadní je i sledování subjektivních příznaků, z nichž z dermatologického pohledu je nejdůležitější pruritus. Průběžné hodnocení svědění lze efektivně a jednoduše provádět pomocí vizuální analogové škály (0–10) (11). K detekci a sledování přítomnosti dalších subjektivních stesků (např. bolest, afektivní poruchy, nechutenství, únavnost, ztráta výkonnosti a funkčnosti v běžném životě) a kvality života je možno užít různých sofistikovaných dotazníků (např. Skindex-16, Skindex-29) (11).

Skupinu primárních kožních CD30+ lymfoproliferativních chorob tvoří **lymfomatoidní papulóza (LyP)** a **primárně kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)**. LyP je histopatologicky heterogenním onemocněním (6) charakterizovaným recidivujícími výsevy erytematolividních papul a nodulů s tendencí k ulceraci a spontánnímu zhojení. Nejčastější postiženou lokalitou jsou končetiny, nicméně výskyt může být zcela bez predilekce. U onemocnění nedochází k progresi, ale LyP je asociována s celoživotním zvýšeným rizikem dalšího hematologického onemocnění, nejčastěji mycosis fungoides, Hodgkinova lymfomu a kožního či systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu. Celoživotní riziko vzniku asociované malignity se udává mezi 4–25 % (14), v některých sledovaných populacích byl však výskyt malignit pozorován až u 52 % pacientů s LyP (15). PCALCL se projevuje rychlým růstem solitárních a vzácně i mnohočetných tuhých, ulcerujících tumorů, které mnohdy částečně spontánně regredují a výjimečně dojde i ke kompletnímu zhojení. Prognóza je výborná (1), výskyt na dolních končetinách ji však významně zhoršuje (16).

**Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny (PCMZL)** je velmi indolentní B-lymfom s excelentní prognózou (1), který se projevuje tvorbou erytematolividních papul, nodulů a infiltrovaných ložisek s predilekcí na trup a horní končetiny. Projevy jsou obvykle vícečetné. V etiopatogenezi se pravděpodobně u významné části pacientů uplatňuje boreliová infekce (17).

Velmi podobnou klinickou manifestaci jako PCMZL má i **primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)**, který sdílí s PCMZL dobrou prognózu s indolentním chováním (1), byť progresu a systémová diseminace je možná. Na kůži nalézáme obvykle solitární, méně často

oligolesionální, tuhé erytematózní papuly, plaky či noduly s predilekcí na oblast hlavy, krku a trupu. Ložiska na dolních končetinách jsou spojena se zhoršenou prognózou (18).

Agresivním typem CBCL je **primární kožní difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, končetinový typ (PCLBCL)**, při kterém na kůži jedné či obou dolních končetin, zejména na bérkách, vznikají mnohočetné modročervené noduly a tumory. Vznik primárních ložisek mimo dolní končetiny je vzácný, systémová diseminace se závažnou prognózou je častá (1).

## Staging

Po stanovení diagnózy PCL a zhodnocení kožního postižení (tab. 3) by měl pacient podstoupit komplexní hematologický staging k vyloučení primárně mimokožního lymfomu s rozsevem na kůži a ke stanovení klinického stadia a prognostických faktorů (3). Stanovení klinického stadia je nezbytné k vytvoření adekvátního léčebného plánu.

## Léčba, obecné principy

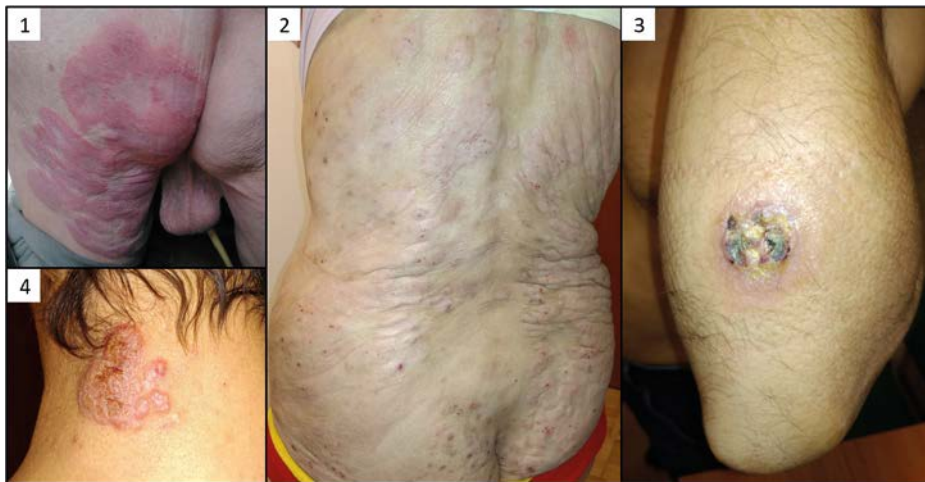
Terapeutický přístup k pacientům s PCL je individuální a je určen konkrétním typem lymfomu, klinickým stadiem, prognostickými faktory (např. folikulotropní varianta MF, velkobuněčná transformace MF), symptomatologií a přáními pacienta, stejně jako zkušenostmi, zvyklostmi a možnostmi pracoviště. Kožní lymfomy jakožto relativně vzácná onemocnění (1) trpí omezeným počtem srovnávacích prospektivních studií a publikované terapeutické postupy jsou pouze doporučením panelu expertů. V tomto kontextu je zjevné, že péče o pacienty s PCL, zejména v pokročilých stadiích, by měla být vedena v multidisciplinárních specializovaných centrech.

## Léčba mycosis fungoides a Sézaryho syndromu

MF a SS jsou v současné době nevyléčitelné a hlavními cíli léčby jsou úleva od symptomů, redukce nádorového objemu a oddálení progresu onemocnění (19). Správně vedená léčba zvyšuje šanci na zajištění dobré kvality života a prodloužení jeho délky. V časných stadiích je metodou volby **léčba cílená na kůži** (SDT, skin directed therapy). Systémová léčba, event. spolu s SDT, je indikována u symptomatických refrakterních případů časných stadií MF a v po-



**Obr. 1.** CTCL. 1) Mycosis fungoides na L hýždí, projevy charakteru splývajících skvrn a plaků (T1b). 2) Mycosis fungoides s rozsáhlým postižením kůže, infiltrovaná ložiska a tumory (T3). 3) Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom, ulcerovaný tumor na L předloktí. 4) Folikulotropní varianta mycosis fungoides, silně infiltrovaný plak s patrnými bělavými čepy (T1b)



**Obr. 2.** CBCL. 1) Primární kožní difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, končetinový typ, mnohočetné lividní tumory na bérce (z archivu MUDr. Jana Huga). 2) Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny, oligolesionální postižení trupu s několika lividními induracemi (šipky) a čerstvou operační ranou po bioptické excizi největšího projevu



kročilých stadiích MF a SS. Agresivní cytotoxická systémová léčba v časných stadiích vystavuje pacienty riziku závažných nežádoucích účinků a nezlepšuje prognózu nemocných (20).

U pacientů s nesymptomatickým mono- či oligolesionálním postižením MF může být adekvátním přístupem pouhé **sledování** s pravidelnou dispenzarizací a v případě progresu lokálního nálezů či zhoršení symptomů (svědění, bolest, porucha spánku) zahájení SDT (5).

Užití silných až velmi silných **zevních kortikosteroidů** je v klinické praxi nejčastějším lékem 1. volby u postižení menších ploch.

U neinfiltrovaných projevů se dosahuje léčebné odpovědi u 80–90 % pacientů (21). Vhodná je intermitentní aplikace k vyhnutí se dlouhodobým kožním a v případě rozsáhlých projevů potenciálně i systémovým nežádoucím účinkům.

**Fototerapie** je účinnou metodou 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 Oxsoalenu u PUVA terapie při

srovnatelném účinku s UVB na neinfiltrované projevy. PUVA fotochemoterapie by měla být rezervována k léčbě infiltrovaných ložisek, kde lze díky hlubšímu průniku UVA do kůže očekávat lepší efekt ve srovnání s UVB (5). V současné době nejsou v ČR dostupné psoralenové tablety (Oxsoalenu) a významnou logistickou komplikací je i nutnost pravidelného docházení pacienta do nemocničního zařízení vybaveného fototerapeutickou jednotkou. Dosažení kompletní remise po fototerapii (UVB a PUVA) se pohybuje v rozmezí 54–91 % (21).

Mycosis fungoides je silně radiosenzitivní a **radioterapie** představuje velmi efektivní a zavedenou léčebnou modalitu. Standardem u časných stadií je cílené ozáření projevů lokální povrchovou radioterapií 8 Gy ve 2 frakcích nebo při rozsáhlejších postižení nízkodávkové celotělové ozáření elektronovým svazkem (TSEI, total skin electron beam irradiation) 12 Gy v 8 frakcích. U pokročilých stadiích MF je TSEI indikované v 5týdenním režimu 30 Gy ve 20 frakcích (5). Novější studie favorizují nízkodávkové režimy (12 Gy), které mají příznivější bezpečnostní profil při srovnatelných léčebných výsledcích s terapeutickou odpovědí pozorovanou u 88 % pacientů (22). Další výhodou nízkodávkované radioterapie elektronovým svazkem jsou otevřenější možnosti retreatmentu 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. TSEI je metodou volby zejména u pacientů s rozsáhlými infiltrovanými silně pruriginózními ložisky. Radioterapie může být kombinovaná s adjuvantní lokální či systémovou léčbou (interferon alfa, retinoidy, PUVA, extrakorporální fotoféza). TSEI může být indikované také s paliativní intencí (např. redukce tumorového objemu, léčba maligních kožních ulcerací, snížení intenzity pruritu).

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 a to i v případě tumorózních projevů (23, 24). Limitací je absence standardizovaného léčebného protokolu a horší snášenlivost (bolest u PDT či dlouhotrvající iritace v průběhu léčby imiquimodem).

**Lokální karmustin (BCNU)**, alkylační cytostatikum dostupné v ČR jako magistraliter přípravek v 0,2% roztoku či 0,01% masti, je možné užít k léčbě nerozsáhlých torpidních projevů. Léčebná odpověď je u 84–98 % pacientů. Vzhledem k časté iritaci a omezené dostupnosti je zřídka používán (25).

Mezi zevní terapeutické metody, které nejsou v ČR dostupné, patří mechlorethamin (du-síkátý yperit) a **bexaroten gel** (retinoid 3. generace). Zevní retinoidy, které jsou v ČR dostupné (tretinoin, adapalen) dosahují horších výsledků.

U pacientů v počátečních stádiích MF se symptomatickými refrakterními ložisky, které nereagují na výše uvedené metody zevní léčby, a u pacientů s pokročilými stadii MF a SS je indikována **systémová léčba**. V 1. linii jsou volbou antineoplastické léky s imunomodulačním efektem (interferon- $\alpha$ , bexaroten, extrakorporální fotoferéza, nízkodávkový methotrexát), a to buď samostatně, v kombinaci s SDT (fototerapie, lokální kortikosteroidy či radioterapie) nebo jako kombinovaná systémová léčba (5). U velmi pokročilých a agresivně progredujících lymfomů jsou indikovány i léky cytotoxické (cytostatická chemoterapie, alemtuzumab aj.) (3, 5). V následujícím textu bude diskutován bexaroten, jehož pozice mezi systémovou léčbou je specifická tím, že je pro pacienty v ČR dostupný pouze 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).

**Bexaroten** (Targretin®) je tzv. retinoid (retinoid 3. generace) s antineoplastickými účinky schválený pouze pro léčbu primárních kožních T-buněčných lymfomů. Podává se perorálně formou tablet, cílová denní dávka je 300 mg/m<sup>2</sup> s eskalací dávky dle tolerance. Celkové léčebné odpovědi je dosaženo přibližně u poloviny pacientů (21). Bexaroten způsobuje centrální hypotyreózu a dyslipidemii, které u většiny léčených vyžadují konkomitantní suplementaci hormony štítné žlázy a podávání hypolipidemik

(s respektováním četných lékových interakcí) (26). Stejně jako jiné retinoidy je silně teratogenní. Bexaroten je dle SPC indikován ve 2. linii systémové léčby. Užití dalších systémových retinoidů (off-label **acitretin a isotretinoin**) je také možné – v monoterapii či kombinované léčbě (nejčastěji s IFN- $\alpha$ ) (5).

V celém průběhu MF od časných do pokročilých stadií a zejména u erytrodermických forem MF a SS je onemocnění provázeno silnou symptomatologií – svědění, suchost kůže s deskvamací, eroze a ragády s 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 CD 30+ lymfoproliferativních chorob

U **lymfomatoidní papulózy** je adekvátní volbou péče dlouhodobá dispenzarizace bez specifické léčby (14). Sledování pacientů je velmi důležité pro již diskutované celoživotní riziko vzniku další hematologické malignity. V případě nutnosti symptomatické léčby (pruritus, kosmetické důvody, ulcerující projevy, impetiginizace) je možné aplikovat potentní zevní kortikosteroidy, podávat nízké dávky methotrexátu (doporučené dávkování 5–10 mg 1× týdně) nebo zkusit fototerapii (PUVA, UVB, UVA1) (14). Podávání MTX snižuje riziko vzniku asociované hematologické malignity (15).

Léčba mono- či oligolesionálního postižení u **primárního kožního anaplastického vel-**

**kobuněčného lymfomu** spočívá v radioterapii nebo radikální excizi (s či bez adjuvantní radio-terapie), případně následované terapií nízkodávkovým methotrexátem (podle stanoveného rizika) (14). V případě mnohočetného rozsevu či mimokožního postižení patří léčba do rukou hematologa (3).

## Léčba primárních kožních B-lymfomů

V terapii PCMZL a PCFCL, tedy kožních B-lymfomů s indolentním průběhem, bez mimokožního postižení se nejčastěji volí radioterapie či kompletní chirurgická excize (27). V případě podezření na boreliovou infekci (viz výše) je indikována ATB léčba (doxycyklin). Při radioterapii **PCMZL** se projevy ozařují dávkami 30–45 Gy s dosažením kompletní remise u 99 % pacientů s následným relapsem u necelé poloviny případů (27). Po kompletní chirurgické excizi následuje relaps u více než 40 % pacientů (27). Dávka radioterapie při léčbě **PCFCL** se pohybuje mezi 20 a 54 Gy s 99% kompletní remisí a rekurencí u třetiny až tří čtvrtin pacientů, přičemž riziko relapsu dobře koreluje s šířkou lemu klinicky zdravé tkáně v ozařovaném poli (27). Po chirurgické excizi je recidiva pozorována přibližně u 40 % pacientů (27).

Léčba pacientů s PCMZL, PCFCL s mimokožním postižením a léčba pacientů s **PCLBCL** spadá do rukou hematologa (3).

## Závěr

Primární kožní lymfomy vyžadují multidisciplinární přístup a spolupráci mezi dermatology, hematology, dermato-hemato-patologií a radioonkologií, přičemž role zúčastněných specialistů se doplňuje a do značné míry i překrývá (3, 6). Role dermatologa je zásadní zejména v primární diagnostice, léčbě cílené na kůži a v indikaci a podávání systémových léků první linie. Pro vzácnost výskytu a nutnost specifického terapeuticko-diagnostického přístupu by měla být péče o pacienty s PCL centralizovaná.

## LITERATURA

1. Ettler J, Mužík J, Polívka J. Epidemiologie primárních kožních lymfomů v České republice podle dat Národního onkologického registru z let 2005–2015. *Onkologie*. 2018; 12(3): 100–104.
2. Polívka J. Primární kožní lymfomy: Současný pohled na vzácná hemato-onkologická onemocnění. *Onkologie*. 2016; 10(2): 66–71.
3. Polívka J, Ettler J. Role hematologa v multidisciplinární péči o nemocné s kožním lymfomem. *Onkologie*. 2018; 12(3):

117–122.

4. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 151–165.
5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syn-  
drome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 57–74.

6. Kamarádová K. Úskalí diagnostiky kožních lymfomů z pohledu patologa. *Onkologie*. 2018; 12(3): 105–110.
7. Frey T. Kožní biopsie. Referátový výběr z dermatovenerologie, 2006; 3: 55–59.
8. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(6): 1053–1063.

9. Cetkovská P. Primární kožní T-lymfomy: mycosis fungoides a Sézaryho syndrom. *Onkologie* 2010; 4(4): 233–236
10. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. Praha: Grada, 2010: 240 s.
11. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary 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(18): 2598–2607.
12. van Santen S, Roach RE, van Doorn R. Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(9): 992–1000.
13. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, et al. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012; 119(7): 1643–1649.
14. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. 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.
15. Wieser I, Oh CW, Talpur R, et al. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(1): 59–67.
16. Woo DK1, Jones CR, Vanoli-Storz MN, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*. 2009; 145(6): 667–74.
17. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(9): 1279–1285.
18. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1581–1587.
19. Ettler J, Arenberger P, Polívka J. Aktuální trendy v léčbě primárních kožních T-buněčných lymfomů. *Dermatol. praxi* 2018; 12(1): 31–35.
20. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, 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.
21. Rubio-Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, et al. Clinical manifestations and pathogenesis of cutaneous lymphomas: current status and future directions. *Br J Haematol* 2017; 176(1): 16–36.
22. Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al. 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.
23. Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. 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.
24. Lewis DJ, Byekova YA, Emge DA, et al. Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28(6): 567–569.
25. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003; 16(4): 299–302.
26. Fialová P, Vašků V, Adam Z. Naše zkušenosti s léčbou bexarotenem u kožních T-lymfomů. *Dermatol praxi* 2011; 5(4): 187–191.
27. 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(5): 1600–1609.
28. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to 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(6): 1713–1722.