

Role hematologa v multidisciplinární péči o nemocné s kožním lymfomem

Jindřich Polívka¹, Jiří Ettler²

¹I. interní klinika – hematologie, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Dermatovenerologická klinika, 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Primární kožní lymfomy představují relativně vzácná hematologická onemocnění. Diagnostika, léčba a sledování nemocných s kožním lymfomem vyžadují multidisciplinární přístup. Cílem článku je představit roli hematologa v multidisciplinární péči u nemocných s kožním lymfomem v České republice. Zaměřuje se na současné doporučené postupy v diagnostice a léčbě primárních kožních lymfomů.

Klíčová slova: hemato-onkologie, dermatologie, kožní lymfomy, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom.

Role of the hematologist in the multidisciplinary care for patients with cutaneous lymphomas

Primary cutaneous lymphomas form a heterogeneous group of rare hematologic malignancies. A multidisciplinary approach is essential for the management of patients with cutaneous lymphoma. The aim is to present the role of the hematologist in the multidisciplinary care for patients with cutaneous lymphomas in the Czech Republic. It focuses on current best practices in the diagnosis and treatment of primary cutaneous lymphomas.

Key words: hematology/oncology, dermatology, cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

Úvod

Primární kožní lymfomy (PCL, primary cutaneous lymphomas) patří mezi relativně vzácná onemocnění. Představují přibližně 3,5 % ne Hodgkinských lymfomů s roční incidencí 7,2 případů na milion obyvatel v ČR. V ČR žije kolem 700 nemocných s PCL (1).

PCL podle definice v době diagnózy postihují pouze kůži, v této době není prokazatelné mimokožní postižení. PCL tvoří skupina extranodálních lymfoproliferativních onemocnění, která jsou charakterizována přítomností klonálních B či T buněk v kůži. Jednotlivé diagnostické entity mají rozdílné histopatologické a biomolekulární rysy, rozdílné projevy a prognózu. Příčina PCL není známa (2, 3).

Stanovení správné diagnózy podtypu PCL vyžaduje zhodnocení klinického obrazu, imuno-histochemického a molekulárně biologického vy-

šetření. V současné době PCL nejsou vyléčitelná. Léčba závisí na podtypu PCL a klinickém stadiu onemocnění s hodnocením prognostických faktorů, věku a výkonnostního stavu nemocného. Péče o nemocné se zaměřuje na úlevu od příznaků a kvalitu života, na zmenšení nádorového objemu a na oddálení progresu onemocnění.

Přístup k nemocným s PCL vyžaduje multidisciplinární přístup, spolupráci dermatologa, hematologa, radio-onkologa. V České republice dosud nejsou definované kompetence, především dermatologa, hemato-onkologa a onkologa, v péči o nemocné s PCL. V článku představujeme roli hematologa v lékařské praxi v České republice v péči o nemocné s nejčastějšími podtypy PCL a současná diagnosticko-léčebná doporučení se zaměřením na systémovou léčbu.

Epidemiologie a klasifikace

Epidemiologii PCL v ČR a v zahraničí se zabývá samostatný článek aktuálního čísla Onkologie.

Současná WHO klasifikace z roku 2016, která byla revidovaná na základě konsenzuální klasifikace WHO/EORTC 2005, rozděluje PCL na primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) a primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphomas), které jsou zastoupeny v poměru 3 : 1. Nejčastějším podtypem PCL je mycosis fungoides (MF) a Sézaryho syndrom (SS), které tvoří více než polovinu všech PCL. CD30-pozitivní lymfoproliferativní nemoci (CD30+ LPD) představují druhý nejčastější podtyp CTCL. Nejčastějším podtypem CBCL je primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFLC) (2, 3, 4, 5).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jindřich Polívka, jindrich.polivka@vfn.cz
I. interní klinika – hematologie, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(3): 117–122
Článek přijat redakcí: 9. 4. 2018
Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2018

Etiologie a patogeneze

Etiologie primárních kožních lymfomů není známa. Virové infekce (EBV, HHV8, HIV, HCV, HTLV-1) a bakteriální infekce (*Borrelia burgdorferi*) jsou pokládány za predisponující faktory u konkrétních podtypů PCL. Jako tzv. „iatrogenní lymfoproliferativní onemocnění“ je známa diagnostická entita B-buněčné kožní lymfoproliferativní onemocnění související s methotrexátem (6).

V patogenezi CTCL hrají roli poruchy signálních drah PI3K/Akt/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin), Notch, JAK/STAT, NF-κB (nuclear factor-κB, NFAT (calcineurin/nuclear factor of activated T) a MAPK (mitogen-activated protein kinase). Změny v oblasti 1p36 a chromozomální abnormality, které vedou ke změnám genů BCL-2 a BCL-6, se patogeneticky uplatňují u PCFCL. U primárního kožního velkobuněčného B-buněčného lymfomu – končetinový typ (PCLBCL-LT) jsou přítomné somatické mutace jako u fenotypu difúzního velkobuněčného B-buněčného lymfomu z aktivovaných B-buněk (ABC-DLBCL), jmenovitě u mimouzlinových podtypů primární lymfom centrální nervové soustavy (PCNSL) a primární testikulární lymfom (PTL) (5, 7).

Klinický obraz

Hematolog se ve své praxi setkává se všemi klinickými projevy všech stadií PCL. Znalost projevů u jednotlivých subtypů PCL je bezpodmínečná ke stanovení správné diagnózy. Bez správného hodnocení kožních lézí není možné poskytnout relevantní klinické informace patologovi, správně interpretovat závěr imunohistochemického vyšetření, který se pro stanovení diagnózy často odkazuje na současné zhodnocení patologického a klinického nálezu. Předpokladem lege artis diagnosticko-léčebného postupu u nemocných s PCL je správné hodnocení nálezů v průběhu léčby a sledování.

Klinické projevy PCL jsou variabilní, závislé na podtypu a pokročilosti onemocnění. Pro konkrétní podtypy PCL jsou charakteristické kožní léze a predilekční lokalita postižení. Kožní T-buněčné lymfomy se projevují jako solitární nebo mnohočetné erytematózní či lividní skvrny (patch), infiltrovaná ložiska (plaque), tumory nebo jako svědící erythrodermie. Kožní B-buněčné lymfomy se naproti tomu manifestují více uni-

formně jako erytematózní až lividní infiltrovaná ložiska, nodulární, papulózní anebo tumorózní kožní léze. Ulcerace jsou u kožních B-buněčných lymfomů vzácné oproti jejich výskytu u kožních T-buněčných lymfomů (8).

Diagnostika

Stanovení diagnózy PCL stojí na komplexním hodnocení klinického nálezu, imunohistochemického vyšetření a biomolekulárního vyšetření. První nespecifické projevy indolentního typu PCL, s charakteristickým velmi pomalým růstem nenutí nemocného k návštěvě lékaře. Takový nález nemusí vést lékaře první linie k podezření na PCL. Na druhé straně, PCL agresivního chování, s rychlým růstem se diagnostikuje snadněji, pokud je lékařem v diferenciální diagnóze zvažován, jako např. primární kožní anaplastický lymfom (PCALCL) nebo PCLBCL-LT.

Diagnóza MF bývá obvykle stanovena se zpožděním několika let až desetiletí za prvními projevy. Do hematologické praxe přichází nemocný odeslaný dermatologem se stanovenou diagnózou MF nebo pro diagnostické rozpaky. Vedle kožních změn může být dalším důvodem suspektní nález mimokožního postižení, např. zobrazovacím vyšetřením zjištěná lymfadenopatie, orgánové postižení, změny krevního obrazu s leukocytózou a lymfocytózou s přítomnými atypickými lymfocyty anebo průtokovou cytometrií detekovaná populace klonálních T buněk.

Nemocný se Sézaryho syndromem, leukemickým podtypem CTCL, přichází do hematologické péče s podezřením na diagnózu na základě typického klinického nálezu silně svědící erythrodermie, lymfadenopatie a změnách v krevním obrazu (leukocytóza s lymfocytózou, Sézaryho buňky v krevním nátěru, detekce Sézaryho buněk v periferní krvi průtokovou cytometrií). Imunohistochemické vyšetření kožní biopsie mívá často nespecifický nález, který může vést k chybné diagnóze a oddálení diagnózy. Nevhodná symptomatická léčba systémovými kortikoidy nebo léčba imunosupresivy (např. při chybně stanovené diagnóze psoriázy léčba cyklosporinem A) má negativní dopad prognózu nemocného (3, 9).

Nemocný s CD30+ LPD bývá odeslán k hematologickému vyšetření pro mutilující generalizované papulonodulární kožní postižení s ulceracemi a impetigem při diagnóze lymfomatoidní

papulóza (LyP) nebo s nedávno stanovenou diagnózou PCALCL po totální excizi solitárního ložiska nebo po punkční biopsii rychle rostoucího kožního tumoru. V obou případech jsou nemocní referováni k převzetí do hematologické péče.

Nemocní s CBCL jsou odesíláni k hematologickému vyšetření obvykle se stanovenou diagnózou kožních B-buněčného lymfoproliferativního onemocnění ke stagingu a stanovení plánu péče. V případě diagnózy agresivního podtypu CBCL, např. PCLBCL-LT, je nutné bezodkladné provedení stagingu a zahájení léčby.

Diferenciální diagnostika

S diferenciální diagnostikou kožních lézí se potýkají v první linii především dermatologové. Diferenciální diagnóza PCL je velmi široká, jak přibližují články aktuálního čísla Onkologie.

Z pohledu hematologa je nutné v diferenciální diagnostice PCL myslet na sekundární kožní postižení při nodálních či extranodálních lymfoproliferativních onemocněních (např. u chronické lymfocytární leukemie, lymfomu z buněk pláště, periferních T-buněčných lymfomů) nebo kožní manifestace jiných hemato-onkologických onemocnění (např. leukemia cutis, myelosarkom, histiocytóza, mastocytóza) (10).

Staging

Stanovení klinického stadia onemocnění spolu s identifikací prognostických faktorů pro konkrétní podtyp PCL je nezbytné pro lege artis postup, rozhodnutí o plánu péče a přiměřené léčbě.

Pro MF je v současnosti platný stagingový TNMB systém ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphoma, Cutaneous Task Force of European Organization for Research and Treatment of Cancer), který rozděluje onemocnění do devíti stadií s prognostickou informací. Stadia IA-IIA jsou označovány jako časná stadia MF a IIB-IVB jako pokročilá stadia (tab. 1, 2) (11). mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool) je doporučen k přesnému hodnocení postižení kůže (12). K dispozici je elektronická aplikace CL-app (Cutaneous Lymphoma Resource Tools), která usnadňuje použití mSWAT v praxi.

Pro PCL jiné než MF/SS se používá ke stanovení stadia odlišná klasifikace TNM ISCL/EORTC

(tab. 3), která však neposkytuje prognostické informace tak jako TNMB systém pro MF/SS, ale umožňuje jednotný popis rozsahu onemocnění (13).

Návrh doporučených stagingových vyšetření u CTCL a CBCL uvádí tab. 4 (5, 14).

Léčba

V současné době PCL nejsou vyléčitelná. Strategie léčby stojí na přesné diagnóze podtypu PCL, předchozí léčbě a stadiu onemocnění se zohledněním prognostických faktorů, věku a výkonnostního stavu nemocného. Péče o nemocné se zaměřuje na úlevu od příznaků a kvalitu života, na zmenšení nádorového objemu a na oddálení progresu onemocnění.

„Primum non nocere“ je základním principem léčby MF. U nemocných s časným stadiem MF je indikované sledování nebo jen léčba cílená na kůži. U refrakterních a pokročilých stadií je vhodná kombinovaná, resp. multimodální léčba, která může přinést lepší kontrolu onemocnění při nižších dávkách léčivých přípravků s nižší toxicitou a lepší snášenlivostí. Polychemoterapie se rezervuje pouze pro léčbu s paliativním cílem u nemocných s imunorezistentním, na monoterapii refrakterním a progresivním onemocněním. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk nemá své místo v léčbě MF. Léčebná doporučení u nemocných s MF podle stadií ukazuje tab. 5 (5, 15, 16).

U nemocných se Sézaryho syndromem je léčbou volby imunitní systém šetřící kombinovaná multimodální imunoterapie extrakorporální fotoferéza s modifikátory imunitní odpovědi (interferon- α , bexaroten). U nemocných, kteří nejsou schopni této léčby, je volbou paliativní léčba, např. chlorambucil s prednisonem podle Winkelmanova protokolu (tab. 6). V péči má zásadní postavení komplexní podpůrná léčba cílená na kůži, antistafylokoková profylaxe, úleva od pruritu, péče o výživu a další (5, 15, 16).

U LyP nebývá léčba cílená na kůži (kortikosteroidy, fototerapie UVB, PUVA) účinná. U nemocných s rozšířeným nebo mutilujících onemocněním vede léčba nízkodávkovaným metotrexátem (5–20 mg/týd.) k regresi kožního nálezu a útlumu výsevu nových lézí. U stadií solitárních nebo lokalizovaných kožních lézí PCALCL je indikovaná chirurgická excize anebo lokální radioterapie, případně konsolidační

Tab. 1. TNMB klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (5, 6)

T1	Skvrny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla T1a (jen skvrny) vs. T1b (plaky +/- skvrny)
T2	Skvrny, papuly a/nebo plaky na \geq 10 % povrchu těla T2a (jen skvrny) vs. T2b (plaky +/- skvrny)
T3	Jeden nebo více tumorů (\geq 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erythrodermie na \geq 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 \leq 5 % cirkulujících lymfocytů
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky \geq 1000/ μ l; velká masa nádoru

Tab. 2. Stážovací systém ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS, 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); upraveno podle (11, 12, 21, 22)

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	80–100	92–98	12
IB		T2	N0	M0	B0, B1	12,1–21,5	58–75	83	38
IIA	Stadium tumorů	T1-2	N1-2, X	M0	B0, B1	10–15,8	45–49	68	33
IIB		T3	N0-2, X	M0	B0, B1	2,9–4,7	20–39	39–42	58
IIIA	Stadium erythrodermie	T4	N0-2, X	M0	B0	3,6–4,7	20–40	39	62
IIIB		T4	N0-2, X	M0	B1				73
IV A1	Stadium uzlinového postižení	T1-4	N0-2	M0	B2	1,1–2,1	5–20	13–20	83
IV A2		T1-4	N3	M0	B0-2				80
IVB	Stadium systémového postižení	T1-4	N0-3, X	M1	B0-2	1,1	0–5	0 (5leté 18)	0 (5leté 82)

Tab. 3. TNM klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (13)

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

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 (13)

Tab. 4. Doporučená vstupní vyšetření ISCL/EORTC u CTCL, CBCL, upraveno podle (5, 14)

Kožní T-buněčné lymfomy	Kožní B-buněčné lymfomy
Anamnéza	
Délka trvání, charakter lézí, rozsah lézí, časový vývoj kožních lézí	
Fyzikální vyšetření	
Procento BSA postižené kůže typem léze: skvrna, infiltrované ložisko (plaque), tumor, erytrodermie, mSWAT u MF/SS Lymfatické uzliny $\geq 1,5$ cm (popis), organomegalie	Kožní léze (popis: počet, lokalizace, typ léze: nodul, papula, infiltrované ložisko, ulcerace) Lymfatické uzliny $\geq 1,5$ cm (popis), organomegalie
Kožní biopsie	
IHC: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 + jeden pan-B znak: CD20 Expresce CD30 u MF, CD30+ LPD Analýza klonální přestavby TCR	IHC: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, kappa/lambda Specificky: cyklin D, s-IgM, s-IgD Analýza klonální přestavby IGH Cytogenetika nebo FISH t(14;18) u PCFCL
Laboratorní vyšetření	
KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy s LDH Analýza klonální přestavby TCR buněk periferní krve FACS periferní krve (u všech CTCL)	KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy s LDH ELFO bílkovin Sérologické vyšetření B. burgdorferi, H. pylori Vyšetření hepatitid (HBV, HCV) Analýza klonální přestavby IGH buněk periferní krve FACS periferní krve (u lymfocytózy, PCLBCL) Biopsie kostní dřeně (u diseminovaného kožního postižení, lymfadenopatie, organomegalie, u PCLBCL)
Zobrazovací vyšetření	
CT celotělové (u diseminovaného onemocnění MF IIB-IVB, ostatní CTCL) PET/CT (CTCL agresivního chování, pokročilá stadia MF/SS) Není vyžadováno u MF IA-IIA, příp. RTG hrudníku, USG břicha a LU	CT celotělové (u všech CBCL) PET/CT je preferován u PCLBCL
Vyšetření lymfatické uzliny	
Exstirpace lymfatické uzliny $\geq 1,5$ cm (patologické, FDG avidující)	

(BSA, body surface area; mSWAT, modified severity weighted assessment tool; IHC imunohistochemie; TCR, T buněčný receptor; IGH, těžký řetězec imunoglobulinu; KO, krevní obraz; LDH, laktátdehydrogenáza; ELFO, elektroforéza bílkovin; FACS, průtoková cytometrie; CT, počítačová tomografie; PET, pozitronová emisní tomografie; USG, ultrazvuk; LU, lymfatické uzliny)

Tab. 5. Léčebná doporučení pro mycosis fungoides; upraveno podle (5, 15, 16)

Stadium MF (TNMB)	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná stadia (IA-IIA; T1-2N1,2XM0B0-1)	Sledování Léčba cílená na kůži: ■ Kortikosteroidy zevní ■ UVB/PUVA ■ Radioterapie lokální ■ Chemoterapie zevní (karmustin) ■ Imiquimod	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: ■ Interferon- α ■ Retinoidy (bexaroten, acitretin) Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát
Pokročilá stadia (IIB-IVB; T3N0-2, XM0-1B0-2)	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: ■ Interferon- α Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil) ECP	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: ■ Bexaroten Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát) Brentuximab vedotin Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Polychemoterapie (CHOP, GDP, DHAP)

(UVB, fototerapie UVB o vlnové délce 311 nm; PUVA, fototerapie UVA s psoralenem; ECP, extrakorporální fototerapie; CHOP, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; GDP, gemcitabin, dexametazon, karboplatina; DHAP, dexametazon, cytosinarabinosid, karboplatina)

léčba nízkodávkovaným metotrexátem. Při relapsu a stadiu multifokálních nebo generalizovaných kožních lézí PCALCL je účinná léčba nízkodávkovaným metotrexátem (10–100 mg

1x týdně), bexarotemem a brentuximab vedotinem (16, 17, 18).

Léčbu u indolentních CBCL (primární kožní lymfom marginální zóny, primární kožní foliku-

locentrický lymfom) vyžadují symptomatická solitární a mnohočetná kožní ložiska, která se projevují pruritem, bolestí a rychlým růstem. Léčebné doporučení pro indolentní CBCL uvádí tab. 7 (16, 19, 20).

Léčba PCLBCL-LT je shodná s léčbou systémového difuzního velkobuněčného B lymfomu, polychemoterapií R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison). Při relapsu je indikována záchranná léčba (R-DHAP, rituximab, dexametazon, cytosinarabinosid, karboplatina; R-GDP, rituximab, gemcitabin, dexametazon, karboplatina; BR, bendamustin, rituximab). Léčba lenalidomidem ve 2. linii přináší velmi dobré výsledky.

Nedílnou součástí péče o pacienty s PCL je specifická podpurná léčba, např. léčba ran a ulcerací, léčba pruritu, impetiga a péče o kůži. V komplexní péči nelze opomíjet také psycho-sociální péči s cílem zajištění dobré kvality života pacienta a jeho blízkých.

Průběh a prognóza

Většina nemocných s MF má časná stadium onemocnění, charakterizované chronickým dlouhodobým průběhem, ale provázené významnými příznaky (např. bolest, svědění, šupinatění kůže) a kosmetickým znetvořením s dopady na kvalitu života. Asi 30 % nemocných s MF a všichni se SS se prezentují jako pokročilé stadium onemocnění. Navíc 25 % nemocných s časným stadiem MF progreduje do pokročilého stadia onemocnění.

Nemocní s časným stadiem MF (stadium TNMB: IA-IIA) mají dlouhý medián přežití 16–35 let (tab. 2). Mezi pozitivní prognostické faktory u těchto nemocných patří věk mladší 60 let, přítomná poikilodermie, hypopigmentace a asociace MF s LyP. Naopak mužské pohlaví, přítomné plaky, folikulotropismus a přítomná lymfadenopatie zhoršují prognózu nemocných s časným stadiem MF (21, 22, 23).

V nedávné době provedená analýza dat u nemocných s pokročilým stadiem MF/SS (stadium TNMB: IIB-IVB) identifikovala čtyři nezávislé negativní prognostické faktory: stadium IV (tj. stadium uzlinového nebo systémového postižení), věk vyšší než 60 let, velkobuněčná transformace onemocnění a zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy. Kombinace těchto faktorů v prognostickém indexu CLIC PI (Cutaneous Lymphoma International Consortium Prognostic Index) rozdělila nemocné do třech rizikových

skupin s možnou identifikací pacientů, u kterých může intenzivnější léčba vést k dosažení lepších výsledků (24).

Sézaryho syndrom je onemocnění s agresivním biologickým chováním s limitovaným mediánem přežití 2–5 let. Systémová léčba kortikoidy, věk nad 60 let, počet Sézaryho buněk nad 10 000/μl, hladina laktátdehydrogenázy jsou rizikové faktory, které zhoršují prognózu nemocných (9, 25).

Prognóza nemocných s CD30+ lymfoproliferativním onemocněním je velmi dobrá. U LyP není shoda, zda se jedná o maligní onemocnění. Onemocnění má chronický průběh se spontánními remisemi a relapsy, které nemají vliv na celkové přežití. LyP je spojeno s 4–25% rizikem vzniku sekundárních kožních nebo nodálních lymfomů (MF, anaplastický velkobuněčný lymfom, Hodgkinův lymfom). U nemocných s LyP je doporučeno doživotní sledování. Nemocní s PCALCL mají velmi dobrou prognózu. Lokoregionální lymfadenopatie nezhoršuje prognózu nemocných s oligolezionálním kožním postižením. Prognózu nemocných s PCALCL zhoršuje rozsáhlé a multifokální onemocnění končetin a mimokožní diseminace (17, 26).

Indolentní CBCL (PCFCL, PCMZL) mají velmi dobrou prognózu, riziko progresu s mimo kožním postižením a relapsu onemocnění je nízké. Mezinárodní prognostický index pro indolentní CBCL (PCFCL a PCMZL) má prediktivní význam pro PFS (čas do progresu), DFS (čas bez známek onemocnění), ne však OS (celkové přežití). Rizikovými faktory jsou elevace laktátdehydrogenázy nad normu, přítomná nodulární kožní léze a přítomné více než dvě kožní léze (27).

PCLBCL-LT patří mezi agresivní CBCL s nepříznivou prognózou. Onemocnění často relabuje a generalizuje do mimokožních oblastí, vč. mozku postižení. Mimokožní postižení, vícečetné postižení a rozsáhlé postižení na končetině zhoršují prognózu (28).

Hodnocení léčby a sledování

U nemocných s MF/SS jsou doporučena kritéria hodnocení léčby a sledování sdružená do globálního skóre, které hodnotí všechny TNMB kategorie (tab. 8) (12). Pro LyP a PCALCL jsou navržena samostatná kritéria hodnocení léčebných odpovědí a sledování (17).

Tab. 6. Léčebná doporučení pro Sézaryho syndrom; upraveno podle (5, 15, 16)

	1. linie léčby	2. linie léčby
Sézary syndrom	ECP Chlorambucil + prednison Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: ■ Interferon-α ■ Retinoidy (bexaroten) ■ Nízkodávkovaný metotrexát	Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie (gemcitabine, středně dávkovaná metotrexát, CHOP, CHOP-like polychemoterapie)

(ECP, extrakorporální fotoeréza; CHOP, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)

Tab. 7. Léčebné doporučení pro indolentní CBCL

Stadium (TNM)	1. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze (T1-T2aN0M0)	Sledování (ne u velkého končetinového tumoru PCFCL) Topické kortikosteroidy Lokální radioterapie Chirurgická excize Interferon alfa intralezionálně Rituximab intralezionálně
Multifokální, generalizované kožní léze (T2b-T3bN0-3M0-1)	Interferon-α Rituximab systémově (monoterapie) Chlorambucil Polychemoterapie (R-COP, R-CHOP, BR)

(PCFCL, primární kožní folikulocentrický lymfom; PCMZL; primární kožní lymfom z marginální zóny, upraveno podle (16, 19, 20); (R-COP, CHOP, rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison; R-CHOP, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison; BR, bendamistín, rituximab)

Tab. 8. Hodnocení léčebné odpovědi a hodnocení nálezů během sledování pacientů s MF/SS; upraveno podle (12)

Odpovědi na kůži (T) u MF/SS		
CR	100% zhojení kožních lézí	
PR	50–99% zhojení kožních lézí (od re/stagingu), bez nových tumorů u nemocných s T1, T2 a T4	
SD	< 25% nárůst a < 50% zhojení kožních lézí (od re/stagingu),	
PD	≥25% nárůst kožní nemoci (od re/stagingu), a nebo nové tumory (T3) u nemocných s T1, T2 a T4	
Relaps	Jakékoliv projevy nemoci v kompletní odpovědi	
Skóre celkové odpovědi u MF/SS		
Celkově	T	N-M-B
CR	CR	Všechny kategorie CR (bez postižení)
PR	CR	Všechny kategorie nedosahují CR a žádná kategorie PD
PR	PR	Žádná kategorie PD; je-li některá kategorie vstupně postižená, nejméně jedna dosahuje CR nebo PR
SD	PR	Žádná kategorie PD; je-li některá kategorie vstupně postižená, žádná nedosahuje CR nebo PR
SD	SD	Dosaženo CR, PR, SD, žádná kategorie PD
PD	PD	PD v jakékoliv kategorii
Relaps	Relaps	Relaps v jakékoliv kategorii

(T; kožní postižení; N, uzlinové postižení; M, viscerální postižení; B, postižení periferní krve; CR, kompletní odpověď; PR, částečná odpověď; SD, stabilní nemoc; PD, progresivní nemoc)

Biologické chování, prognostické faktory a stadium podtypu PCL, příp. probíhající léčba určují frekvenci a rozsah sledování nemocných.

Multidisciplinární přístup

Diagnostika, léčba a sledování nemocných s PCL vyžaduje multidisciplinární přístup s dobrou znalostí a zkušeností všech zúčastněných v dané problematice od klinických projevů přes diagnostiku, staging, prognostické faktory, léčebné možnosti a jejich dostupnost v ČR až po psycho-sociální potřeby nemocných.

Diagnóza kožního lymfomu je v ČR nejčastěji stanovena dermatologem. Spolupráce

klinika s patologem může zajistit časné stanovení diagnózy. Dermatolog, který obvykle zajišťuje léčbu nemocných s časným stadiem CTCL, by měl před stanovením plánu péče provést staging a zhodnotit prognostické faktory. V časných stádiích CTCL může nemocný profitovat ze zapojení radioonkologa do péče při indikaci lokální či celotělové radioterapie. Nemocní s refrakterními projevy nebo pokročilým stadiem CTCL jsou referováni do hematologické péče.

V současné době v České republice je úlohou hematologa hodnocení a interpretace patologických nálezů, které byly zjištěné dermatolo-

gem provedeným stagingem. V případě nedávno stanovené diagnózy PCL hematolog zajišťuje staging a stanovuje plán péče. Hematolog je žádán o zajištění péče u nemocných s PCL s agresivním biologickým chováním, mezi které můžeme zařadit kromě agresivních podtypů PCL také pokročilá stadia CTCL a prognosticky nepříznivé PCL v časném stadiu. Důvodem žádosti o hematologické vyšetření či převzetí do péče bývají opakovaná selhání léčby cílené na kůži anebo selhání imunomodulační léčby vedené dermatologem. Hematolog zajišťuje systémovou cytotoxickou léčbu (mono nebo polychemoterapii).

U prognosticky nepříznivé skupiny nemocných s CTCL je nutná těsná spolupráce s transplantačním centrem k zajištění alogenní transplantace kostní dřeně.

Spolupráce s dermatologem zůstává potřebnou po celou dobu života nemocného s PCL k zajištění podpůrné péče o kůži, léčbu ran a impetiga.

Závěr

PCL patří mezi relativně vzácná onemocnění. V současné době jsou k dispozici aktualizovaná diagnosticko-léčebná doporučení. Péče o nemocné s PCL vyžaduje multidiscipli-

linární přístup. K zajištění komplexní péče je nezbytná spolupráce patologa, dermatologa, hemato-onkologa a radio-onkologa. V ČR není definován „koordinátor péče“. Nejsou určeny role a kompetence jednotlivých lékařských odborností v péči o nemocné s PCL. Ne jinak je tomu s rolí hematologa v multidisciplinární péči. Vytvoření center se sítí multioborové péče může vést k zajištění obecně dostupné a přiměřené péče o nemocné s PCL. Centra pro diagnostiku a léčbu PCL by měla být napojena na bazální a klinický výzkum.

Zpracování tohoto sdělení bylo podpořeno grantem PRVOUK P27/LF1/1.

LITERATURA

- Polivka J, Muzik J. Epidemiology of primary cutaneous lymphomas in the Czech Republic according to data of the Czech National Cancer Registry. předneseno na Cutaneous Lymphomas: Insight & Therapeutic Progress, 13–15 October 2017, London.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390.
- Mitteldorf C, Grabbe S, Stadler R. WHO-Klassifikation und klinisches Spektrum der kutanen Lymphome WHO classification and clinical spectrum of cutaneous lymphomas. *Hautarzt* 2017; 68(9): 682–695.
- Cerroni L. Past, present and future of cutaneous lymphomas. *Semin Diagn Pathol*. 2017; 34(1): 3–14.
- 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.
- Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(5): 687–706.
- Zhao WL. Targeted therapy in T-cell malignancies: dysregulation of the cellular signaling pathways. *Leukemia*. 2010; 24(1): 13–21.
- Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015; 33: 643–654.
- Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T - cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T - cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2009; 48(3): 243–252.
- Magro CM, Crowson AN, Mihm MC. The cutaneous lymphoid proliferations: a comprehensive textbook of lymphocytic infiltrates of the skin. John Wiley & Sons 2016: 568 s.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82–C86). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017; 15(12): 1266–1273.
- 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 syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74.
- Dippel E, Assaf C, Becker JC, et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82–C86). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018; 16(1): 112–122.
- 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.
- Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, et al. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016; 14(8): 767–782.
- Nicolay JP, Wobser M. Cutaneous B-cell lymphomas–pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *J Dtsch Der-*

- matol Ges. 2016; 14(12): 1207–1224.
- Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3): 343.e1-1.
- Scarlsbrick JJ, Kim YH, Whittaker SJ, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol*. 2014; 170(6): 1226–1236.
- Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017; 92(10): 1085–1102.
- Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4730–4739.
- Scarlsbrick J, Prince H, Vermeer M, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2015; 33(32): 3766–3773.
- Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sézary syndrome. *ASH Education Program Book*. 2015; 2015(1): 529–544.
- Woo, DK, 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): 667–674.
- Mian M, Marcheselli L, Luminari S, et al. CLIP: 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.
- Selva RL, Violetti SA, Delfino C, et al. A literature revision in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Indian J Dermatol*. 2017; 62: 146–157.