

Pierwotny chłoniak skóry z limfocytów T u kobiety w ciąży — wyzwanie terapeutyczne

Primary cutaneous T cel lymphoma in a pregnant woman — a therapeutic challenge

Anna Ciesielka¹, Paweł Plata², Katarzyna Kosior³, Adam Reich⁴

¹Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Eksperymentalnej przy Zakładzie i Klinice Dermatologii,
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

²Klinika Onkologii Klinicznej, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

³Kliniczny Zakład Patomorfologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

⁴Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych. W pracy przedstawiono przypadek pierwotnego chłoniaka skórno-lymfocytowego z limfocytów T (CTCL) zdiagnozowanego u 28-letniej kobiety. Opisano go z uwagi na agresywny przebieg schorzenia oraz trudności terapeutyczne związane z leczeniem chłoniaków skóry w okresie ciąży. Pierwotne chłoniaki skórne z limfocytów T należą do rzadko występujących nowotworów, a obecność choroby w trakcie ciąży stanowi dodatkowe wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne i wymaga wielodyscyplinarnej współpracy specjalistów.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 17–22

Słowa kluczowe: chłoniaki skóry, ciąża, leczenie

ABSTRACT

Primary cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders. Here, we have demonstrated a case of the primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in a 28-year-old pregnant woman. The patient is demonstrated because of aggressive clinical course, and therapeutic difficulties of CTCL during pregnancy. CTCL are a group of rarely occurring neoplasms and the presence of CTCL during pregnancy can be an additional diagnostic and therapeutic challenge that needs multidisciplinary healthcare approach.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 17–22

Key words: cutaneous lymphomas, pregnancy, treatment

WPROWADZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych. Zgodnie z definicją, w chwili rozpoznania chłoniaki pierwotnie skórne wykazują rozrost ograniczony wyłącznie do skóry, natomiast nie stwierdza się nacieków nowotworowych w węzłach chłonnych, szpiku kostnym ani narządach wewnętrznych. Około 65% pierwotnych chłoniaków skóry wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL *cutaneous T-cell lymphoma*). Pozostałe to nowotwory z komórek B (CBCL) oraz komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killers*) [1].

Częstość zachorowań na CTCL w skali roku jest szacowana na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 mieszkańców [1]. Najczęściej występującym CTCL jest ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*), natomiast na drugim miejscu pod wzglę-

dem częstości występowania jest pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna CD30+, czyli przypadki *lymphomatoid papulosis* oraz pierwotnego skórno-lymfocytowego z dużych komórek T. Do pozostałych nowotworów z komórek T, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) należą: zespół Sezary'ego (SS, *Sezary syndrome*), chłoniak podskórny z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej, pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna z małych/średnich komórek T CD4+, pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+, pierwotny skórny akralny chłoniak CD8+, pierwotny skórny chłoniak z komórek T γ/δ , pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego oraz pierwotny skórny chłoniak z komórek T — podtyp nieokreślony [2, 3].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel.: +48 605 076 722, e-mail: adi_medicalis@go2.pl

Pierwotne chłoniaki skóry z dojrzałych limfocytów T wywodzą się głównie z komórek T pamięci o fenotypie immunologicznym: CD4+CD45RO+. Mikrośrodowisko i obecność poliklonalnych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych mają znaczenie w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, które prowadzi do ekspansji klonalnych limfocytów T w skórze. Za napływ komórek T do skóry odpowiada antygen CLA (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*), liczne chemokiny i ich receptory — CCR4, CCR10, CCL17, CCL27 oraz cytokiny [1].

Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy pierwotny chłoniak skóry występujący głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. Wyróżnia się trzy stadia zmian skórnych: okres wstępny ze zmianami rumieniowymi, rumieniowozłuszczającymi lub czasem poikilodermicznymi; okres naciekowy, podczas którego zmiany mogą się uogólniać, oraz okres guzowaty, czyli sinoczerwone guzy z tendencją do wrzodzenia. Opisano wiele odmian MF. Przebieg kliniczny klasycznej postaci jest zwykle łagodny i przewlekły, ale rzadko jest możliwe całkowite wyleczenie. *Lymphomatoid papulosis* to przewlekła, nawracająca choroba z występującymi na skórze tułowia bądź kończyn guzami wrzodziejącymi na powierzchni. Zespół Sézary'ego definiuje się jako współwystępowanie trzech objawów: erythrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym jądrze w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej [1].

Ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz większą częstość zachorowań u mężczyzn w 6. dekadzie życia, powiązanie progresji MF z ciążą jest rzadko spotykane, ale jednocześnie ważne z punktu widzenia klinicystów oraz pacjentek planujących lub oczekujących potomstwa [4]. Niesie to za sobą wiele problemów terapeutycznych zarówno natury medycznej, jak i etycznej czy emocjonalnej.

OPIS PRZYPADKU

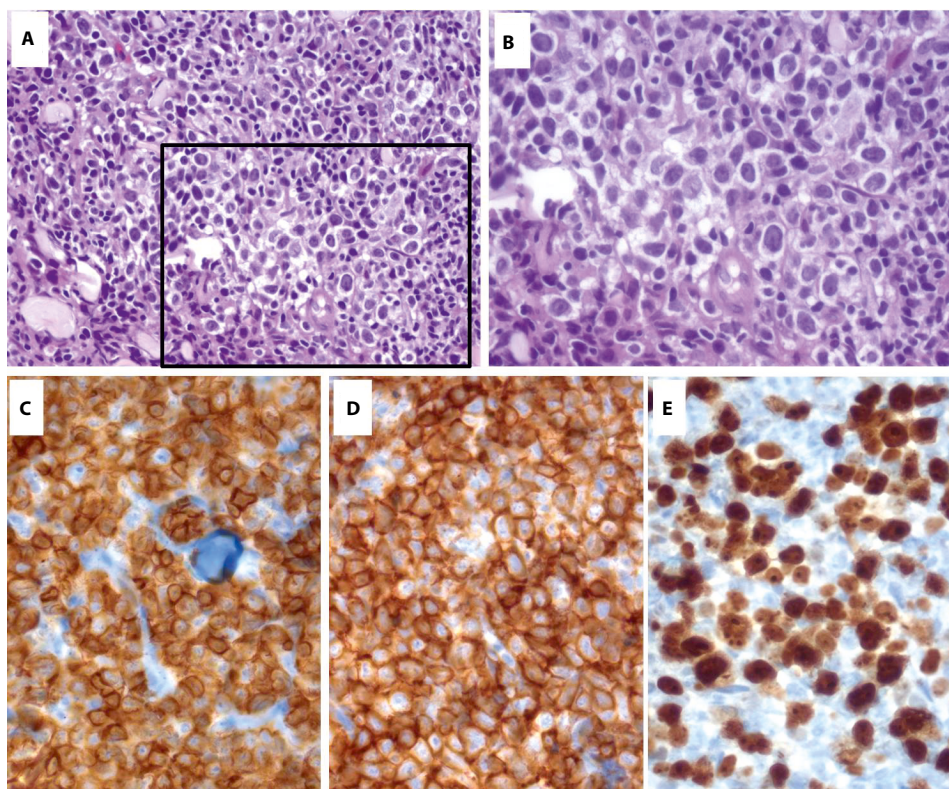
Dwudziestoosmioletnia kobieta, dotychczas nieleczona z powodu chorób przewlekłych, z wstępnie rozpoznaniem pierwotnym chłoniakiem skóry z komórek T (stadium IIB — T3N0M0) zgłosiła się do poradni onkologicznej (ryc. 1). W wywiadzie od kilku lat obserwowano u chorej niecharakterystyczne zmiany skórne i przebarwienia bez towarzyszących dolegliwości, leczone objawowo w warunkach ambulatoryjnych. Od około dwóch lat po lewej stronie klatki piersiowej utrzymywała się zmiana guzkowa niewykazująca tendencji do wzrostu. Od około roku obserwowano nasilenie zmian skórnych o charakterze naciekowym, głównie w okolicy tułowia, kończyn górnych i głowy oraz powiększenie rozmiarów zmiany guzowatej okolicy klatki piersiowej, w związku z czym chora zgłosiła się do poradni chirurgii onkolo-



Rycina 1. Obraz kliniczny zmian skórnych w chwili zgłoszenia się chorej do poradni onkologicznej

gicznej, w której pobrano wycinek z guza w celu weryfikacji histopatologicznej rozpoznania. W badanym materiale histopatologicznym widoczny był naciek ze średnich i dużych limfocytów T o niekształtnych jądrach, tworzących skupienia i naciekających w rozproszeniu oraz „mankiety” z komórek nowotworowych wokół naczyń. W badaniu immunohistochemicznym wykazano fenotyp CD45+, CD3+, CD5+, CD4+, CD8+ w nielicznych komórkach, CK7- (cytokeratyna 7) (ryc. 2). Po otrzymaniu wyniku pacjentka zgłosiła się do poradni onkologicznej (guz osiągnął wymiary 11 × 8 cm), a chora poinformowała wówczas, że jest w 7. tygodniu ciąży, którą zdecydowała się donosić, rezygnując z zaproponowanego leczenia onkologicznego. Po około 3 miesiącach, z uwagi na progresję choroby, pacjentkę przyjęto do Kliniki Onkologii Klinicznej w Rzeszowie.

W badaniu przedmiotowym obserwowano owrzodziały guz klatki piersiowej średnicy około 20 cm. Pacjentka, poinformowana o możliwych powikłaniach, wyraziła zgodę na chemioterapię. Ze względu na duże zaawansowanie oraz szybką progresję choroby pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) zaplanowanego na trzy kursy i przerwę w celu rozwiązania ciąży. Po pierwszym kursie chemioterapii pacjentka była w stanie dobrym, bez dolegliwości, świąd ustąpił, a w badaniu przedmiotowym przed podaniem drugiego kursu chemioterapii stwierdzono zmniejszenie guza w okolicy lewego łuku żebrowego do wielkości około 11 × 3 cm. Po dwóch kursach leczenia rozwiązano ciążę w 31. tygodniu, pacjentka urodziła córkę o masie 2430 g poprzez cesarskie cięcie bez powikłań położniczych. Około dwa tygodnie po porodzie podano III kurs chemioterapii według schematu CHOP z dobrą tolerancją. Po miesiącu widoczna była regresja zmian skórnych, a wielkość guza z owrzodzeniem wynosiła 7 × 4 cm. Pacjentkę zakwalifikowano do IV, V i VI kursu CHOP, a następnie zdecydowano o kontynuacji leczenia



Rycina 2. A. Obraz mikroskopowy biopsji guza: widoczny naciek z atypowych limfocytów (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 40$); **B.** Obszar zaznaczony na zdjęciu A w większym powiększeniu (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 63$); **C.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu CD3; **D.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu CD4; **E.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu Ki67

do 8 cykli. Po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie, ponownie nastąpiła progresja choroby i z tego powodu podano pacjentce 2 kursy chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna). Ze względu na dalszą progresję guzowatych zmian skórnych odstąpiono od kontynuacji chemioterapii według DHAP. Wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego, która nie wykazała nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W badaniu kontrolnym tomografii komputerowej (TK) stwierdzono progresję istniejących zmian, pojawienie się nowych nacieków tkankowych w tkankach miękkich głowy oraz licznych powierzchniowych nacieków w obrębie szyi, klatki piersiowej i tułowia. Pacjentkę zakwalifikowano do kolejnego rzutu leczenia według schematu IVAC (ifosfamid, etopozyd, arabinozyd cytozyny) powikłanego neutropenią IV stopnia z towarzyszącą gorączką neutropeniczną i posocznicą po II kursie leczenia. Wynik badania TK wykazał początkowo regresję zmian skórnych i węzłowych, ale już po 2 miesiącach, ze względu na powiększenie i zaostrenie zmian skórnych, zdecydowano o kontynuacji leczenia i podano III kurs chemioterapii IVAC. Liczne ropiejące guzy i zmiany skórne występowały na całym ciele, nastąpiła znaczna progresja w zakresie wymiarów zmian na skórze głowy, a największy guz w lewym dole pachowym wielkości około 7 cm spowodował

obrzęk lewej kończyny górnej. Chemioterapię przerwano w trakcie IV cyklu IVAC z powodu pogorszenia stanu ogólnego i złej tolerancji leczenia. Około dwa miesiące później pacjentka zmarła.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek jest rzadkim przykładem CTCL u kobiety, u której podczas ciąży nastąpiła szybka progresja choroby. W niedługim czasie po rozwiązaniu ciąży, duże zaawansowanie kliniczne zmian skórnych, zła tolerancja leczenia i pogarszający się stan ogólny w wyniku dalszej szybkiej progresji CTCL doprowadziły do zgonu pacjentki. W piśmiennictwie anglojęzycznym opisano kilka podobnych przypadków, opierających się głównie na korelacji najczęściej występującego pierwotnego chłoniaka skórno-ego MF ze stanem zdrowia kobiet w ciąży, u których został on wcześniej zdiagnozowany.

Fatemi Naeini i wsp. [5] dokonali retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej z lat 2000–2013 6 pacjentek z MF leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu w Isfahan, które były w ciąży w trakcie trwania choroby. Większość z nich była we wczesnych stadiach MF (Ia i Ib). Wszystkie osoby, z wyjątkiem jednej nowo zdiagnozowanej chorej, były w całkowitej remisji przed ciążą. Nawrót choroby

nastąpił u wszystkich pacjentek, głównie w pierwszych dwóch miesiącach po porodzie lub jeszcze w trakcie trwania ciąży. Ziarniniak grzybiasty nie spowodował jednak powikłań położniczych w ciąży ani nie wpłynął negatywnie na jej przebieg, w rezultacie czego pacjentki urodziły zdrowe dzieci [5].

Fatemi Naeini i wsp. [6] opisali także przypadek kliniczny 30-letniej kobiety z MF, który po porodzie uległ transformacji do postaci agresywnej wielkokomórkowej CD30+. Wynik ostatniego badania histopatologicznego pacjentki przed ciążą potwierdził rozpoznanie MF. W badaniu immunohistochemicznym wykazano, że immunofenotyp komórek naciekających to CD2+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD7-, CD30-. Analiza rearanżacji genu *TCR* potwierdziła klonalność nieprawidłowych limfocytów. Spełnione zostały kryteria rozpoznania MF, takie jak obraz kliniczny zmian skórnych, wyniki badania immunohistochemicznego (IHC, *immunohistochemistry*) oraz analizy rearanżacji genu *TCR*. Pacjentce w stadium choroby IIIA zlecono terapię PUVA (*psoralen ultra-violet A*) oraz leczenie interferonem alfa 2B, lecz dwa tygodnie później poinformowała, że jest w ciąży i zrezygnowała z podjęcia leczenia do czasu porodu. Tydzień po porodzie wróciła, by wznowić terapię, jednak ponowna ocena kliniczna zmian skórnych wykazała erytrodermię i nieobserwowaną wcześniej obustronną limfadenopatię węzłów chłonnych pachwinowych. Histologicznie potwierdzono postać agresywną wielkokomórkową CD30+. Wynik badania IHC wykazał, że komórki naciekające miały fenotyp CD2+, CD5+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD7-, ALK1(-), CD30+, z aktywnością mitotyczną Ki67+ > 90%. Bardzo szybka progresja choroby u pacjentki wskazała negatywny wpływ ciąży na przebieg MF [6].

Z analiz 45 pacjentów z progresją MF badanych przez Vergier i wsp. [7] wynika, że mediana czasu od rozpoznania MF do transformacji CD30+ wynosiła 6,5 roku. Diamandidou i wsp. [8] natomiast podczas swoich badań wykazali, że łączne prawdopodobieństwo transformacji u badanych pacjentów osiągnęło 39% w ciągu 12 lat, mediana czasu od postawienia diagnozy MF/SS do transformacji do postaci wielkokomórkowej wynosiła 12 miesięcy (0–128 mies.) oraz u 31% z wszystkich badanych pacjentów w stadium IIB-IV ostatecznie choroba uległa transformacji [8]. U pacjentki w ciąży opisanej przez Fatemi Naeini i wsp. [6] proces transformacji MF w postać wielkokomórkową CD30+ wydaje się bardzo szybki w porównaniu z przedstawionymi wyżej wnioskami z badań pacjentów z transformacją choroby [6].

Öztürk i wsp. [4] opisali zaś pacjentkę w ciąży we wczesnym stadium MF, u której nie stwierdzono różnic w nasileniu oraz częstotliwości występowania zmian chorobowych podczas ciąży ani w okresie poporodowym. Nie wystąpiły też żadne powikłania ciążowe [4]. Amitay-Layish i wsp. [9] również badali wpływ ciąży na wczesne stadia MF

i jednocześnie znaczenie tej choroby dla przebiegu ciąży. Przedstawili łącznie 9 przypadków ciąży u 7 pacjentek z MF we wczesnych stadiach. Nie wykazano jednak istotnych zmian w przebiegu choroby oraz ciąży u wymienionych kobiet ani korelacji między ciążą a progresją MF, w wyniku czego stwierdzono, że prawdopodobnie taka zależność nie występuje [9]. Również Castelo-Branco i wsp. [10] przedstawili przypadek pacjentki w ciąży w stadium IVb MF. W okresie ciąży nie zaobserwowano żadnych powikłań położniczych. W 39. tygodniu ciąży wykonano cesarskie cięcie i urodził się zdrowy chłopiec. Ziarniniak grzybiasty w tym przypadku nie uległ progresji w okresie ciąży ani porodu [10].

Z kolei Echols i wsp. wskazują na możliwe do napotkania problemy terapeutyczne, opisując przypadek pacjentki z MF w trzecim trymestrze ciąży, która nie zareagowała na dostępne, konwencjonalne metody leczenia. Dopiero po zastosowaniu interferonu alfa uzyskano remisję choroby i udało się podtrzymać ciążę [11].

Określenie stopnia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skóry za pomocą klasyfikacji TNMB [klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej (*tumor, nodes, metastases, blood*)], pozostaje najważniejszym czynnikiem rokowniczym w przebiegu MF i SS oraz stanowi podstawę multidyscyplinarnego podejścia do leczenia [12]. Analiza jednoczynnikowa w badaniach pacjentów z MF i SS wykazała, iż zaawansowany stan kliniczny skóry i ogólny stan kliniczny, starszy wiek, płeć męska, zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej oraz transformacja wielkokomórkowa były związane z obniżeniem przeżywalności i zwiększeniem ryzyka progresji choroby [13]. Zmiana w szlakach ekspresji cytokin z Th1 na Th2, a przez to wyraźny spadek liczby i aktywności komórek naturalnej cytotoksyczności w połączeniu ze zmniejszeniem liczby funkcjonujących limfocytów T CD8+ prowadzi do pogorszenia się odporności komórkowej i przeciwnowotworowej gospodarza [14, 15]. Markerami złego rokowania i progresji CTCL mogą być między innymi obwodowa eozynofilia oraz utrata ekspresji STAT4, która jest związana z uzyskaniem fenotypu Th2 przez komórki nowotworowe [16, 17]. U wielu pacjentów choroba nigdy nie przechodzi do wyższego stadium niż okres wstępny, lecz u jednej trzeciej dochodzi do progresji, zmiany skórne ewoluują, co w ostateczności prowadzi do powstania guzów, a nowotworowe komórki T mogą się rozprzestrzeniać we krwi, zajmować węzły chłonne, szpik kostny i narządy wewnętrzne [15].

Utrzymanie ciąży, w trakcie której w organizmie dochodzi do zmian na poziomie wielu układów, jest wyzwaniem dla systemu odpornościowego kobiety. Musi on stanowić barierę dla patogenów, a jednocześnie wykazać tolerancję dla antygenów pochodzenia ojcowskiego obecnych w komórkach płodu. Limfocyty regulatorowe Treg CD4+ odgrywają znaczącą rolę w rozwoju i utrzymaniu niezbędnej

tolerancji immunologicznej [18]. Ich liczba zwiększa się w krążeniu matczynym i doczesnej, gdzie działają supresyjnie w stosunku do limfocytów T CD8+ [19]. W ciąży dochodzi do przesunięcia odpowiedzi immunologicznej z Th1 w kierunku fenotypu limfocytów Th2, między innymi pod wpływem alloantygenu trofoblastu, które indukują syntezę cytokin Th2-zależnych [20]. Cytokiny te stymulują odpowiedź humoralną i hamują odpowiedź komórkową, przez co możliwe jest zachowanie tolerancji organizmu matki na płód, ale równocześnie zmniejsza się ochrona przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym [20].

Wśród nowotworów u kobiet w ciąży chłoniaki zajmują 4 miejsce. Największy odsetek stanowi chłoniak Hodgkina. Wśród chłoniaków nieziarnicznych w ciąży najczęściej rozpoznaje się chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka z komórek T, chłoniaka Burkitta i chłoniaka immunoblastycznego [21].

Diagnostyka chłoniaków w ciąży jest utrudniona ze względu na konieczność wykonania badań oceniających stopień zaawansowania choroby, których przeprowadzenie wiąże się z teratogennym wpływem na płód. W celu określenia zakresu i rozmiaru chłoniaka powinno być stosowane badanie USG jamy brzusznej, natomiast do określenia stopnia zaawansowania poza badaniem przedmiotowym wykorzystuje się również badania laboratoryjne i w szczególnych przypadkach trepanobiopsję szpiku. Zamiast badania TK możliwe jest wykonanie w ciąży bezpieczniejszego badania MRI (*magnetic resonance imaging*) wykonanego bez kontrastu. Niezbędne są badania USG płodu w momencie rozpoznania chłoniaka oraz wdrożenia i monitorowania leczenia [21, 22].

Istnieje wiele czynników, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chłoniaków u kobiet w ciąży, między innymi aspekty medyczny, społeczny, etyczny, religijny i psychologiczny chorej, a także stanowisko lekarza, co stanowi duże wyzwanie terapeutyczne i wymaga multidyscyplinarnego podejścia. Celem postępowania leczniczego jest optymalizacja szans na wyleczenie chorej przy jednoczesnym zapewnieniu możliwości prawidłowego przebiegu ciąży i urodzenia zdrowego dziecka [21, 23]. Wybór leczenia zależy od typu histopatologicznego chłoniaka, obrazu klinicznego, wieku ciąży, zagrożenia dla matki i płodu, możliwości maksymalnej ochrony płodu oraz korzyści dla chorej z zachowaniem jej zdolności rozrodczych w przyszłości. W przypadku chłoniaków nieziarnicznych w ciąży algorytm postępowania dla chłoniaków z dużych komórek B w stopniu zaawansowania I z małą masą nowotworu w przypadkach izolowanych zmian w lokalizacjach nadprzeponowych (szyjnych lub pachowych) zakłada rozważenie napromieniania. Napromienianie ciężarnych pacjentek jest niewskazane do 8.–11. tygodnia ciąży i podejmuje się je tylko w szczególnych przypadkach. Agresywne i objawowe chłoniaki nieziarniczne w I trymestrze wymagają natychmiastowego

wdrożenia leczenia po terapeutycznej aborcji. W II i III trymestrze ciąży postępowanie lecznicze u chorych na chłoniaka nieziarnicznego powinno być indywidualizowane i zależne od typu histopatologicznego chłoniaka, stopnia zaawansowania i występowania objawów ogólnych [21, 24–28]. Stopień, w jakim cytostatyki działają teratogennie na płód, wiąże się głównie z okresem ciąży, ale także dawką leku, drogą jego podania oraz czasem trwania postępowania terapeutycznego. Aby ograniczyć niepożądane skutki działania na płód (m.in. uszkodzenie płodu i wady rozwojowe, niska masa urodzeniowa ciała, pancytopenia u dziecka), zaleca się, żeby chemioterapii nie stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Należy również wziąć pod uwagę zmienioną farmakokinetykę niektórych leków w trakcie ciąży. Chłoniaki o powolnym przebiegu i umiejscowione powyżej przepony wymagają odroczenia leczenia do okresu poporodowego lub można w takich przypadkach rozważyć chemioterapię według programu R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub monoterapię rytuksymabem [21, 29]. Efekty chemioterapii przy zastosowaniu schematów CHOP i innych z użyciem antrakcyklin lub bez ich użycia oraz schematów CHOP w połączeniu z rytuksymabem wymagają dalszych danych klinicznych i indywidualizacji postępowania [21, 30–32].

Podsumowując, nadal niewiele wiadomo na temat dokładnego związku między skórnymi chłoniakami T-komórkowymi a ciążą, a także nie ma jednoznacznego stanowiska co do wpływu ciąży na progresję CTCL [5]. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w takich przypadkach powinno być wielodyscyplinarne i może przysporzyć lekarzowi trudności ze względu na różne aspekty, które trzeba wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Temat budzi wiele kontrowersji i pytań, dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań. Warto jednak zwrócić uwagę na ryzyko progresji choroby, jakie może nieść za sobą ciąża u kobiet z CTCL.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. In: Krzakowski M, Warzocha K. ed. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2013: 948–968.
2. 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, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569), indexed in Pubmed: [26980727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/).
3. Jaffe E, Swerdlow SHCE, Campo E, Pileri, S, Thiele J, Harris N, Stein HT, Wardiman JW. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation, Genewa 2008.
4. Öztürk M, Dede M, Çoksüer H, et al. Mycosis fungoides and pregnancy: a case report. *Kocatepe Med J*. 2012; 13: 43–46.
5. Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Najafian J, et al. Correlation between mycosis fungoides and pregnancy. *Saudi Med J*. 2016; 37(9): 968–972, doi: [10.15537/smj.2016.9.15838](https://doi.org/10.15537/smj.2016.9.15838), indexed in Pubmed: [27570852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570852/).

6. Naeini FF, Najafian J, Nilforoushzadeh M. CD30+ Large Cell Transformation of Mycosis Fungoides During Pregnancy. *Indian J Dermatol.* 2013;58(2): 160, doi: [10.4103/0019-5154.108090](https://doi.org/10.4103/0019-5154.108090), indexed in Pubmed: [23716837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716837/).
7. Vergier B, de Mu, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood.* 2000; 95: 2212–2218.
8. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood.* 1998;92(4): 1150–1159, indexed in Pubmed: [9694702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9694702/).
9. Amitay-Layish I, David M, Kafri B, et al. Early-stage mycosis fungoides, parapsoriasis en plaque, and pregnancy. *Int J Dermatol.* 2007; 46(2): 160–165, doi: [10.1111/j.1365-4632.2006.02963.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02963.x), indexed in Pubmed: [17269968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17269968/).
10. Castelo-Branco C, Torné A, Cararach V, et al. Mycosis fungoides and pregnancy. *Oncol Rep.* 2001; 8(1): 197–199, doi: [10.3892/or.8.1.197](https://doi.org/10.3892/or.8.1.197), indexed in Pubmed: [11115598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115598/).
11. Echols KT, Gilles JM, Diro M. Mycosis fungoides in pregnancy: remission after treatment with f-interferon in a case refractory to conventional therapy: a case report. *J Matern Fetal Med.* 2001; 10(1): 68–70, doi: [10.1080/jmf.10.1.68.70](https://doi.org/10.1080/jmf.10.1.68.70).
12. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92(10): 1085–1102, doi: [10.1002/ajh.24876](https://doi.org/10.1002/ajh.24876), indexed in Pubmed: [28872191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872191/).
13. 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, doi: [10.1200/JCO.2009.27.7665](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665), indexed in Pubmed: [20855822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855822/).
14. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 798–812, doi: [10.1172/JCI24826](https://doi.org/10.1172/JCI24826), indexed in Pubmed: [15841167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841167/).
15. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(3): 269–282, doi: [10.1007/s00281-016-0594-9](https://doi.org/10.1007/s00281-016-0594-9), indexed in Pubmed: [27717961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717961/).
16. Litvinov IV, Cordeiro B, Fredholm S, et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014; 13(18): 2975–2982, doi: [10.4161/15384101.2014.947759](https://doi.org/10.4161/15384101.2014.947759), indexed in Pubmed: [25486484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25486484/).
17. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 2004; 140(9): 1057–1061, doi: [10.1001/archderm.140.9.1057](https://doi.org/10.1001/archderm.140.9.1057), indexed in Pubmed: [15381544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15381544/).
18. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, et al. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014; 162(1 Pt A): 41–48, doi: [10.1016/j.imlet.2014.06.013](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.013), indexed in Pubmed: [24996040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996040/).
19. Kwiatek M, Kwaśniewska A. Rola komórek T regulatorowych w ciąży. *Post Biol Kom.* 2011; 38: 395–406.
20. Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 24(2): 84–87, doi: [10.1016/j.clindermatol.2005.10.022](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.10.022), indexed in Pubmed: [16487878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487878/).
21. Rubach M, Litwiniuk M, et al. Mądry R Cancer in pregnant women. *Oncol Clin Pract.* 2018; 4: 68–85.
22. Sagan D, Semczuk A, Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: favorable outcome for mother and child. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(4): 882–886, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01249.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01249.x), indexed in Pubmed: [20666963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20666963/).
23. Bachanova V, Connors JM, Bachanova V. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013; 8(3): 211–217, doi: [10.1182/asheducation-2008.1.33](https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.33), indexed in Pubmed: [19074052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074052/).
24. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica.* 2007; 92(9): 1230–1237, doi: [10.3324/haematol.11097](https://doi.org/10.3324/haematol.11097), indexed in Pubmed: [17666365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666365/).
25. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(4): 302–312, doi: [10.1016/j.ctrv.2008.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.002), indexed in Pubmed: [18291591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291591/).
26. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(1): 149–160, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.007), indexed in Pubmed: [22119057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119057/).
27. Avivi I, Farbstein D, Brenner B, et al. Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: tackling therapeutic quandaries. *Blood Rev.* 2014; 28(5): 213–220, doi: [10.1016/j.blre.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.06.004), indexed in Pubmed: [25108745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108745/).
28. Vandenbrielle C, Dierickx D, Amant F, et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010; 2(2): 74–87, indexed in Pubmed: [25302102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25302102/).
29. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer.* 2012; 131: 2678–2683.
30. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2): 110–121, doi: [10.1016/j.ctrv.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.11.004), indexed in Pubmed: [20018452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018452/).
31. Evens A, Lishner M, Avivi I, et al. Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Textbook of Cancer in Pregnancy.* 2017: 111–118.
32. Froesch P, Belisario-Filho V, Zucca E. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas during pregnancy. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178: 111–121, doi: [10.1007/978-3-540-71274-9_11](https://doi.org/10.1007/978-3-540-71274-9_11), indexed in Pubmed: [18080448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18080448/).