

# Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry

The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with primary cutaneous lymphomas

Włodzimierz Mendrek

Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii  
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

## Streszczenie

*Pierwotne chłoniaki skóry są heterogenną grupą nowotworów układu chłonnego, w większości wywodzących się z limfocytów T. Proces rozrostowy pierwotnie ogranicza się do skóry, która może być jedyną lokalizacją choroby. Najczęściej przebiegają w sposób przewlekły, ale uzyskanie wyleczenia rzadko jest możliwe, zwłaszcza w zaawansowanym stadium. W terapii stosuje się różne metody — chirurgiczne, chemioterapię, radioterapię. Transplantacje krwiotwórczych komórek macierzystych należą do rzadko wykorzystywanych sposobów leczenia. Wskazania do zastosowania tych procedur opierają się głównie na opiniach ekspertów oraz skąpych danych klinicznych i różnią się zależnie od podtypu histopatologicznego.*

**Słowa kluczowe:** pierwotne chłoniaki skóry, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, leczenie systemowe

*Hematologia 2017; 8, 4: 280–288*

## Abstract

*Primary cutaneous lymphomas are heterogeneous group of lymphoid neoplasms, mostly of T-cell origin; the primary proliferation being confined only to the skin. Cutaneous lymphomas usually run an indolent course but are rarely curable, particularly in advanced stages. Various treatments are adopted: surgery, chemotherapy and radiotherapy. Hematopoietic stem cell transplantation is used very rarely in treatment strategies. Indications for selecting any of such treatments are mostly based on expert opinion and limited clinical data, and they differ depending on histopathological subtype.*

**Key words:** primary cutaneous lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, systemic treatment

*Hematologia 2017; 8, 4: 280–288*

---

**Adres do korespondencji:** Włodzimierz Mendrek, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, faks 32 278 91 49, 44–101 Gliwice, e-mail: wlodzimierz.mendrek@io.gliwice.pl

## Wprowadzenie

Pierwotne chłoniaki skóry są heterogenną grupą nowotworów układu chłonnego. W zdecydowanej większości przypadków (65–75%) wywodzą się z limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*), rzadziej (ok. 25% przypadków) — z limfocytów B (CBCL, *cutaneous B-cell lymphoma*), a wyjątkowo — z komórek naturalnej cytotoxycywności (NK, *natural killers*). Chłoniaki definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli przy rozpoznaniu proces rozrostowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Aktualną klasyfikację tej grupy chłoniaków przedstawiono w tabeli 1 [1, 2].

**Tabela 1.** Klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skóry według WHO-EORTC (*World Health Organization — European Organization for Research and Treatment*) (źródła [1, 2])

**Table 1.** Classification of primary cutaneous lymphoma according to WHO-EORTC (*World Health organization — European Organization for Research and Treatment*) (sources [1, 2])

<b>Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T i NK</b>
<b>Chłoniaki o indolentnym przebiegu</b>
Ziarniniak grzybiasty (MF):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odmiana folikulotropowa MF</li> <li>• siatkowica pagetoidalna</li> <li>• skóra obwisła i ziarniniakowa</li> </ul>
Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+
<i>Lymphomatoid papulosis</i>
Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek CD4+
<b>Chłoniaki o agresywnym przebiegu</b>
Zespół Sezary'ego
Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego
Pierwotny skórny agresywny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma/\delta$
Chłoniak blastyczny z komórek NK
<b>Pierwotne chłoniaki skóry z komórek B</b>
<b>Chłoniaki o indolentnym przebiegu</b>
Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania
<b>Chłoniaki o agresywnym przebiegu</b>
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego
Śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B

MF — *mycosis fungoides*

Zdecydowaną większość przypadków stanowią ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*) i zespół Sezary'ego (SS, *Sézary syndrome*). Pierwotne chłoniaki skóry zwykle przebiegają w sposób przewlekły, a do podtypów o agresywnym przebiegu zalicza się między innymi pierwotnego skórniego agresywnego chłoniaka epidermotropowego z komórek CD8+ czy pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego.

Rozpoznanie często bywa trudne i wymaga współdziałania lekarzy różnych specjalności — w pierwszej kolejności dermatologów, ale także onkologów, hematologów i patomorfologów. Pierwotnego rozpoznania zwykle dokonuje dermatolog we współpracy z patomorfologiem, a podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne dostępnego materiału tkankowego wspomaganie diagnostyką immunohistochemiczną. Cały proces diagnostyczny wymaga nie tylko ustalenia rozpoznania, ale także stopnia zaawansowania, zgodnie z klasyfikacją TNMB (*Tumor–Nodes–Metastasis–Blood*). Właściwe rozpoznanie umożliwia dobranie optymalnej metody leczenia — od postępowania zachowawczego do bardzo intensywnego leczenia, w tym za pomocą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*).

## Rola transplantacji w leczeniu pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T

### Ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego

Wśród pierwotnych chłoniaków skóry wywodzących się z komórek T najczęstszym podtypem jest MF [1], który zwykle przebiega w sposób przewlekły, ale w przypadku progresji do postaci zaawansowanej jego przebieg może być bardzo agresywny [3]. Zespół Sezary'ego oznacza występowanie trzech objawów, tj. erytrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecność atypowych limfocytów T w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Częściej spotyka się postać *de novo* niż rozwijającą się na podłożu wcześniejszych zmian o charakterze MF.

W leczeniu wczesnych stadiów ziarniniaka grzybiastego (IA–IIA wg ISCL/EORTC [*International Society For Cutaneous Lymphomas/ European Organization for Research and Treatment*] [1]) dostępnych jest wiele metod leczniczych: 1) terapia miejscowa glikokortykosteroidami, beksarotenem, karmustyną; 2) fototerapia — PUVA (*psoralen plus ultraviolet A*), UVB (*ultraviolet B*); 3) radioterapia pojedynczych

zmian lub napromienianie całej skóry wiązką elektronów (TSEB, *total skin electron beam*); 4) fotofereza pozaustrojowa; 5) leczenie systemowe beksarotenenem w formie doustnej, interferonem  $\alpha$ , metotreksatem, inhibitorami deacetylazy histonowej (HDACI, *histone deacetylase inhibitors*; np. vorinostatem, romidepsyną), denileukinem difitoks (stosowanym najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenenem i/lub HDACI). W zaawansowanych stadiach MF (IIB–IVB wg ISCL/EORTC [1]), w przypadku nieskuteczności wyżej wymienionych form leczenia, oraz w SS do dyspozycji pozostaje leczenie systemowe w postaci monoterapii chlorambucylem, etopozydem, gemcytabiną, liposomalną doksorubicyną lub polichemioterapii (np. CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; FC, fludarabina, cyklofosfamid; schematy z zastosowaniem arabinozydu cytozyny [Ara-C]) [4]. W aktualnych zaleceniach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) wymieniane są także: brentuksymab vedotin, pentostatyna, inhibitory proteasomu (bortezomib), temozolomid (lek przeciwnowotworowy o działaniu alkilującym należący do grupy triazenów) czy pembrolizumab (humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death 1*). Niestety, choć w większości przypadków leczenie pozwala na uzyskanie odpowiedzi, to jest ona zazwyczaj krótkotrwała [5–7].

Leczenie konwencjonalne postaci zaawansowanych nie ma charakteru radykalnego. Pozwala jedynie na czasową kontrolę choroby, bez perspektywy wyleczenia. W tej sytuacji uzasadnione jest rozważenie bardziej intensywnej formy terapii, w tym leczenia wspomaganego przeszczepieniem autologicznym (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) lub allogenicznym (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) krwiotwórczych komórek macierzystych. Próby zastosowania terapii wysokodawkowej, wspomaganego auto-HSCT, nie przyniosły jednak satysfakcjonujących wyników. W dotychczasowych badaniach wykazano, co prawda, bezpieczeństwo procedury (nie opisywano śmiertelności zależnej od powikłań), jednak odległe wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie rozczarowały — u większości pacjentów szybko dochodziło do nawrotu i konieczności włączenia kolejnych linii leczenia. Dlatego też nie zaleca się auto-HSCT w leczeniu CTCL [8–10].

Zaletą allo-HSCT, oprócz możliwości zastosowania dużych dawek chemioterapii i/lub radioterapii, jest szansa wystąpienia immunologicznej

reakcji przeszczep przeciwko chłoniakowi (GvL, *graft-versus-lymphoma*) [11]. Efektorami tej reakcji są pochodzące od dawcy limfocyty T. Dlatego allo-HSCT można traktować jako formę immunoterapii, z intencją wyleczenia. W przypadku CTCL, zważywszy na brak prospektywnych badań klinicznych i ograniczoną liczbę danych pochodzących z analiz retrospektywnych, rola allo-HSCT nie została jednak jednoznacznie zdefiniowana.

Jak dotąd, opisano kilka grup chorych na CTCL leczonych za pomocą allo-HSCT (tab. 2). W kondycjonowaniu stosowano zarówno schematy mieloablacyjne (MAC, *myeloablative conditioning*), na przykład TBI/Cy, czyli napromienienie całego ciała (TBI, *total body irradiation*) z następowym zastosowaniem cyklofosfamidu czy Bu/Cy (busulfan, cyklofosfamid), jak i protokoły o zmniejszonej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*), na przykład Flu/Mel (fludarabina, melfalan. Dawcami krwiotwórczych komórek macierzystych było najczęściej zgodne w zakresie antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leucocyte antigens*) rodzeństwo lub zgodni w zakresie HLA dawcy niespokrewnieni (tab. 2) [12–15].

Molina i wsp. [12] przedstawili pracę obejmującą 8 chorych z zaawansowanym MF/SS poddanych allo-HSCT. W leczeniu kondycjonującym stosowano zarówno schematy MAC, jak i RIC. Mimo odpornej choroby z nasilonymi objawami, uprzedniego zastosowania wielu linii leczenia, wszyscy uzyskali stan całkowitej remisji (CR) po allo-HSCT, a 6 z nich pozostawało w remisji w 24., 35., 41., 50., 82. i 98. miesiącu po transplantacji [12].

Z kolei badanie Delioukiny i wsp. [13] dotyczyło pacjentów z różnymi rodzajami CTCL. Wśród nich było 11 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego, opornego, pierwotnego chłoniaka skóry. U wszystkich pacjentów leczenie kondycjonujące miało charakter RIC. W tej grupie chorych prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) po 2 latach wyniosło 45%. Śmiertelność z przyczyn innych niż nawrót (NRM, *non-relapse mortality*) po 2 latach oceniono na 27% [13].

Paralkar i wsp. [14] opublikowali wyniki badania obejmującego 12 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego, opornego na leczenie MF/SS, których poddano allo-HSCT. U 10 chorych w kondycjonowaniu zastosowano RIC. Po allo-HSCT uzyskano CR u połowy pacjentów. Mediana czasu wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) u wszystkich pacjentów wyniosła 5,3 miesiąca, a szacowane 2-letnie OS — 58% [14].

**Tabela 2.** Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ziarniniaka grzybiastego/ze-spół Sézary'ego (opracowano na podstawie [12–15])**Table 2.** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome (developed based on [12–15])

Piśmiennictwo	Pacjent	Kondycjonowanie	Profilaktyka GvHD	Źródło komórek do transplantacji	Wynik, stan choroby
Molina i wsp. [12]	1.	TBI/Cy	CSA/Mtx MPL	MUD BM	Żyje w 108. miesiącu, CR
	2.	TBI/Cy	CSA/Mtx MPL	Sib BM	Żyje w 89. miesiącu, CR
	3.	TBI/Cy	CSA/MMF	Sib PBSC	Zgon w CR w 16. miesiącu
	4.	Bu/Cy	CSA/MMF	Sib PBSC	Żyje w 60. miesiącu, CR
	5.	Flu/Mel	CSA/MMF	Sib PBSC	Żyje w 53. miesiącu, CR
	6.	Flu/Mel	CSA/MMF	MUD BM	Żyje w 45. miesiącu, CR
	7.	Flu/Mel	CSA/MMF MPL	MUD BM	Żyje w 33. miesiącu, CR
	8.	Flu/Mel	CSA/MMF MPL	MUD PBSC	Zgon; infekcja w +34. dniu
Delioukina i wsp. [13]	1.	Flu/Mel	Siro/Tacro/Mtx	MUD	Wznowa w +72. dobie, zgon w +213. dobie
	2.	Flu/Mel	CSA/MMF/Mtx	MUD	Zgon w +34. dobie
	3.	Flu/Mel	CSA/MMF/ATG	MUD	Zgon w +91. dobie
	4.	Flu/Mel	CSA/MMF	MUD	bd
	5.	Flu/Mel	CSA/MMF/Mtx	MUD	bd
	6.	Flu/Mel	Siro/Tacro	Sib	bd
	7.	Flu/Mel	Siro/Tacro	Sib	bd
	8.	Flu/Mel	Siro/Tacro	Sib	PD w +48. dobie, zgon w +67. dobie
	9.	Flu/Mel	Siro/Tacro	Sib	Wznowa w +147. dobie, zgon w +238. dobie
	10.	Flu/Mel	CSA/MMF	Sib	Zgon w +3165. dobie
	11.	Flu/Mel	Siro/Tacro	Sib	Zgon w +71. dobie
Paralkar i wsp. [14]	1.	Flu/Cy	bd	Sib	PD
	2.	Flu/Bu	bd	Sib	PD
	3.	Flu/Mel	bd	Sib	Żyje w 45. miesiącu, CR
	4.	Cy/TBI	bd	Sib	Żyje w 39. miesiącu, CR
	5.	Cy/TBI	bd	Sib	Wczesny zgon
	6.	Flu/Bu	bd	Sib	PD
	7.	Flu/Bu	bd	Sib	Żyje w 27. miesiącu, AD
	8.	Flu/Bu	bd	MUD	Żyje w 22. miesiącu, CR
	9.	Flu/Bu	bd	URD MM	Zgon w CR
	10.	Flu/Bu	bd	MUD	Wczesny zgon
	11.	Flu/Bu	bd	MUD	Żyje w 16. miesiącu, CR
	12.	Flu/Bu	bd	MUD	Żyje w 13. miesiącu, CR
Duvic i wsp. [15]	1.	EB/Flu/Cy/ATG	bd	bd	Żyje w 99. miesiącu, PR
	2.	Flu/Cy/Ritux/EB	bd	Sib PBSC	Żyje w 91. miesiącu, CR
	3.	Flu/Bu/ATG	bd	Sib MM BM	Żyje w 89. miesiącu, CR
	4.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Żyje w 87. miesiącu, CR
	5.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Zgon w 42. miesiącu w CR
	6.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Zgon w 27. miesiącu w CR
	7.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Zgon w 9. miesiącu w PD
	8.	EB/Flu/Mel/ATG	bd	URD MM BM	Zgon w +16. dobie, sepsa
	9.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Zgon w 13. miesiącu w CR
	10.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Żyje w 54. miesiącu w CR
	11.	EB/Flu/Mel/ATG	bd	URD MM BM	Żyje w 44. miesiącu w CR
	12.	EB/Flu/Mel/ATG	bd	MUD PBSC	Żyje w 26. miesiącu w CR
	13.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Żyje w 22. miesiącu w CR
	14.	EB/Flu/Mel	bd	Sib (źródło bd)	Żyje w 20. miesiącu w CR
	15.	Flu/Mel/ATG	bd	URD MM PBSC	Żyje w 19. miesiącu w SD
	16.	Flu/Mel/ATG	bd	URD MM PBSC	Żyje w 15. miesiącu w CR
	17.	EB/Flu/Mel/ATG	bd	URD MM BM	Zgon w 5. miesiącu w PD
	18.	EB/Flu/Mel/ATG	bd	URD MM PBSC	Żyje w 14. miesiącu w CR
	19.	EB/Flu/Mel	bd	Sib PBSC	Żyje w 14. miesiącu w CR

TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; Cy — cyklofosamid; CSA — cyklosporyna; Mtx (*methotrexate*) — metotreksat; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony; BM (*bone marrow*) — szpik kostny; CR — całkowita remisja; MPL — metylprednizolon; Sib (*sibling donor*) — zgodny dawca rodzinny; PBSC (*peripheral blood stem cells*) — komórki macierzyste z krwi obwodowej; Bu — busulfan; Flu — fludarabina; MMF — mykofenolan mofetili; Siro — sirolimus; Tacro (*tacrolimus*) — takrolimus; ATG (*antithymocyte globulin*) — globulina antytymocytowa; bd — brak danych; PD (*progression of disease*) — progresja choroby; Mel — melfalan; AD (*active disease*) — aktywna choroba; EB (*electron beam*) — napromienianie skóry elektronami; URD MM (*mismatched unrelated donor*) — nie w pełni zgodny dawca niespokrewniony; PR (*partial remission*) — częściowa remisja

Duvic i wsp. [15] opisali 19 chorych na zaawansowanego CTCL, u których zastosowano nieco odmienną od innych strategię leczenia. W pierwszej fazie wykorzystano TSEB jako leczenie zmniejszające masę guza (napromienianie wykonano 1–2 miesiące przed transplantacją), a następnie pacjentów poddano allo-HSCT z kondycjonowaniem RIC. Całkowitą remisję uzyskano u 58% chorych. Prawdopodobieństwo 2-letniego OS oceniono na 79%, a PFS — na 53%. Z jednej strony wyniki wskazują, że dołączenie radioterapii w formie TSEB pozwoliło istotnie zmniejszyć masę guza oraz uzyskać poprawę wyników leczenia. Z drugiej strony mogło także wpłynąć na zmniejszenie nasilenia objawów skórnej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*).

W ostatnich latach wyniki transplantacji w MF/SS opublikowały EBMT (*The European Group for Blood and Marrow Transplantation*) i CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*) [10, 16, 17].

W 2008 roku Duarte i wsp. [10] przedstawili dane dotyczące między innymi allo-HSCT u pacjentów z rozpoznaniem MF/SS. Już pierwszy przypadek z 1994 roku pokazał, że możliwe jest uzyskanie długotrwałego PFS (6 lat) po allo-HSCT u pacjenta z zaawansowaną postacią MF. Dalej przytoczono wyniki leczenia 10 pacjentów, u których wykorzystano MAC. W momencie publikacji 8 chorych nadal żyło bez cech choroby (mediana obserwacji 57 miesięcy). Zwrócono uwagę, że u prawie wszystkich pacjentów wystąpiły objawy ostrego GvHD (1 pacjent zmarł), a u 6 z 8 — objawy przewlekłego GvHD. Autorzy zasugerowali, że MAC jest możliwe do wykorzystania jedynie u młodszych osób. Przedstawiono również kilka innych doniesień opisujących pacjentów, u których w kondycjonowaniu wykorzystano RIC. Łącznie opisano 7 chorych w wieku 38–60 lat z zaawansowanymi postaciami MF/SS, których poddano allo-RIC-HSCT. Sześciu z nich uzyskało CR, która utrzymywała się nawet do 28 miesięcy po transplantacji (2 pacjentów zmarło w CR w czasie krótszym niż rok po przeszczepieniu). Jeden chory uzyskał częściową remisję (PR, *partial remission*), a następnie zmarł po 11 miesiącach z powodu progresji choroby i przewlekłej postaci GvHD. U wszystkich długo obserwowanych chorych rozwinęła się najpierw ostra, a u większości także przewlekła postać GvHD. Sugeruje to obecność zjawiska GvL, także w przypadku zastosowania RIC [10]. W ostatniej części dotyczącej zaawansowanych postaci MF/SS przedstawiono wyniki leczenia kolejnej grupy 15 pacjentów poddanych allo-RIC-HSCT. W leczeniu

kondycjonującym u wszystkich chorych zastosowano TBI (2 Gy) wraz z pentostatyną, fludarabiną i cyklofosfamidem w jednej grupie protokołu leczniczego, a w drugiej — wyłącznie z pentostatyną w przypadku dawcy rodzinnego lub z fludarabiną, melfalanem i alemtuzumabem w przypadku dawcy niespokrewnionego. Przy medianie obserwacji wynoszącej 41 miesięcy 9 pacjentów pozostawało w CR z prawdopodobieństwem 5-letniego PFS na poziomie 60%. Wyniki te należy uznać za bardzo zachęcające [10].

W 2014 roku ponownie Duarte i wsp. [16] przedstawili wyniki leczenia 60 pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanej postaci MF/SS zgłoszonych do EBMT, których poddano allo-HSCT w latach 1995–2007. Źródłem komórek krwiotwórczych byli dawcy rodzeni (45 przypadków) lub niespokrewnieni (15 przypadków). W momencie rozpoznania u 73% badanych choroba miała IV stopień zaawansowania, a w momencie transplantacji u 67% nadal stwierdzano zaawansowaną postać MF/SS. Jedynie 27% pacjentów otrzymało MAC. Wyniki leczenia były następujące: 5-letnie OS — 46%, 7-letnie OS — 44%, 5-letnie PFS — 32%, 7-letnie PFS — 30%. Główną przyczyną niepowodzenia allo-HSCT była wznowa/progresja choroby. Stwierdzono ją u 27 pacjentów z medianą 3,8 miesiąca po transplantacji (zakres 1–59 miesięcy). Na wyniki transplantacji niekorzystnie wpłynęły większe zaawansowanie choroby, transplantacja od niespokrewnionego dawcy, MAC, zły stan ogólny pacjenta oraz T-deplecja materiału przeszczepowego. W konkluzji autorzy podkreślają, że allo-HSCT stanowi ważną opcję leczniczą pacjentów z zaawansowanymi postaciami MF/SS, zwłaszcza dzięki efektowi GvL [16].

Jednym z największych opracowań dotyczących wykorzystania allo-HSCT w leczeniu MF/SS jest praca Lechowicza i wsp. [17] oparta na danych 129 pacjentów leczonych allo-HSCT w latach 2000–2009 i zgłoszonych do CIBMTR. U 64% chorych w kondycjonowaniu zastosowano leczenie niemieloablacyjne (NST, *non-myeloablative conditioning*) lub RIC, pozostali otrzymali MAC. Później niż 12 miesięcy od daty diagnozy transplantacji poddano 80% pacjentów; 37% nigdy nie uzyskało CR w trakcie leczenia. Głównym źródłem komórek krwiotwórczych (86%) była krew obwodowa, co jest zbliżone z danymi dotyczącymi wykorzystania allo-HSCT w leczeniu innych chorób. Schematy kondycjonujące NST/RIC były oparte głównie (80%) na fludarabinie. W przypadku MAC najczęściej (35%) łączono cyklofosfamid z TBI. Niezależnie od rodzaju zastosowanego kondycjonowania OS



**Tabela 3.** Wyniki przeszczepień allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ziarniniaka grzybiastego/zespół Sézary'ego według CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*) (2000–2009) (źródło [17])**Table 3.** Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome according to the CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplantation Research*) (2000–2009) (source [17])

Wyniki transplantacji	n	RIC/NST	n	MAC
<b>Śmiertelność:</b>	82		45	
• w 30. dobie		5 (1–11)		9 (2–19)
• w 100. dobie		15 (8–23)		18 (8–31)
<b>NRM:</b>	77		42	
• w 1. roku		16 (9–26)		24 (12–38)
• w 3. roku		20 (11–30)		27 (14–42)
• w 5. roku		20 (11–30)		27 (14–42)
<b>Progresja:</b>	77		42	
• w 1. roku		50 (39–62)		50 (35–66)
• w 3. roku		57 (45–69)		60 (44–75)
• w 5. roku		57 (45–69)		67 (49–82)
<b>PFS:</b>	77		42	
• w 1. roku		33 (23–45)		26 (13–41)
• w 3. roku		23 (13–35)		13 (4–26)
• w 5. roku		23 (13–35)		6 (0–21)
<b>OS:</b>	83		46	
• w 1. roku		56 (45–67)		51 (35–66)
• w 3. roku		41 (29–53)		31 (16–49)
• w 5. roku		36 (23–50)		21 (5–43)

RIC (*reduced-intensity conditioning*) — kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności; NST (*non-myeloablative stem cell transplantation*) — kondycjonowanie niemieloablacyjne; MAC (*myeloablative conditioning*) — kondycjonowanie mieloablacyjne; NRM (*non-relapse mortality*) — śmiertelność niezwiązana z progresją; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji, OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie

oceniono na 54%, 38% i 32% odpowiednio w 1., 3. i 5. roku po transplantacji. W opisywanej grupie pacjentów NRM wyniósł 19% w 1. roku i 22% w 5. roku. Progresja/wznowa choroby wystąpiła u 50% chorych w 1. roku, a u 61% w 5. roku. Szacowane roczne PFS wyniosło 31%, a 5-letnie — 17%. U 41% pacjentów obserwowano GvHD w stadium II–IV według ISCL/EORTC [1]. Częstość występowania postaci przewlekłej GvHD oceniono na 33%, 42% i 43% odpowiednio w 180. dniu, w 1. i 2. roku. Główną przyczyną zgonu była progresja choroby [17]. Dane z uwzględnieniem rodzaju leczenia kondycjonującego przedstawiono w tabeli 3. Autorzy oceniają, że allo-HSCT jest użyteczną metodą leczenia MF/SS, zwłaszcza w zaawansowanej postaci choroby, z NRM pozostającym w akceptowalnych granicach (19–28%). Zaznaczają jednak, że mimo przewagi allo-HSCT nad innymi metodami leczenia wznowa choroby pozostaje główną przyczyną zgonów pacjentów.

W opinii ekspertów grupą pacjentów, u których powinno się rozważyć allo-HSCT, są chorzy młodzi, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych obciążeń podwyższających ryzyko przeprowadzenia takiego leczenia, z chorobą w fazie zaawansowanej (IIB–IVB wg ISCL/EORTC [1]), u których przeszczepienie będzie traktowane jako konsolidacja uzyskanej innymi metodami PR lub CR. Należy jednak

podkreślić, że częstość infekcji, wznów choroby czy śmiertelność z powodów innych niż progresja/nawrót jest w tej grupie względnie wysoka. Jednak, niezależnie od wyżej opisanego ryzyka allo-HSCT, obecnie wydaje się jedyną metodą dającą szansę na wyleczenie MF/SS [4, 10, 12–18].

### **Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej**

Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) jest rzadkim chłoniakiem występującym zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Najczęściej przebiega w sposób łagodny, a 5-letnie OS ocenia się jako zawarte w przedziale 55–81% [4]. U około 15% chorych SPTCL może być powikłany zespołem hemofagocytarnym, co wiąże się z szybką progresją choroby. W takich przypadkach w pierwszej linii leczenia stosuje się polichemioterapię CHOP, natomiast w przypadku oporności — DHAP (deksametazon, Ara-C, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, glikokortykosteroidy, Ara-C, cisplatyna), FLAG (fludarabina, Ara-C) czy schematy z wykorzystaniem kładrybiny. Następnie, jako leczenie konsolidujące, przeprowadza się auto-HSCT z krwi obwodowej. W leczeniu kondycjonującym stosuje się schematy leczenia oparte na chemioterapii, na przykład BEAM

Tabela 4. Wskazania do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na pierwotne chłoniaki skóry

Table 4. Recommendations for hematopoietic stem cell transplantation in patients with primary cutaneous lymphoma

Typ nowotworu	auto-HSCT	allo-HSCT
<b>Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T</b>		
<i>Mycosis fungoides</i> /zespół Sézary'ego	Brak wskazań	Opcja lecznicza dla postaci zaawansowanej, pacjentów w młodym wieku, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych schorzeń towarzyszących
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej	Opcja lecznicza w przypadku współistnienia zespołu hemofagocytarnego	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia
Pierwotny skórny agresywny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8(+) i pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma/\delta$	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia	Opcja lecznicza dla postaci zaawansowanej, pacjentów w młodym wieku, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych schorzeń towarzyszących
Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia	Opcja lecznicza dla postaci opornych na leczenie
<b>Pierwotne chłoniaki skóry z komórek B</b>		
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego	Opcja lecznicza dla postaci opornych lub nawrotowych	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia
Pozostałe pierwotne chłoniaki skóry z komórek B	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia	Brak wystarczających danych do rekomendowania leczenia

auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

(karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan) lub połączenie radioterapii z chemioterapią, na przykład TBI, etopozyd, cyklofosfamid [4, 10].

### Pierwotny skórny agresywny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8(+) i pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma/\delta$

Pierwotny skórny agresywny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8(+) (AECTCL, *primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8 positive T cell lymphoma*) i pierwotny skórny chłoniak z komórek T  $\gamma/\delta$  (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*) są bardzo rzadkimi nowotworami o agresywnym lub bardzo agresywnym przebiegu. Ze względu na małą liczbę opisanych przypadków optymalne leczenie nie zostało dotychczas ustalone. Zwykle stosuje się terapie oparte na polichemioterapii (np. CHOP), a u pacjentów bez przeciwwskazań rozważa się przeprowadzenie allo-HSCT, zgodnie z zasadami przedstawionymi w odniesieniu do MF/SS [4, 19–21].

### Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek CD30+ (C-ALCL, *primary cutaneous*

*anaplastic large cell lymphoma*) to rzadki chłoniak pierwotnie zajmujący skórę, czasem z wtórnym zajęciem węzłów chłonnych. W postępowaniu stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, a w przypadku wtórnego zajęcia narządowego — polichemioterapię (np. CHOP), interferon, beksaroten lub brentuksymab vedotin (przeciwciało monoklonalne anti-CD30 sprzężone z kalicheamicyną).

W literaturze można znaleźć pojedyncze opisy wykorzystania allo-HSCT w przypadkach oporności choroby. W kondycjonowaniu stosowano wówczas RIC (2 Gy TBI i fludarabinę) lub MAC (TBI, etopozyd). W obu przypadkach uzyskano CR trwającą minimum rok [22, 23].

### Rola transplantacji w leczeniu pierwotnych chłoniaków skóry z komórek B

Pierwotne chłoniaki skóry wywodzące się z limfocytów B są bardzo rzadkimi chorobami. Większość z nich przebiega w sposób łagodny. W leczeniu stosuje się zazwyczaj metody chirurgiczne, radioterapię [4, 24, 25], a w przypadku schorzeń związanych z infekcją bakteryjną — antybiotykoterapię [26]. W wyjątkowych przypadkach, tj. w postaciach uogólnionych, przy dużym zaawansowaniu choroby stosuje się chemioterapię [4]. Brakuje rekomendacji dotyczących stosowania jakiegokolwiek formy transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Nieco inne leczenie stosuje się w przypadku pierwotnego skórniego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B typu kończynowego, w którym rokowanie jest poważne. Zgodnie z rekomendacjami NCCN postępowanie jest podobne jak w innych podtypach chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Procedura auto-HSCT z krwi obwodowej stanowi opcję leczniczą w przypadku oporności lub nawrotu choroby, jeżeli nie ma istotnych przeciwwskazań do intensywnej chemioterapii (mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 70 lat). W tych przypadkach w leczeniu kondycjonującym wykorzystuje się schemat BEAM.

### Podsumowanie

Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest uznaną metodą leczenia wielu schorzeń nowotworowych i nienowotworowych. Podstawą wskazań do tej metody u chorych na pierwotne chłoniaki skóry są głównie opinie ekspertów, wsparte bardzo skąpyimi danymi klinicznymi. Różnią się w one odniesieniu do auto-HSCT i allo-HSCT, a także w zależności od podtypu histopatologicznego. Uwzględniając dostępne dane, wskazania do transplantacji podano w tabeli 4.

Postęp w zakresie stosowania HSCT u chorych na pierwotne chłoniaki skóry zależy w dużym stopniu od właściwej współpracy specjalistów zajmujących się leczeniem tej grupy chorych, tj. hematologów, dermatologów i transplantologów. Wyniki terapii mogą zależeć od właściwego doboru leczenia kondycjonującego oraz protokołu immunosupresji, co — z kolei — jest uwarunkowane doświadczeniem personelu danego ośrodka. Istnieje potrzeba weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych procedur w prospektywnych badaniach klinicznych.

### Piśmiennictwo

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105(10): 3768–3785, doi: [10.1182/blood-2004-09-3502](https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502), indexed in Pubmed: [15692063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692063/).
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC. 2008: 179–317.
3. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000; 136(4): 504–510, doi: [10.1001/archderm.136.4.504](https://doi.org/10.1001/archderm.136.4.504), indexed in Pubmed: [10768649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10768649/).
4. Sokolowska-Wojdyło M, Lech-Marañda E, Placek W, et al. w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkol Prak Klin*. 2010; 6(1): 29–47.
5. Fierro MT, Quaglino P, Savoia P, et al. Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk Lymphoma*. 1998; 31(5–6): 583–588, doi: [10.3109/10428199809057618](https://doi.org/10.3109/10428199809057618), indexed in Pubmed: [9922049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9922049/).
6. Akpek G, Koh HK, Bogen S, et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1999; 86(7): 1368–1376, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19991001\)86:7<1368::aid-cncr37>3.3.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991001)86:7<1368::aid-cncr37>3.3.co;2-#), indexed in Pubmed: [10506727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506727/).
7. Mebazaa A, Dupuy A, Rybojad M, et al. ESHAP for primary cutaneous T-cell lymphomas: efficacy and tolerance in 11 patients. *Hematol J*. 2005; 5(7): 553–558, doi: [10.1038/sj.thj.6200570](https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200570), indexed in Pubmed: [15692599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692599/).
8. Bigler RD, Crilly P, Mically B, et al. Autologous bone marrow transplantation for advanced stage mycosis fungoides. *Bone Marrow Transplant*. 1991; 7(2): 133–137, indexed in Pubmed: [2049557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2049557/).
9. Olavarria E, Child F, Woolford A, et al. T-cell depletion and autologous stem cell transplantation in the management of tumour stage mycosis fungoides with peripheral blood involvement. *Br J Haematol*. 2001; 114(3): 624–631, doi: [10.1046/j.1365-2141.2001.02919.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02919.x), indexed in Pubmed: [11552988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552988/).
10. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(7): 597–604, doi: [10.1038/sj.bmt.1705968](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705968), indexed in Pubmed: [18176611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18176611/).
11. Goldstein SC, Porter DL. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies. *Expert Rev Hematol*. 2010; 3(3): 301–314, doi: [10.1586/ehm.10.29](https://doi.org/10.1586/ehm.10.29), indexed in Pubmed: [21082981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21082981/).
12. Molina A, Zain J, Arber DA, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6163–6171, doi: [10.1200/JCO.2005.02.774](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.774), indexed in Pubmed: [16135483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135483/).
13. Delioukina M, Zain J, Palmer JM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(1): 65–72, doi: [10.1038/bmt.2011.16](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.16), indexed in Pubmed: [21358679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358679/).
14. Paralkar VR, Nasta SD, Morrissey K, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for primary cutaneous T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(7): 940–945, doi: [10.1038/bmt.2011.201](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.201), indexed in Pubmed: [22020023](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020023/).
15. Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14): 2365–2372, doi: [10.1200/JCO.2009.25.8301](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8301), indexed in Pubmed: [20351328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351328/).
16. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol*. 2014; 32(29): 3347–3348, doi: [10.1200/JCO.2014.57.5597](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5597), indexed in Pubmed: [25154828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154828/).
17. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(11): 1360–1365, doi: [10.1038/bmt.2014.161](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.161), indexed in Pubmed: [25068422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25068422/).



18. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016; 127(25): 3142–3153, doi: [10.1182/blood-2015-12-611830](https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-611830), indexed in Pubmed: [27151889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27151889/).
19. Burg G, Dummer R, Wilhelm M, et al. A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. *N Engl J Med*. 1991; 325(15): 1078–1081, doi: [10.1056/NEJM199110103251506](https://doi.org/10.1056/NEJM199110103251506), indexed in Pubmed: [1832485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832485/).
20. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003; 101(9): 3407–3412, doi: [10.1182/blood-2002-05-1597](https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1597), indexed in Pubmed: [12522013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522013/).
21. de Wolf-Peeters C, Achten R. gammadelta T-cell lymphomas: a homogeneous entity? *Histopathology*. 2000; 36(4): 294–305, doi: [10.1046/j.1365-2559.2000.00893.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00893.x), indexed in Pubmed: [10759943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10759943/).
22. Fijnheer R, Sanders CJG, Canninga MR, et al. Complete remission of a radiochemotherapy-resistant cutaneous T-cell lymphoma with allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32(3): 345–347, doi: [10.1038/sj.bmt.1704136](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704136), indexed in Pubmed: [12858211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12858211/).
23. Pérez-Persona E, Mateos-Mazón JJ, López-Villar O, et al. Complete remission of subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38(12): 821–822, doi: [10.1038/sj.bmt.1705527](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705527), indexed in Pubmed: [17057727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17057727/).
24. Zenahlik P, Fink-Puches R, Kapp KS, et al. [Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas]. *Hautarzt*. 2000; 51(1): 19–24, indexed in Pubmed: [10663035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10663035/).
25. Kirova YM, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiother Oncol*. 1999; 52(1): 15–18, doi: [10.1016/s0167-8140\(99\)00089-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00089-4), indexed in Pubmed: [10577681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577681/).
26. Kütting B, Bonsmann G, Metze D, et al. Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36(2 Pt 2): 311–314, doi: [10.1016/s0190-9622\(97\)80405-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)80405-7), indexed in Pubmed: [9039207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9039207/).