

Bożenna Karczmarek-Borowska¹, Maria Pelc², Jakub Nicpoń³, Barbara Mach⁴, Barbara Patrus⁴

¹Zakład Onkologii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

²Oddział Onkologii Klinicznej, Podkarpackie Centrum Onkologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rzeszowie

³Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rzeszowie

⁴Oddział Dermatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Rzeszowie

Współistnienie ziarniniaka grzybiastego i przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej

Coexistence of mycosis fungoides and B-cell chronic lymphocytic leukemia

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. prof. UR
Bożenna Karczmarek-Borowska
Zakład Onkologii, Wydział Medyczny,
Uniwersytet Rzeszowski
Tel.: +48 (17) 866 64 60
e-mail: bkb8@tlen.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono rzadki przypadek współistnienia ziarniniaka grzybiastego o dość szybkim przebiegu i przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u mężczyzny w wieku 73 lat. Opisano trudności diagnostyczno-terapeutyczne ze względu na różnicowany obraz kliniczny zmian skórnych oraz złożony związek między dwoma nowotworami, uwzględniając kontekst wielodyscyplinarnego leczenia.

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty, przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa, chemioterapia

ABSTRACT

The authors present a rare case of co-existence of mycosis fungoides of fairly rapid progress and chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) in a 73-year-old man. The diagnostic and therapeutic difficulties resulted from highly variable presentations and the complex relationship between the two cancers are reported in the context of multidisciplinary approach to this type of disorder.

Key words: mycosis fungoides, B-cell chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 2, 78–83
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 2: 78–83

Wstęp

W 2008 roku pierwotne chłoniaki skórne (PCL, *primary cutaneous lymphomas*) uwzględniono w Klasyfikacji Nowotworów Układu Krwiotwórczego i Chłonnego Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i stały się one zagadnieniem interdyscyplinarnym z zakresu dermatologii i hematologii [1].

Ziarniniak grzybiasty (ZG) to najczęstszy pierwotny chłoniak skóry związany z klonalnym wzrostem limfocytów T stanowiącym niemal 50% wszystkich chłoniaków w tej lokalizacji. Komórki chłoniaków charakteryzują się fenotypem immunologicznym: CD4+/CLA+/CCR+/CD7-/CD26- [CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) — antygen limfocytów skórnych, CCR4 (*chemokine receptor 4*) — receptor chemokino-

wy 4]. Dominacja tego klonu komórkowego wywołuje nadmierną produkcję cytokin Th2 (głównie interleukin: IL-4, IL-5, IL-10), postępującą dysregulację immunologiczną i stymulację wzrostu chłoniaka [2]. Zdarzają się jednak odmienne fenotypy ZG: stosunkowo często CD8+ u osób młodych i w przypadkach z hipopigmentacją skóry. Może to być fenotyp cytotoksyczny CD8+ lub CD8- i TIA-1+ albo CD4/CD8-, CD56+, TIA-1+. W późniejszych stadiach ZG i niekiedy w stadium wczesnym pojawia się fenotyp null (CD4-, CD8-). Hodak i wsp. [3] opisali 98 takich przypadków, w których jedynie mniej niż 10% wewnątrzskórkowych komórek CD3+ wykazywało ekspresję CD4 albo CD8 i niemal wszystkie były CD7-, ale zachowały ekspresję CD45RO+.

W przebiegu choroby ZG wyróżnia się trzy okresy:

- okres wstępny — zmiany skórne w tym okresie nie zawsze są charakterystyczne. Najczęściej mają postać okrągłych, owalnych lub policyklicznych, powoli powiększających się, wyraźnie ograniczonych ognisk barwy czerwono-fioletowej ze złuszczeniem naskórka. Lokalizacja zmian jest różna, najczęściej występują na tułowiu i pośladkach. Świąd jest różnie nasilony, może być znacznego stopnia. Może on trwać wiele lat. Obraz histopatologiczny jest mało charakterystyczny i ustalenie jednoznacznego rozpoznania wymaga czasem kilkakrotnej biopsji diagnostycznej z różnych ognisk. Rzadziej jako początkowe zmiany skórne w ZG występują plamy z odbarwieniami imitującymi bielactwo (*hypopigmented mycosis fungoides*) i zmiany przypominające zapalenie drobnych naczyń, płamicę barwnikową;
- okres naciekowy — w obrębie wcześniejszych ognisk chorobowych i w innej lokalizacji występują zmiany naciekowe, wyraźnie ograniczone, sinobrazowe, szerzące się obwodowo, gładkie lub o złuszczonej powierzchni. Mogą występować powiększone węzły chłonne jako reakcja odczynowa (*lymphadenitis dermathogenes*);
- okres guzowaty — w obrębie wcześniejszych zmian naciekowych oraz *de novo* w zdrowej skórze powstają czerwonebrązowe guzy, często bardzo bolesne, ze skłonnością do rozpadu z tworzeniem owrzodzeń. W okresie tym dochodzi zazwyczaj do uogólnienia choroby poprzez zajęcie węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (najczęściej śledziony, wątroby, płuc, migdałków, przewodu pokarmowego oraz ośrodkowego układu nerwowego) [4]. W obecnie stosowanej klasyfikacji *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood* (TNMB) ziarniniaka grzybiastego [5] wymienia się 4 stopnie, które określają wczesną fazę choroby (IA, IB, IIA) lub chorobę zaawansowaną (IIB, III, IV). Ponieważ ZG jest chłoniakiem uważanym za niemożliwy do wyleczenia, bardzo istotna jest świadomość, że choroba ma zazwyczaj indolentny, wieloletni przebieg. Niektórzy autorzy uważają, że okres przeżycia może wynosić nawet 25 lat. W grupie pacjentów w zaawansowanym stadium naciekowym bez zajęcia narządów wewnętrznych przeżycie całkowite wynosi około 5 lat, natomiast w stopniu IVB poniżej 2,5 roku [6–8].

Przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa (PBL-B) stanowi najczęściej obserwowaną postać białaczek limfocytowych (98% wszystkich przypadków). Zachorowalność dotyczy głównie osób starszych (po 50.–60. rż.), częściej chorują mężczyźni. Według aktualnych kryteriów diagnostycznych PBL definiuje się jako monoklonalną limfocytosę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące o wartości nie mniej niż $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii obwodowej wtórnej do zajęcia

szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona cytometrycznie, w tym obecność: CD19+, CD20+, CD23+, CD5+, obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa [9].

Opis przypadku

Pacjent w wieku 73 lat z wywiadem przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej zdiagnozowanej w 2003 roku (potwierdzonej fenotypowo) w stadium zaawansowania I według Rai, bez wskazań do leczenia, obserwowany systematycznie w poradni hematologicznej. Chory obciążony kardiologicznie, po zawale serca w 2004 roku, leczony z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. W październiku 2005 roku hospitalizowany na oddziale dermatologii z powodu zmian skórnych o charakterze swędzących ognisk rumieniowych, rumieniowo-złuszczeniowych, miejscami naciekowych, barwy czerwono-fioletowej, zlokalizowanych głównie na tułowiu i kończynach górnych. Zmiany występowały od około 2 lat, a w ostatnich 2–3 miesiącach nastąpiło znaczne nasilenie zmian skórnych. W badaniu histopatologicznym wycinka ze skóry stwierdzono: „ścieńczały naskórek z cechami hiperkeratozy, ogniskowo tuż pod naskórkiem rozproszony naciek z komórek jednojądrzastych wykazujących epidermotropizm (limf T). Obraz przemawia za wczesną postacią *mycosis fungoides*”. W badaniu immunopatologicznym wykazano: „fenotyp CD-3(limf T)–(++), CD-20(limf B)–(–)”. W leczeniu zastosowano zewnętrzne preparaty steroidowe, uzyskując przejściową poprawę. Z powodu współistniejącej przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej pacjenta skierowano na oddział hematologiczny w celu dalszej diagnostyki i leczenia PBL. W wykonanych badaniach obrazowych nie stwierdzono zajęcia narządów wewnętrznych ani powiększenia węzłów chłonnych. W wykonanej trepanobiopsji szpiku stwierdzono: „obraz odpowiada niewielkiemu zajęciu szpiku przez naciek przewlekłej białaczki limfocytarnej (PBL). Opisane zaburzenia linii megakariocytów nie są jasne, mogą wskazywać na bliżej nieokreśloną, wczesną, przewlekłą chorobę mieloproliferacyjną inną niż CML, ale obecny obraz nie pozwala na ostateczne postawienie takiej diagnozy”. Na podstawie całokształtu obrazu klinicznego i dostępnej dokumentacji diagnostycznej odstąpiono od leczenia PBL. Chory pozostawał pod stałą kontrolą hematologiczną. W latach 2008–2010 pacjent był 3-krotnie hospitalizowany na oddziale dermatologii. Zmiany skórne przy stosowanym leczeniu miejscowym nawracały w różnym nasileniu z tendencją do powstawania zmian naciekowych. Nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych.

W kolejnym badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych stwierdzono: „w warstwie brodawkowa-

tej skóry i w obrębie naskórka (w warstwie podstawnej i kolczystej) obfity pasmowaty naciek z średniej wielkości limfocytów o nieregularnych jądrach. Naskórek atroficzny z ogniskową parakeratozą i owrzodzeniem. Immunofenotyp komórek nowotworowych: CD2+ (w większości komórek) / CD3+ (w większości komórek) / CD4+ (w większości komórek) / CD5+ (w większości komórek) / CD8+ (w części komórek) / CD20- (dodatnie nieliczne pojedyncze i w drobnych skupieniach limfocyty B) / CD23-. W porównaniu z poprzednim wycinkiem widoczna znaczna progresja zmian z obecnością pojedynczych komórek większych z kwasochłonnym jąderkiem. W całości obraz przemawia za znacznym zajęciem skóry w toku: *lymphoma malignum* — *mycosis fungoides* u pacjenta z kilkuletnim przebiegiem białaczki limfatycznej”.

Wobec progresji choroby w leczeniu zastosowano fototerapię metodą PUVA (*psoralen* + *phototherapy UVA*). Pacjent otrzymał 50 naświetlań w łącznej dawce 98,5 J/cm². Zmiany skórne ustąpiły prawie całkowicie, nawracając po kilku tygodniach po zakończeniu fototerapii o znacznym nasileniu. Zaobserwowano zwiększenie się zmian naciekowych z tendencją do powstawania zmian guzowatych. Pacjent pozostawał pod stałą kontrolą w poradni hematologicznej i dermatologicznej i w dalszym leczeniu ZG stosowano preparaty zewnętrzne. Na początku 2011 roku oprócz zmian naciekowych pojawiły się na skórze guzy z cechami rozpadu, owrzodzeniami, nasilonymi dolegliwościami bólowymi wymagającymi leczenia w poradni leczenia bólu.

Ze względu na stopień zaawansowania choroby oraz wyczerpanie możliwości leczenia dermatologicznego przy współistniejących obciążeniach internistycznych chorego skierowano do centrum onkologii w celu dalszego leczenia.

Pacjenta przyjęto na oddział onkologii klinicznej w październiku 2011 roku. W badaniu fizykalnym stwierdzono na skórze całego ciała liczne zlewające się zmiany o charakterze ognisk rumieniowo-naciekowych i guzowatych, skóra twarzy i głowy wolne od zmian. Na brzuchu i udzie lewym w obrębie ognisk guzowatych owrzodzenia, największe o średnicy kilkunastu cm (ryc. 1, 2). W tomografii komputerowej wykazano liczne powiększone węzły chłonne: obustronnie wzdłuż naczyń szyjnych liczne węzły chłonne miały średnicę do 1,3 cm, w dołach nadobojczykowych po stronie lewej — 2,3 cm, po stronie prawej — do 1,6 cm. Liczne patologiczne węzły chłonne stwierdzono w śródpiersiu: największe w oknie aortalno-płucnym i z grupy przytchawicznych dolnych osiągały wielkość do 1,8 cm, w przestrzeni podostrogowej — 2,8 cm oraz w obu wnękach — do 1,5 cm. Liczne powiększone węzły chłonne widoczne również w obu dołach pachowych miały do 2,5 cm po stronie lewej oraz 2,2 cm po stronie prawej. Zaobserwowano również liczne węzły chłonne o wielkości do



Rycina 1. Skóra okolicy uda lewego oraz brzucha po stronie lewej — zmiany guzowate z owrzodzeniem i martwicą



Rycina 2. Zmiany rumieniowo-naciekowe na skórze pleców i kończyn

1,4 cm we wnęce wątroby oraz krezkowe — do 1,2 cm. W sąsiedztwie naczyń biodrowych wspólnych lewych węzeł miał 2,1 cm, węzły zasłonowe były powiększone obustronnie. Liczne węzły chłonne widoczne również w dołach pachwinowych miały do 1,5 cm. Śledziona była powiększona do wielkości 14,5 × 9,5 cm. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono objawów niewydolności szpiku (hemoglobina 14,6 g/dl; płytki krwi 443 G/l; leukocyty 23,8 G/l; neutrofile 8,61 G/l). Ze względu na

znaczne zaawansowanie miejscowe choroby z naciekaniami skóry zajmujące około 80% powierzchni ciała oraz towarzyszące silne dolegliwości bólowe pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego. Ze względu na wiek i występujące obciążenia internistyczne chorego zakwalifikowano do chemioterapii według schematu FC (fludarabina 25 mg/m² 1.–3. dzień, cylofosfamid 250 mg/m² 1.–3. dzień) w cyklu co 28 dni. W terminie 3 cyklu chemioterapii zaobserwowano kliniczną progresję zmian naciekowych i guzowatych. Chorego zakwalifikowano do chemioterapii drugiego rzutu według schematu EVA (doksorubicyna 50 mg/m² 1. dzień, winblastyna 6 mg/m² 1. dzień, etopozyd 100 mg/m² 1.–3. dzień) co 28 dni. Na drugi kurs chemioterapii chory się nie zgłosił ze względu na zły stan ogólny. Rodzina poinformowała o zgonie pacjenta, jego bezpośrednią przyczyną była niewydolność oddechowa w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Omówienie

Opisywany przypadek jest przykładem rzadko występującego ziarniniaka grzybiastego i przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej oraz wskazuje na trudności diagnostyczno-terapeutyczne, z jakimi może się spotkać lekarz. W piśmiennictwie angielskim opisano kilka przypadków współistnienia tych dwóch nowotworów. Volk i wsp. [10] opisali przypadek kobiety w wieku 64 lat z erythrodermią, u której początkowo rozpoznano wczesną fazę PBL-B. W kolejnych latach doszło do progresji zmian skórnych i po ponownych badaniach wycinków skóry i powiększonego węzła chłonnego rozpoznano współistnienie pierwotnego chłoniaka skóry T-komórkowego i B-komórkowej białaczki limfocytowej.

Metzman i wsp. [11] przedstawili przypadek mężczyzny w podeszłym wieku ze zmianami skórnymi, które klinicznie i histologicznie odpowiadały ZG. U pacjenta po 2 latach występowania zmian skórnych, pojawiły się nowe zmiany naciekowe na twarzy. Badania immunohistochemiczne wycinka ze zmiany skórnej na twarzy potwierdziły obecność PBL-B (CD20+). W badaniu immunofeotypowym zmian o klinicznym obrazie ZG stwierdzono charakterystyczne cechy ziarniniaka grzybiastego, jednakże komórki ziarniniaka występowały tak samo licznie jak komórki CD20+.

Barzilai i wsp. [12] przedstawili 11 przypadków, u których ZG współistniał z chorobami rozrostowymi układu limfatycznego B-komórkowego (7 pacjentów z chłoniakiem niezziarninowym, 3 z PBL, 1 pacjent ze szpiczakiem mnogim). U 7 pacjentów pojawienie się ziarniniaka grzybiastego poprzedzone było wcześniej rozpoznaniem nowotworem układu limfoidalnego z komórek B, natomiast u 4 pozostałych pacjentów zdiagnozowano ZG jako pierwszy nowotwór. Czas, jaki upłynął

między pojawieniem się obu nowotworów, wahał się od 4 do 22 lat (średni czas: 12 lat). Wśród 7 pacjentów, u których stwierdzono ZG jako drugi nowotwór, 4 było w stopniu zaawansowania klinicznego IA, a 3 pozostali — w stopniu IB, natomiast u tych, u których ziarniniaka grzybiastego rozpoznano jako pierwszy nowotwór, choroba rozwinęła się w stopniu IB i IIB.

W opisywanym w niniejszej pracy przypadku PBL wystąpiła wcześniej niż ziarniniak grzybiasty. Na podstawie piśmiennictwa przy współistnieniu ZG i nowotworu układu limfatycznego z komórek B jako pierwszy w większości przypadków występuje rozrost z komórek B, co może wskazywać na zaburzenie regulacji funkcjonowania kontroli układu odpornościowego, a tym samym zwiększone ryzyko zachorowania na drugi nowotwór [12].

Sheibani i wsp. [13] opisują pacjentów z rozpoznaną PBL, u których w trakcie przebiegu choroby w badaniach immunohistochemicznych wycinków ze zmian skórnych stwierdzono nacieki limfocytów T charakterystyczny dla chłoniaka T-komórkowego. Komórki nowotworowe naciekające skórę różniły się morfologicznie od tych krążących we krwi obwodowej. Współwystępowanie dwóch różnych patologicznych linii komórkowych wynikało z występowania drugiego nowotworu układu limfoidalnego. Równoczesna obecność u tych samych pacjentów z PBL komórek B i T świadczy o przydatności i konieczności oceny zaburzeń limfoproliferacyjnych za pomocą wielodyscyplinarnego podejścia.

Karsai i wsp. [14] prezentują jednoczesne występowanie PBL i pierwotnie skórno T-komórkowego chłoniaka. Opisują pacjenta z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfatyczną współistniejącą z zespołem Sézariego (ZS). Jest to pierwszy przypadek ZS współistniejący z PBL, w którym zastosowano przeciwciało anti-V beta 13.6 do monitorowania zmian w krążących nowotworowych komórkach T występujących obok nowotworowych komórek B. Przeciwciało anti-V beta 13.6 zastosowano również u tego pacjenta do wykrywania patologicznych komórek T w płynie puchlinowym. Można spekulować, że współistnienie PBL i ZS jest wynikiem inicjującej wady genetycznej na poziomie wspólnej komórki macierzystej, która predysponuje zarówno komórki B, jak i komórki T do dodatkowych zmian onkogennych w bardziej zaawansowane stadia różnicowania.

Pierwotne chłoniaki skórne są rzadko występującymi jednostkami chorobowymi, dlatego istnieje niewiele badań randomizowanych, które mogłyby pomóc w ustaleniu optymalnego sposobu postępowania. Leczenie jest wielodyscyplinarne i wymaga współpracy dermatologa, onkologa lub hematologa, patomorfologa i radioterapeuty. Postępowanie w ziarniniaku grzybiastym oraz w PBL zależy od stopnia zaawansowania choroby. Postacie łagodne PBL z nieznaczną limfocytosą oraz umiarkowanym powiększeniem węzłów chłonnych, a zwłaszcza przypadki, w których nie obserwuje się

szybkiego postępu choroby (podobnie jak u opisanego pacjenta), pozostają w obserwacji. Postępowanie terapeutyczne przy rozpoznaniu ziarniniaka grzybiastego zależy od zaawansowania choroby, od stanu ogólnego pacjenta i współistniejących chorób.

Obecnie obserwuje się znaczący postęp w terapii T-komórkowych chłoniaków skórnych. Leczenie we wczesnym okresie jest ukierunkowane na zmniejszenie nasilenia objawów, uzyskanie jak najdłuższego okresu remisji przy jak najmniejszej toksyczności stosowanej terapii. We wczesnych stadiach choroby preferowane jest stosowanie leczenia miejscowego, za terapię pierwszego rzutu uważa się miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów i fotochemioterapię PUVA, ponadto można zastosować beksaroten, maści z nitrogranulogenu oraz radioterapię. W przypadku znacznie zaawansowanych zmian skórnych stosuje się: interferon alfa (IFN-alfa) (można kojarzyć z metotreksatem, beksarotenenem lub terapią PUVA), worinostat, denileukin, difitoks, metotreksat w małych dawkach [15], u pacjentów w zaawansowanym stadium przebiegającym z zajęciem narządów wewnętrznych stosuje się zaś leczenie systemowe — monoterapię (np. kortykosteroidami, cyklofosfamidem, metotreksatem, doksorubicyną, winkrystyną, etopozydem, kladribiną, fludarabiną, gemcytabiną) lub terapię wielolekową (np. COPP, ABV, CHOP). Terapia systemowa jest często wspomagana stosowaniem fotoferezy pozaustrojowej i/lub złożonej terapii czynnikami biologicznymi, takimi jak retinoidy, interferon, cytokiny, przeciwciała monoklonalne. W zaawansowanych stadiach choroby może być zastosowana auto- i allotransplantacja szpiku i/lub obwodowych komórek macierzystych. Mimo że wybór możliwych do zastosowania schematów jest duży (np. CHOP [16], EPOCH [17], CMED/ABV, pegylowana liposomalna doksorubicyna [18], FC [19], F + IFN-alfa [20], pentostatyna [21], gemcytabina [22], chlorambucyl), a leczenie prowadzi często do uzyskania regresji zmian, to jest ona bardzo krótkotrwała. Żaden z wielolekowych schematów nie ma wyraźnej przewagi nad pozostałymi, dlatego w wyborze należy się kierować stanem ogólnym pacjenta [15]. Wśród leków będących w trakcie badań klinicznych są inhibitory deacetyazy histonów (HDACI, *histone deacetylase inhibitors*): romidepsin [23], panobinostat [24], belinostat [25]; leki immunomodulujące: lenalidomid [26]; nowe retinoidy: beksaroten, tazaroten; antyfoliany: pralatreksat [27]; inhibitor fosforylasy nukleozydów purynowych: forodezyna; inhibitory proteasomu: bortezomib [28]; przeciwciała monoklonalne: zanolimumab [29], alemtuzumab [30]. Działanie terapeutyczne i korzyści wynikające z zastosowania tych leków wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
2. Legieć W. Leczenie T-komórkowych chłoniaków skórnych. W: Dmoszyńska A. (red.) Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych. Wyd. 4. Folium, Lublin 2005; 92.
3. Hodak E., David M., Marron L. i wsp. CD4/CD8 double negative epidermotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunohistochemical variant of mycosis fungoides. J. Am. Acad. Dermatol. 2006; 55: 276–284.
4. Braun-Falco O., Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landflier M. Dermatologia. Wyd. 2. Czelej, Lublin 2011; 3: 1510–1514.
5. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. i wsp. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 1713–1722.
6. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe R.T. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch. Dermatol. 2003; 139: 857–866.
7. Zackheim H.S., Amin S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 40: 418–425.
8. van Doorn R., Van Haselen C.W., van Voorst Vader P.C. i wsp. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch. Dermatol. 2000; 136: 504–510.
9. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446–5456.
10. Volk A.L., Vannuci S.A., Cook W., Listinsky C.M., Thompson K.A. Composite mycosis fungoides and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Ann. Diagn. Pathol. 2002; 6: 172–182.
11. Metzman M.S., Stevens S.R., Griffiths C.E. i wsp. A clinical and histologic mycosis fungoides simulant occurring as a T-cell infiltrate coexisting with B-cell leukemia cutis. J. Am. Acad. Dermatol. 1995; 33: 341–345.
12. Barzilai A., Trau H., David M. i wsp. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. Br. J. Dermatol. 2006; 155: 379–386.
13. Sheibani K., Forman S.J., Winberg C.D., Rappaport H. Coincidence of B-cell chronic lymphocytic leukemia and cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides): immunologic characterization by monoclonal antibodies. Blood 1983; 62: 1176–1181.
14. Karsai S., Hou J.S., Telang G. i wsp. Sézary syndrome coexisting with B-cell chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. Dermatology 2008; 216: 68–75.
15. Polakiewicz-Gilowska A., Mrochen-Domin I., Nowara E. Ziarniniak grzybiasty — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010; 6: 195–201.
16. Molin L., Thomsen K., Volden G. i wsp. Combination chemotherapy in the tumour stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. Acta Derm. Venereol. 1980; 60: 542–544.
17. Akpek G., Koh H.K., Bogen S., O'Hara C., Foss F.M. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 1999; 86: 1368–1376.
18. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H. i wsp. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer 2003; 98: 993–1001.
19. Scarisbrick J.J., Child F.J., Clift A. i wsp. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. Br. J. Dermatol. 2001; 144: 1010–1015.
20. Foss F.M., Ihde D.C., Linnoila I.R. i wsp. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2051–2059.
21. Tsimberidou A.M., Giles F., Duvic M., Fayad L., Kurzrock R. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. Cancer 2004; 100: 342–349.

22. Zinzani P.L., Baliva G., Magagnoli M. i wsp. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2603–2606.
23. Piekarczyk R., Frye R., Turner M. i wsp. A multi-institutional phase II trial of the HDAC inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5410–5417.
24. Ellis L., Pan Y., Smyth G.K. i wsp. Histone deacetylase inhibitor panobinostat induces clinical responses with associated alterations in gene expression profiles in cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 4500–4510.
25. Gimsing P., Belinostat A. A new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18: 501–508.
26. Querfeld C., Kuzel T.M., Guitart J., Rosen S.T. Preliminary results of a phase II study of CC-5013 (Lenalidomide, Revlimid) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005; 106: 936a–937a.
27. O'Connor O.A. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T-cell lymphomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 591–597.
28. Zinzani P.L., Musuraca G., Tani M. i wsp. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4293–4297.
29. Kim Y.H., Duvic M., Obitz E. i wsp. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655–4662.
30. Enblad G., Hagberg H., Erlanson M. i wsp. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 2920–2924.