

## Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>1</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>2</sup>, Waldemar Placek<sup>3</sup>, Janusz Meder<sup>4</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>5,6</sup>, Jan Walewski<sup>3</sup> w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Chorób Przenoszonych Drogą Płciową *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

<sup>4</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>5</sup>Oddział Chemioterapii Gdynskiego Centrum Onkologii — Szpital Morski im. PCK w Gdyni

<sup>6</sup>Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)

The treatment of primary cutaneous lymphoma. Recommendations of the Polish Lymphoma Research Group (PLRG)

#### Adres do korespondencji:

Dr med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło  
Klinika Dermatologii, Wenerologii  
i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
Tel.: +48 (58) 349 25 89  
Faks: +48 (58) 349 25 86  
e-mail: mwojd@gumed.edu.pl

#### STRESZCZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów układu limfoidalnego, wśród których około 75% wywodzi się z limfocytów T i których pierwotnym i dominującym klinicznie umiejscowieniem jest skóra. Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe. Diagnostyka i leczenie pierwotnych chłoniaków skóry jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani — oprócz dermatologów — również onkolodzy, hematolodzy i patomorfolodzy. Powstała w 2009 roku Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków podjęła próbę opracowania jednolitych zaleceń terapeutycznych, które byłyby uznane i stosowane w środowiskach wszystkich zaangażowanych specjalności. Są one oparte na dostępnych europejskich i światowych rekomendacjach oraz na doświadczeniu polskich ośrodków dermatologicznych i hematologicznych w zakresie leczenia chłoniaków skóry.

**Słowa kluczowe:** pierwotne chłoniaki skóry, klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skóry, leczenie miejscowe, leczenie układowe, rekomendacje

#### ABSTRACT

Primary cutaneous lymphoma is a heterogenous group of lymphoid neoplasms, mostly of T-cell origin, defined by the initial and clinically dominant involvement of skin. Clinical course and prognosis of these diseases is distinct from other nodal or extranodal lymphomas. Cutaneous lymphomas have usually very prolonged course and are incurable in most of the cases. The diagnosis and treatment planning is best applied if multidisciplinary approach involving dermatologists, oncologists, hematologists and pathologists is adopted. Cutaneous Lymphoma Section, created within the Polish Lymphoma Research Group in 2009 set out to reach a consensus on treatment guidelines that would be acknowledged by major specialties involved in the management of these patients. The guidelines are consistent with published international recommendations and supported by current practice of the Polish dermatology and hemato-oncology centers.

**Key words:** primary cutaneous lymphoma, primary cutaneous lymphoma classification, topical therapies, systemic treatment, recommendations

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 29–47

## Wstęp

Pierwotne chłoniaki skóry (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*) to heterogenna grupa rozrostów limfoproliferacyjnych o różnym stopniu złośliwości, wśród których około 75% wywodzi się z komórek T lub rzadziej z komórek B. Chłoniaki te definiuje się jako pierwotnie skórne, jeśli przy rozpoznaniu nie stwierdza się komórek chłoniakowych w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Klasyfikację pierwotnych chłoniaków skóry, która powstała w 2005 roku po połączeniu klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i *European Organization for Research and Treatment (EORTC)*, zmodyfikowaną o obecnie obowiązującą klasyfikację WHO z 2008 roku przedstawiono w tabeli 1 [1, 2]. Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi.

Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe. Diagnostyka i leczenie pierwotnych chłoniaków skóry to zagadnienie interdyscyplinarne, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologów [3]. Kluczem do właściwego leczenia CTCL jest odróżnienie innych, rzadszych postaci chłoniaków skóry od ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*). Pomaga w tym prezentacja kliniczna, ale niezbędne jest wsparcie doświadczonego patologa. Podejście terapeutyczne w chłoniakach skóry uwarunkowane jest bowiem rozpoznaniem histopatologicznym i stopniem zaawansowania nowotworu ocenianym zgodnie z klasyfikacją *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB)* (tab. 2 i 3). Właściwe rozpoznanie jest istotne, ponieważ spektrum leczenia chłoniaków różnych od ziarniniaka grzybiastego obejmuje postępowanie zachowawcze, takie jak

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

**Table 1. World Health Organization — European Organization for Research and Treatment (WHO-EORTC) classification of cutaneous lymphoma with primary cutaneous manifestations [1, 2]**

### Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T i NK

Ziarniniak grzybiasty

Odmiany ziarniniaka grzybiastego

Odmiana folikulotropowa

Siatkowica pagetoidalna

Skóra obwisła i ziarniniakowa

Zespół Sézary'ego

Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+

*Lymphomatoid papulosis*

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych

Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej

Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego

Pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T, odmiany rzadkie

Pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+

Pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$

Pierwotny chłoniak skóry z małych /średnich komórek T CD4+

### Pierwotne chłoniaki skóry z komórek B

Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej

Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania

Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek typu kończynowego

Śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B

**Tabela 2. Klasyfikacja *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood* (TNMB) ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego według *International Society of Cutaneous Lymphoma i European Organization of Research and Treatment of Cancer* (ISCL/EORTC) [1]**

**Table 2. Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB) classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome according to the International Society of Cutaneous Lymphoma and European Organization of Research and Treatment of Cancer (ISCL/EORTC) revision [1]**

<b>Skóra</b>	
T1	Zmiany rumieniowe, grudki lub/i zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni skóry
T1a	Tylko zmiany rumieniowe
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe
T2	Zmiany rumieniowe, grudki lub/i zmiany naciekowe zajmujące ponad 10% powierzchni skóry
T3	Guz (pojedynczy lub liczne) o średnicy powyżej 1 cm
T4	Erythrodermia (ponad 80% powierzchni skóry)
<b>Węzły chłonne</b>	
N0	Bez klinicznie badalnych nieprawidłowych węzłów chłonnych (szyjnych, nadobojczykowych, okolicy nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej, pachowych, pachwinowych; centralne węzły chłonne nie są ujęte w klasyfikacji); biopsja nie jest wymagana
N1	Klinicznie nieprawidłowe (spoisłe, nieregularne, w pakietach lub o średnicy przekraczającej 1,5 cm) węzły chłonne, histopatologicznie: według NCI: LN0–2 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 1
N1a	W badaniu molekularnym: poliklonalne
N1b	W badaniu molekularnym: monoklonalne
N2	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie: według NCI: LN3 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 2
N2a	W badaniu molekularnym: poliklonalne
N2b	W badaniu molekularnym: monoklonalne
N3	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie: według NCI: LN4 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 3–4, poliklonalne lub monoklonalne
Nx	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne bez oceny histopatologicznej
<b>Zajęcie narządów wewnętrznych</b>	
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych
M1	Z zajęciem narządów wewnętrznych
<b>Stopień zajęcia krwi obwodowej</b>	
B0	≤ 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sézary'ego
B0a	Poliklonalnych
B0b	Monoklonalnych
B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii komórek Sézary'ego, w ilości niespełniającej kryterium B2
B1a	poliklonalnych
B1b	monoklonalnych
B2	≥ 1000 monoklonalnych komórek Sézary'ego we krwi obwodowej lub Rozrost komórek CD3+ lub CD4+ ze stosunkiem CD4/CD8 > 10 lub Rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym fenotypie (z utratą CD7 i CD26)

Klonalność — rearanżacja receptora TCR oceniana metodą PCR lub metodą *Southern blot*; NCI — *National Cancer Institute*

**Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według *International Society of Cutaneous Lymphoma* i *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (ISCL/EORTC) (stopnie zaawansowane: IIB–IVB) [1]**

**Table 3. International Society of Cutaneous Lymphoma and European Organization of Research and Treatment of Cancer (ISCL/EORTC) revision to the staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome (advanced stages: IIB–IVB) [1]**

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</b>
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA 1	1–4	0–2	0	2
IVA 2	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

w pierwotnych skórnych chorobach limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+, na przykład w *lymphomatoid papulosis*, do bardzo agresywnego leczenia jak na przykład w pierwotnym chłoniaku skóry z komórek T  $\gamma/\delta$  lub pierwotnym chłoniaku skóry agresywnym epidermotropowym z cytotoksycznych komórek CD8+. Możliwości współczesnych metod leczenia najczęstszych postaci CTCL, takich jak ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary’ego (SS, *Sézary syndrome*), nadal niestety ograniczają się jedynie do zmniejszenia nasilenia objawów, nie wpływając na przeżycie chorych [4]. Dlatego oprócz skuteczności najważniejszym parametrem oferowanego leczenia powinno być bezpieczeństwo i poprawa jakości życia chorego. Dotyczy to również chemioterapii systemowej, co tłumaczy, dlaczego preferuje się monoterapię lekami doustnymi, a w przypadku braku odpowiedzi — dożylnymi, o jak najmniejszym profilu toksyczności. Polichemioterapia przynosi krótkotrwały efekt i wiąże się z dużą toksycznością, stąd jej stosowanie wydaje się niecelowe [4]. Wyjątkiem jest zastosowanie polichemioterapii u młodszych chorych poniżej 40.–50. roku życia jako przygotowanie do allogenicznego przeszczepienia komórek układu krwiotwórczego (allo-HCT, *allogeneic hematopoietic cell transplantation*), która daje szansę na wyleczenie [4, 5].

U chorych na CTCL w celu orientacyjnej oceny rozległości zmian skórnych zastosowanie znajduje reguła dziewiątek Wallace’a oraz reguła dłoni. Zgodnie z regułą dziewiątek powierzchnia głowy, każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnie przednia lub tylna tułowia obejmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny

dolnej to odpowiednio 18%, a powierzchnia kroczka — 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni odpowiada 1% łącznej powierzchni ciała dorosłej osoby. Powyższe zasady nie znajdują zastosowania u niemowląt, u których wykorzystuje się regułę piętek, zgodnie z którą powierzchnie głowy, przodu i tyłu tułowia stanowią po 20% powierzchni ciała, a na każdą kończynę przypada 10% ogólnej powierzchni [4, 6].

## Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T

### Ziarniniak grzybiasty

#### Stopień IA–IIA

Wiadomo, że w najwcześniejszym stadium zaawansowania choroby leczenie nie ma wpływu na długość życia pacjenta, dlatego też zaleca się terapię jak najmniej agresywną i jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która może doprowadzić do remisji zmian. Leczenie takie obejmuje: miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów, PUVA (psoralen plus fototerapia UVA) oraz UVB (przede wszystkim wąskie pasmo UVB 311) i UVA. Metody te należą do tak zwanych terapii pierwszego rzutu i w tym okresie zaawansowania choroby są leczeniem z wyboru.

Pojedyncze zmiany o charakterze rumieniowym z reguły poddają się terapii glikokortykosteroidami klasy I (dipropionian betametazonu o stężeniu 0,05% i pirośluzan mometazonu o stężeniu 0,1%) w postaci maści i kremów, doprowadzając do długotrwałych remisji. Ustępowanie zmian oceniono na 60–65% całkowitych remisji oraz 30% remisji częściowych w stopniu

T1. W stopniu T2 całkowitą remisję stwierdza się w 25% przypadków, a częściową — w 57%. Skuteczność tej metody jest w stadiach T1 i T2 porównywalna z leczeniem PUVA i UVB311 [7].

Gdy zmiany skórne są bardziej rozległe, czyli zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleconą metodą terapii jest PUVA oraz UVB311, rzadziej UVA. Fototerapia PUVA wiąże się z uwrażliwieniem skóry na promieniowanie UVA (320–400 nm) przez podawanie doustnie psoralenów: 8-metoksypsoralenu (8-MOP) w dawce 0,6–0,8 mg/kg masy ciała lub 5-metoksypsoralenu (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg masy ciała 1–2 godziny przed naświetlaniem. Przeciwwskazania do stosowania fototerapii to: ciąża, czerniak lub rak skóry (też w wywiadzie), *xeroderma pigmentosum*, toczeń układowy, podostry skórny i skórny, nadwrażliwość na światło słoneczne, promieniowanie ultrafioletowe oraz fotodermatozy, a także ekspozycja na arsen w wywiadzie, ekspozycja na promieniowanie jonizujące w przeszłości [nie w przypadku wcześniejszego zastosowania napromienia elektronami całego ciała (TSEB, *total skin electron beam therapy*)], zaćma, zapalenie rogówki (konieczna konsultacja okulistyka kwalifikująca do terapii, szczególnie do PUVA), padaczka, ciężkie choroby wątroby i nerek (przeciwwskazania do PUVA), przyjmowanie leków światłouczulających i fototoksycznych (przeciwwskazanie względne), zespół znamion dysplastycznych (przeciwwskazanie względne) oraz niewydolność krążenia (przeciwwskazanie względne) [8]. U części pacjentów z przeciwwskazaniami do fototerapii należy rozważyć kwalifikację do TSEB. Trzeba jednak pamiętać, że wymienione przeciwwskazania opracowano dla pacjentów z chorobami zapalnymi. W przypadku chorego z ziarniniakiem grzybiastym lekarz prowadzący może zdecydować o zastosowaniu fototerapii pomimo istnienia przeciwwskazań, jednocześnie uwzględniając możliwość włączenia innych metod terapeutycznych. Całkowitą remisję podczas stosowania fototerapii obserwuje się u około 58–83%, a częściową u 95% chorych [9, 10]. Remisje te trwają średnio 43 miesiące [9]. Remisję można utrzymać, kontynuując fototerapię 1 raz w tygodniu lub co 4 dni (nawet do 5 lat trwania kuracji), choć nie ma niestety dowodów potwierdzających, że fototerapia podtrzymująca zapobiega nawrotom lub przedłuża czas trwania remisji. Zalecana procedura naświetlań to:

- naświetlanie wąską wiązką UVB (UVB311) 3 razy w tygodniu do momentu ustąpienia zmian skórnych — najczęściej przez 3–4 miesiące (całkowite remisje uzyskuje się u 54–92% chorych), następnie kontynuacja 10 kolejnych naświetlań w niezmiennym rytmie lub przez 2–3 miesiące z mniejszą częstotliwością naświetlań;
- terapia PUVA 2 lub 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian skórnych (zaleca ją odpowiednio 28%

i 52% badaczy) — najczęściej przez 3–4 miesiące (odsetek całkowitych remisji wynosi 58–88% w przypadku naświetlań 2–3 razy w tygodniu, 42–86% w przypadku naświetlań 3 razy w tygodniu, 64–89% w przypadku naświetlań 2–4 razy w tygodniu), następnie kontynuacja 10 kolejnych naświetlań w niezmiennym rytmie lub przez 2–3 miesiące z ich mniejszą częstotliwością [8, 11].

Wskazane jest rozpoczynanie naświetlań od najniższych dawek UV. Kliniczna ocena efektów terapii jest wystarczająca w stopniu IA (ustępowanie rumienia), natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych należy przeprowadzić weryfikację histopatologiczną w celu oceny ustąpienia zmian skórnych. Leczenie jest z reguły dobrze tolerowane. Możliwe jest występowanie nudności (z powodu przyjmowania psoralenu) oraz fotonadwrażliwości, a po wielokrotnych kuracjach uszkodzenia posłonecznej skóry, tak zwanego *PUVA keratosis*, które jest na ogół odwracalne, ale może prowadzić do rozwoju stanów przednowotworowych oraz raka kolczystokomórkowego i czerniaka. W terapii UVB powinno się stosować szerokie pasmo promieniowania (300–320 nm) lub pasmo wąskie (311 nm), przy czym czas trwania remisji po leczeniu UVB jest zwykle krótszy niż w przypadku PUVA. Spośród tych dwóch metod pacjenci preferują terapię UVB niż PUVA, gdyż nie wymaga ona stosowania ochrony przeciwsłonecznej oczu po naświetlaniach oraz nie wywołuje nudności wynikających z przyjmowania psoralenów. Fototerapii UVB nie powinno się stosować, jeśli u chorego występują wydatne zmiany naciekowe lub zmiany guzowate [12, 13].

Skuteczność terapii można zwiększyć, łącząc PUVA z interferonem  $\alpha$ -2b (INF $\alpha$ -2b, *interferon  $\alpha$ -2b*) [14, 15] lub z retinoidami (np. z lekiem acitretin lub izotretinoina) [16]. Terapię PUVA można także zastosować jako leczenie podtrzymujące po napromienianiu elektronami na całe ciało (TSEB) [17]. W przypadku zlokalizowanych zmian naciekowych korzystniej jest wdrożyć inne metody radioterapii (szczegółowy przegląd metod radioterapii przedstawiono w dalszych częściach artykułu). Po zastosowaniu napromieniania TSEB, oprócz fototerapii PUVA, można wdrożyć mechlerotaminę (NM, *nitrogen mustard*) (lek dostępny w Polsce w trybie importu docelowego) w postaci maści lub roztworu 10–20 mg/ml 1 raz dziennie [18–20] oraz fotoforezę pozaustrojową, co umożliwi przedłużenie czasu trwania remisji, ale nie wpływa na całkowite przeżycie chorych [21–23].

Inne dostępne metody (tzw. miejscowe) to:

- karmustyna (lek dostępny w trybie importu docelowego) (BCNU) — 20–40-procentowa maść lub roztwór 10 mg w 60 ml 95-procentowego alkoholu 1 raz dziennie;
- terapia fotodynamiczna (PDT, *photodynamic therapy*) — z kwasem 5-aminolewulinowym (5-ALA)

i naświetlaniem (100 J/cm<sup>2</sup>) światłem czerwonym (50–100% remisji zmian rumieniowych i naciekowych; tylko jedno doniesienie o ustąpieniu guza) [24].

W przypadku leczenia mechlerotaminą lub karmustyną konieczne jest w Polsce sprowadzenie leku w trybie importu docelowego, co opóźnia wdrożenie terapii. Niekorzystne jest także ryzyko spowodowania wtórnych nowotworów skóry przez wymienione leki. Zaobserwowano, że reakcje nadwrażliwości występują u około 45% chorych leczonych NM (szczególnie w przypadku NM w roztworze) i u 5% chorych leczonych BCNU (karmustyna). Imikwimod oraz terapia fotodynamiczna pozostają wciąż metodami stosowanymi w nielicznych, wyspecjalizowanych ośrodkach na świecie [10, 25]. Metody te należy wykorzystywać zawsze, gdy nieskuteczne są terapie pierwszego rzutu, oraz w sytuacjach, w których rozważa się zastosowanie chemioterapii systemowej w celu opóźnienia jej wdrożenia.

Radioterapia jako metoda z wyboru jest skuteczna zarówno w stadium rumieniowym, naciekowym, jak i guzowatym ziarniniaka grzybiastego (MF), a także w przypadku nawrotów i progresji choroby.

Retinoidy to hormony steroidowe wiążące się z retinoidowymi receptorami jądrowymi: RAR (*retinoid acid receptor*) i RXR (*retinoid X receptor*). Leki z tej grupy mają działanie teratogenne, dlatego też u kobiet w wieku rozrodczym należy obowiązkowo zalecać stosowanie antykoncepcji w trakcie kuracji oraz do 2 lat po zakończeniu terapii acitretinem i etretinatem, a także 1 miesiąc po zakończeniu leczenia izotretinoiną. Konieczna jest również regularna ocena parametrów gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy) oraz funkcji wątroby (stężenie transaminaz). U wszystkich pacjentów w trakcie leczenia retinoidami występuje suchość ust i błon śluzowych, a u części także zapalenie czerwieni wargowej, spojówek, skóry (tzw. *Ro-dermatitis*), świąd skóry, przerzedzenie włosów, szorstkość paznokci. Objawy te nie są wskazaniem do odstawienia leku. Konieczne jest intensywne nawilżanie i natłuszczenie skóry preparatami z mocznikiem o stężeniu 5–10%, z kwasem  $\gamma$ -linolenowym, ceramidami itp. Podrażnienie spojówek zmniejszają preparaty typu „sztuczne łzy” lub żel do oczu zawierający dializat z krwi cieląt, przyspieszający regenerację nabłonka rogówki. Przy podrażnieniu śluzówek nosa skuteczne są preparaty nawilżające w aerozolu, zawierające na przykład oczyszczoną wodę morską z minerałami, a przy podrażnieniu śluzówek narządów płciowych stosuje się globulki i kremy z kwasem hialuronowym, pałeczkami kwasu mlekowego itp. Ostrożność jest wskazana podczas wystąpienia objawów neurologicznych (ból głowy mogące świadczyć o wzroście ciśnienia śródczaszkowego) i kardiologicznych (możliwe uszkodzenie mięśnia sercowego). Retinoidy działające nieselektywnie, takie jak etretinat

(w dawce 0,6–1,0 mg/kg masy ciała na dobę), acitretin (w dawce 0,3–0,5 mg/kg masy ciała na dobę) i izotretinoina (kwas 13-cis-retinowy, w dawce 0,8–1,0 mg/kg masy ciała na dobę), można stosować samodzielnie lub w połączeniu z PUVA oraz z INF $\alpha$ , a także z chemioterapią, dzięki czemu uzyskuje się odpowiedź u około 5–65% chorych [16, 26–28]. Dowiedziono, że odpowiedź na terapię PUVA z acitretinem w MF jest mniejsza niż w przypadku połączenia PUVA z INF $\alpha$  [15]. Beksaroten należy do reksinoidów selektywnie wiążących się z receptorem RXR. W postaci doustnej, w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, stosuje się go u chorych z MF, u których występuje oporność na leczenie. Odpowiedź na terapię z zastosowaniem beksarotenu obserwuje się po 2–4 miesiącach. W trakcie leczenia beksarotenu konieczne jest monitorowanie gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy [29–32]. Beksaroten w postaci maści (lek dostępny w trybie importu docelowego; 1-procentowa maść 2–4 razy dziennie, jeśli jest dobra tolerancja leczenia) można używać na ograniczone zmiany skórne. Zalecane jest stosowanie beksarotenu przed kuracją BCNU czy NM [33].

Metotreksat (MTX) podaje się doustnie w stadium T2 MF (stadium rumieniowo-naciekowe) w średniej dawce 20–75 mg na tydzień, w dawkach podzielonych co 12 godzin. Leczenie takie pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 12% chorych, a częściowej u 22% chorych, z okresem bezobjawowym po leczeniu trwającym średnio 15 miesięcy [34, 35]. W trakcie przyjmowania MTX należy kontrolować morfologię krwi (możliwość leukopenii) oraz stężenie aminotransferaz w surowicy, a przy przewlekłym stosowaniu, po przekroczeniu sumarycznej dawki 1,5 g, wskazana jest konsultacja hepatologiczna z ewentualną biopsją wątroby (możliwe stłuszczenie, ostry zanik, martwica, marskość wątroby). Małe dawki MTX można także łączyć z IFN $\alpha$  [36]. Metotreksat znajduje również zastosowanie w bardziej zaawansowanych stadiach MF, dobre efekty uzyskano po zastosowaniu 2–3 kursów dużych dawek MTX (> 1 g/m<sup>2</sup>) z następowym TSEB.

Podsumowanie informacji na temat leczenia ziarniniaka grzybiastego w stopniu IA–IIA przedstawiono w tabeli 4.

### Stopień IIB–IVB

Wybór rodzaju terapii zależy od wieku i stanu ogólnego pacjenta, ale przede wszystkim od stadium zaawansowania choroby. Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w poszczególnych stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego przedstawiono w tabelach 5–7. Wykazano, że zastosowanie chemioterapii u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (stopnie IIB–IVB) nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia [37], dlatego też zaleca się podawanie leków o innym mechanizmie działania, ta-

**Tabela 4. Leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IA–IIA****Table 4. Recommendations for treatment of mycosis fungoides stages IA–IIA**

Leczenie I linii
Glikokortykosteroidy miejscowo — nie w terapii przewlekłej ze względu na działanie ogólne leku; 2–3 razy w tygodniu przez 3–4 miesiące, pod okluzję
Fototerapia PUVA 2–3 razy w tygodniu, można łączyć z retinoidami/reksinoidami
Fototerapia UVB 2–3 razy w tygodniu
Miejscowo stosowany beksaroten*
Miejscowo stosowana karmustyna*
Radioterapia pojedynczych zmian
TSEB — pacjenci w stadium IB z powolną progresją
Leczenie II linii
Beksaroten doustnie w dawce 300 mg/m <sup>2</sup>
Monoterapia IFN $\alpha$ — w dawce 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA, retinoidami i reksinoidami
Małe dawki metotreksatu <i>p.o.</i> — 20–30 mg tygodniowo (do dawki 75 mg tygodniowo); skuteczne u pacjentów z towarzyszącym <i>lymphomatoid papulosis</i> ; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA i IFN $\alpha$
Vorinostat* — można łączyć ze steroidami, PUVA i IFN $\alpha$ , a także z chemioterapią
Denileukin diftitoks* — najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenem i/lub HDACI*; u pacjentów, u których komórki chłoniakowe wykazują ekspresję CD25
Nowe leki w trakcie badań klinicznych; w stadiach IA–IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli wydaje się to konieczne, najpierw należy spróbować zakwalifikować pacjenta do badania klinicznego

PUVA — psolaren plus UVA; IFN (*interferone*) — interferon; TSEB (*total skin electron beam therapy*) — napromienianie elektronami całego ciała; HDACI (*histone deacetylase inhibitor*) — inhibitor deacetylazy histonowej (vorinostat, romidepsin); *p.o.* (*per os*) — doustnie; \*lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego

kich jak IFN $\alpha$ , beksaroten czy denileukin diftitox (lek dostępny w trybie importu docelowego). Rekomendowaną opcją terapeutyczną u chorych z ziarniniakiem grzybiastym w stopniu IIB–IVB lub zespołem Sézary’ego (SS) jest próba ich leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii [4]. W ciągu ostatnich lat opublikowano wyniki badań, w których wykazano skuteczność nowych leków z grupy inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACI, *histone deacetylase inhibitors*), takich jak vorinostat, romidepsin, panabinostat i belinostat. Spośród wymienionych preparatów vorinostat i romidepsin (leki dostępne w trybie importu docelowego) zostały zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do drugiej i kolejnej linii leczenia u chorych na ziarniniaka grzybiastego. Korzystny efekt może również przynieść stosowanie przeciwciał monoklonalnych — alemtuzumabu (anty-CD52) czy zanolimumabu (anty-CD4) [38–46], jednak ze względu na małą liczbę przeprowadzonych dotychczas badań kli-

nicznych leków tych nie stosuje się rutynowo. Interesujące jest doniesienie z konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Haematology*) z 2009 roku o dużej skuteczności krótkiego kursu małych dawek alemtuzumabu (10 mg 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni) przy dobrej tolerancji i braku istotnych powikłań infekcyjnych u chorych, u których występuje oporność na co najmniej dwie linie leczenia [47]. Jeśli nie ma możliwości włączenia chorego do badania klinicznego, można podjąć próbę zastosowania chemioterapii, najlepiej w monoterapii. Ze względu na brak randomizowanych badań porównujących poszczególne rodzaje terapii jej wybór powinien być zindywidualizowany i oparty na doświadczeniu własnym ośrodka. U chorych z wolną progresją można zacząć leczenie od doustnego podania chlorambucylu (4 mg/dobę) lub etopozydu (50 mg/dobę) [48]. W przypadku zastosowania etopozydu konieczna jest kontrola morfologii krwi co najmniej raz na 2 tygodnie. Czas leczenia zależy od tolerancji i stopnia odpowie-

Tabela 5. Leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IIB

Table 5. Recommendations for treatment of mycosis fungoides stage IIB

## Leczenie I linii

IFN $\alpha$  — może być łączony z PUVA, retinoidami, beksarotenem, metotreksatem

TSEB lub naświetlania promieniowaniem X (6–10 tygodni terapii)

PUVA — jak w stadium IA–IIA

## Leczenie II linii

Beksaroten — jak w stadium IA–IIA

Vorinostat\* — jak w stadium IA–IIA

Romidepsin\*

Denileukin diftitoks\* — jak w stadium IA–IIA

Badania kliniczne nowych leków, jeśli wyżej wymienione są nieskuteczne (przed wdrożeniem chemioterapii)

Chemioterapia — jeśli nieskuteczne: beksaroten lub/i HDACI\* lub/i denileukin diftitoks\*

Monoterapia *p.o.*: chlorambucyl, etopozydMonoterapia *i.v.*: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna

Transplantacja szpiku — u wybranych pacjentów

PUVA — psolaren plus UVA; IFN (*interferone*) — interferon; TSEB (*total skin electron beam therapy*) — napromienianie elektronami całego ciała; HDACI (*histone deacetylase inhibitor*) — inhibitor deacetylazy histonowej (vorinostat, romidepsin); *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intra venous*) — dożylnie; \*lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego

dzi. U chorych z gwałtowną progresją zaleca się leczenie dożylnie. Rekomenduje się rozpoczynanie chemioterapii dożylniej od monoterapii przy użyciu gemcytabiny (6 cykli 1200 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* tygodniowo), która pozwala na uzyskanie całkowitych i częściowych remisji odpowiednio u 12% i 59% chorych o medianie czasu trwania 15 i 10 miesięcy [49]. Niedawno opublikowane badanie potwierdziło skuteczność gemcytabiny u chorych z zaawansowaną postacią MF i SS, ale odsetek odpowiedzi całkowitych był niski [50]. W Polsce gemcytabina może być podawana jedynie w formie chemioterapii niestandardowej. Alternatywnym leczeniem jest zastosowanie liposomalnej doksorubicyny. Postać liposomalna zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie leku oraz zmniejsza toksyczność, a w szczególności kardiotoxyczność. Zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (Doxil) w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co miesiąc pozwoliło na uzyskanie całkowitej i częściowej remisji u 88% chorych [51]. Inną liposomalną doksorubicynę (Caelyx) w większej dawce 40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* raz w miesiącu stosowano u chorych z opornymi lub nawrotowymi postaciami MF i SS, uzyskując 56% odpowiedzi, jednak z krótkim, 5-miesięcznym, przeżyciem wolnym od progresji choroby [52]. Innymi lekami będącymi w fazie badań u chorych z opornymi postaciami MF są temozolomid z grupy środków alkilujących pozwalający na uzyskanie odpo-

wiedzi u niemal 30% chorych w stopniu IB–IVA [53] oraz bortezomib. Zastosowanie tego ostatniego wydaje się celowe, ponieważ jądrowy czynnik  $\kappa B$  (NF $\kappa B$ , *nuclear factor  $\kappa B$* ) może odgrywać kluczową rolę w powstaniu oporności na apoptozę [54]. Pierwsze doświadczenia z zastosowaniem bortezomibu w opornych postaciach CTCL wydają się zachęcające, gdyż odpowiedź uzyskano niemal u 2/3 chorych [55]. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych z MF i SS wiąże się z dużym ryzykiem immunosupresji i miosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. Ze względu na wymienione ograniczenia polichemioterapię powinno się stosować jako jedną z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych, u których występuje oporność na wcześniejsze leczenie, lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządowym, u których konieczna jest szybka redukcja masy guza [4]. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylo-prednizon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie odpowiedzi, ale jest ona zwykle krótkotrwała [56–58]. Ponadto u pacjentów w stopniu T3 w przypad-



**Tabela 6. Leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu III oraz zespole Sézary’ego (stopień III i IVA)****Table 6. Recommendations for treatment of mycosis fungoides stage III and Sézary syndrome stages III, IVA****Leczenie I linii**

Fotoforeza pozaustrojowa — powinna być rozważana u pacjentów z zespołem Sézary’ego; często łączona z doustnymi steroidami, IFN $\alpha$ , beksarotenenem oraz metotreksatem; czas leczenia: od wielu tygodni do miesięcy

IFN $\alpha$  — 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA samodzielnie; naswietlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, beksarotenenem i fotoforezą pozaustrojową

Metotreksat — jak w stopniach mniej zaawansowanych

**Leczenie II linii**

Beksaroten — jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i INF $\alpha$

Vorinostat\* — jak w stopniach mniej zaawansowanych

Romidepsin\*

Denileukin diftitoks\* — jak w stopniach mniej zaawansowanych

Badania kliniczne nowych leków — rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii

Chemioterapia — u pacjentów z SS: po beksarotenie i/lub HDACI\* i/lub denileukin diftitoks\*

monoterapia *p.o.*: chlorambucyl, etopozyd

monoterapia *i.v.*: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna

polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)

Transplantacja szpiku — głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN $\alpha$ , beksarotenu, HDACI\*, lub denileukin diftitoks\*

PUVA — psolaren plus UVA; IFN (*interferone*) — interferon; TSEB (*total skin electron beam therapy*) — napromienianie elektronami całego ciała; HDACI (*histone deacetylase inhibitor*) — inhibitor deacetylazy histonowej (vorinostat, romidepsin); SS (*Sézary Syndrome*) — zespół Sézary’ego; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intra venous*) — dożylnie; \*lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego

ku rozpadu guzów wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo zaleca się u tych chorych używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy unikać natomiast miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na szybki rozwój oporności.

Jedyną możliwością wyleczenia, którą można rozważyć u młodych chorych, jest allogeniczne przeszczepienie komórek układu krwiotwórczego. Niedawno opublikowane doświadczenia dotyczące zastosowania allo-HCT są zachęcające [5]. Dowodzą one istnienia silnej reakcji przeszczep przeciw białaczce i możliwości uzyskania trwałych remisji. Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie całkowitych i trwałych remisji, jednak wiąże się z wysokim ryzykiem infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych. Z kolei zastosowanie procedury ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC allo-HCT, *reduced intensity conditioning allo-HCT*) cechuje się mniejszą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy, w szczególności u chorych z zaawansowanym MF/SS lub trans-

formacją MF. Dlatego też zastosowanie allo-HCT należy brać po uwagę przede wszystkim u młodych chorych w zaawansowanych stadiach choroby (stopień III–IV), przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN $\alpha$ , beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub denileukin diftitoks (dwa ostatnie dostępne w trybie importu docelowego) [4].

Podsumowanie leczenia ziarniniaka grzybiastego w stopniu IIB–IVB przedstawiono w tabelach 5–7.

**Transformacja ziarniniaka grzybiastego**

Pomimo łagodnego przebiegu większości przypadków wczesnego stadium MF u około 8–39% chorych możliwy jest także w tym okresie rozwój guzów w przebiegu transformacji wielokomórkowej, co bardzo pogarsza rokowanie. Transformację rozumie się jako obecność 4-krotnie większych komórek w porównaniu z małymi limfocytami, w ilości przekraczającej 25% nacieku lub formujących widoczne mikroskopowo guzki [59, 60]. Ryzyko transformacji wzrasta w przypadku stadiów zaawansowanych, wysokiego stężenia  $\beta$ 2-mikro-

Tabela 7. Leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IVA–IVB

Table 7. Recommendations for treatment of mycosis fungoides stages IVA–IVB

## Leczenie I linii

TSEB i/lub radioterapia fotonami X

## Chemioterapia

monoterapia: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna

## Leczenie II linii

Beksaroten — jak w stopniach mniej zaawansowanych

IFN $\alpha$  — 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA samodzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, beksarotenenem i fotoforezą pozaustrojową; rekomendowane dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii

Vorinostat\*, romidepsin\* — jak w stopniach mniej zaawansowanych

## Badania kliniczne nowych leków

Małe dawki metotreksatu — w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA

Denileukin diftitoks\* — jak w stopniach mniej zaawansowanych

## Chemioterapia

monoterapia *p.o.*: chlorambucyl, etopozydmonoterapia *i.v.*: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna

polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)

## Transplantacja szpiku — wskazania jak w stopniu III

PUVA — psolaren plus UVA; IFN (*interferone*) — interferon; TSEB (*total skin electron beam therapy*) — napromienianie elektronami całego ciała; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intra venous*) — dożylnie; \*lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego

globuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy krwi [59, 61]. Średni czas przeżycia chorych z MF z transformacją wielkokomórkową nie przekracza 2 lat; szczególnie krótko żyją pacjenci, u których do transformacji doszło we wczesnym stadium choroby. Obecność transformacji wielkokomórkowej potwierdzonej w badaniu histopatologicznym zmusza do intensyfikacji leczenia (chemioterapia systemowa i/lub radioterapia — w zależności od liczby ognisk nowotworowych) [4]. Konieczna jest wnikliwa diagnostyka przeprowadzona przez dermatopatologa w celu wykluczenia przypadków *lymphomatoid papulosis* mogących towarzyszyć MF i nie pogarszających rokowania pacjenta.

W przypadku postaci erythrodermicznych należy wdrożyć PUVA, a w przypadku nieskuteczności fototerapii należy zastosować TSEB. Warto także starannie zdiagnozować pacjenta w kierunku potencjalnych ognisk infekcji, gdyż leczenie ich doprowadza do poprawy stanu klinicznego (zmniejszenia nasilenia erythrodermii) [62, 63]. W przypadku obecności komórek Sézary'ego we krwi najkorzystniejszą metodą jest fotoforeza pozaustrojowa (ECP, *extracorporeal photophoresis*).

W przeprowadzonym badaniu klinicznym II fazy uzyskano poprawę u 30–80% chorych [64–66]. Fotoforezą pozaustrojową można łączyć z PUVA, beksarotenenem i z IFN $\alpha$  [4]. Terapią drugiego rzutu jest leczenie z zastosowaniem beksarotenu, denileukin diftitoks (lek dostępny w trybie importu docelowego), HDAC (lek dostępny w trybie importu docelowego), alemtuzumabu [4].

## Odmiany ziarniniaka grzybiastego

## Odmiana folikulotropowa

Ze względu na głębokość nacieku odmiana folikulotropowa ziarniniaka grzybiastego we wczesnych stadiach nie odpowiada w stopniu tak znacznym jak odmiana klasyczna MF na terapię ograniczone do skóry, takie jak zastosowanie mechlerotaminy (lek dostępny w trybie importu docelowego) czy PUVA. Fototerapię powinno się stosować tylko w połączeniu z INF $\alpha$  oraz z retinoidami lub reksinoidami. Rekomenduje się terapię TSEB, a w przypadku przetrwałych guzów: radioterapię celowaną [1, 67].

### Siatkowica pagetoidalna

Siatkowica pagetoidalna obejmuje typ Woringer-Kolopp — postać zlokalizowaną (odmianę Ketrion-Goodman zakwalifikowano jako pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+ lub pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$  lub okazała się ona guzowatym stadium klasycznej postaci ziarniniaka grzybiastego). Terapią z wyboru jest radioterapia lub wycięcie chirurgiczne zmiany. Alternatywą jest leczenie miejscowo steroidami lub mechloretaminą (lek dostępny w trybie importu docelowego) [1, 68–70].

### Skóra obwisła i ziarniniakowa

Odmiana ta charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z ziarniniakowym naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą jest radioterapia. Po zabiegach chirurgicznego usunięcia zmian obserwowano gwałtowne nawroty [1, 71–73].

### Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego (SS), zdefiniowana jako triada objawów: erytrodermia nowotworowa, limfadenopatia oraz odczyn białaczkowy we krwi, powinien być odróżniany od stanów, w których dochodzi do rozwoju erytrodermii u pacjentów z wcześniejszymi zmianami typowymi dla ziarniniaka grzybiastego (zgodnie z klasyfikacją WHO) [1, 2, 74]. Średni czas przeżycia pacjentów z SS wynosi 31 miesięcy, a 5 lat przeżywa około 34% chorych, podczas gdy w przypadku erytrodermicznych postaci MF przeżycie waha się od 1,5 roku do 10 lat (w zależności od wieku, stopnia zajęcia węzłów chłonnych, zajęcia krwi obwodowej oraz aktywności LDH w surowicy krwi) [72, 73]. Metodą leczenia z wyboru jest fotoforeza pozaustrojowa stosowana samodzielnie lub w połączeniu z PUVA, beksarotenem lub IFN $\alpha$ . Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF zaleca się rozpoczynanie leczenia systemowego od leków o innym mechanizmie działania, takich jak IFN $\alpha$ ,

beksaroten, romidepsin czy denileukin diftitoks (dwa ostatnie dostępne w trybie importu docelowego). Zasady stosowania chemioterapii systemowej są podobne jak w przypadku MF. U chorych z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od MTX w dawce 15–25 mg raz na tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę. Małe dawki MTX są dobrze tolerowane i można je podawać przewlekłe, przez kilka lat [75]. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną [4]. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania allo-HCT, zanim zastosuje się agresywniejszą chemioterapię. Zasady leczenia chorych na SS w stopniu III i IVA przedstawiono w tabeli 6.

### Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+

Pomimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową rokowanie w pierwotnych skórnych chorobach limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+ jest bardzo dobre.

### *Lymphomatoid papulosis (LyP)*

Choroba ma przewlekły (wieloletni) i nawrotowy przebieg. Grudki, okresowo z nekrozą na powierzchni, mają tendencję do samoistnego ustępowania, co wymusza cierpliwą postawę wyczekującą, często bez konieczności wdrażania jakiegokolwiek terapii (tzw. strategia „wait and watch”). Ponieważ nie ma możliwości wyleczenia choroby, a wdrażane metody terapeutyczne przynoszą tylko krótkotrwałe korzyści, należy stosować leczenie jak najmniej obciążające. Zaleca się małe dawki MTX (5–20 mg tygodniowo), a także PUVA oraz chemioterapię miejscową. Uzyskane remisje trwają krótko (tygodnie–miesiące), dlatego też w przypadku nielicznych zmian, bez bliznowacenia, zaleca się zachowanie postawy wyczekującej [1, 76, 77]. Zasady postępowania leczniczego w LyP przedstawiono w tabeli 8.

**Tabela 8. Leczenie *lymphomatoid papulosis***

**Table 8. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis**

#### Leczenie I linii

Postawa wyczekująca („wait and watch”)

Metotreksat 5–20 mg tygodniowo

#### Leczenie II linii

PUVA (można łączyć z IFN $\alpha$ , retinoidami lub reksinodiami)

PUVA — psolaren plus UVA; IFN (*interferone*) — interferon

**Pierwotny chłoniak skóry anaplastyczny z dużych komórek T CD30+**

Pierwotnego chłoniaka skóry anaplastycznego z dużych komórek T CD30+ (pc-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) rozpoznaje się na podstawie badania histopatologicznego, potwierdzającego ekspresję antygenu CD30+ na ponad 75% komórek, bez objawów LyP, ziarniniaka grzybiastego lub innego typu CTCL rozpoznanego przed diagnozą pc-ALCL.

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, w którym obserwuje się rozsiane zmiany guzowate, lecz się — podobnie jak LyP — stosując doustnie MTX, jednak często w większych dawkach, do 30 mg tygodniowo. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Natomiast pojedyncze guzy w przebiegu pc-ALCL lecz się za pomocą radioterapii, średnio 10–15 Gy, w 3–5 dawkach. Chemioterapia jest z reguły niewskazana i bywa stosowana tylko u nielicznych chorych z nawracającymi, mnogimi zmianami skórnymi [78]. Natomiast w rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię, zwykle opierającą się na schematach CHOP [1, 76, 77]. Zasady postępowania leczniczego w pc-ALCL przedstawiono w tabeli 9.

**Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych**

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, *adult T-cell leukemia/lymphoma*) wiąże się z infekcją wirusem HTLV-1. W Polsce nie stwierdza się zapadalności na tę chorobę. Większość przypadków charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i wymaga chemioterapii, na przykład według sche-

matu CHOP. W przypadkach o łagodniejszym przebiegu można zastosować terapię ograniczoną do skóry, podobnie jak w ziarniniaku grzybiastym [1, 79, 80].

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

Chłoniak T-komórkowy o pierwotnym umiejscowieniu podskórnym charakteryzuje się dobrym rokowaniem, 5 lat przeżywa około 81% chorych. U większości pacjentów konieczne jest zastosowanie przewlekłej steroidoterapii (prednizon w dawce 30–50 mg/dobę), a w przypadkach oporności w skojarzeniu z małymi dawkami metotreksatu. Jednak u niektórych chorych chłoniak ten może być powikłany zespołem hemofagocytarnym, niezbędna jest wówczas chemioterapia (CHOP) i/lub radioterapia [1, 81–87].

**Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego**

Chłoniak ten niemal zawsze wiąże się z infekcją wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Skóra jest drugim w kolejności narządem zajmowanym przez tę odmianę rozrostu limfoproliferacyjnego (po jamie nosowej i nosogardzieli) i może stanowić zarówno pierwotną, jak i wtórną lokalizację. Przebieg choroby jest bardzo agresywny. Nie należy rozpoczynać leczenia od chemioterapii, po której odpowiedzi są krótkie i szybko dochodzi do progresji. Leczeniem z wyboru jest radioterapia, a tylko w przypadku braku odpowiedzi można podjąć próbę systemowego leczenia chemioterapią (np. CHOP) [1, 88, 89].

**Tabela 9. Leczenie pierwotnego skórniego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek CD30+****Table 9. Recommendations for treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma****Leczenie I linii**

Wycięcie chirurgiczne

Radioterapia

Metotreksat p.o. (30 mg/tydzień)

**Leczenie II linii**

Metotreksat

Radioterapia

Chemioterapia (CHOP)

p.o. (*per os*) — doustnie

Pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T — odmiany rzadkie: pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+ i pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$

Dotychczas nie poznano optymalnego leczenia tych agresywnych chłoniaków skóry. Większość ośrodków stosuje chemioterapię (np. CHOP) w skojarzeniu z radioterapią. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HCT [1, 69, 81, 90–93].

#### **Pierwotny chłoniak skóry z małych/średnich komórek T CD4+**

W przypadkach pojedynczych zmian skórnych można zastosować wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. W pozostałych przypadkach podaje się cyklofosfamid lub IFN $\alpha$  [1, 68, 94–96].

### **Pierwotne chłoniaki skóry z komórek B**

Przebieg chłoniaków B-komórkowych (CBCL, *cutaneous B-cell lymphoma*) o pierwotnej lokalizacji ograniczonej do skóry, takich jak pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej i pierwotny chłoniak skóry z ośrodków rozmnażania, jest zwykle łagodny, a rokowanie dobre. Leczenie opiera się głównie na chirurgicznym usunięciu zmiany lub radioterapii [1, 97–114]. U chorych z chłoniakiem strefy brzeżnej z potwierdzoną infekcją *Borrelia burgdorferi* należy włączyć antybiotykoterapię (V-penicylina lub doksyklina). Leczeniem drugiej linii w pierwotnych skórnych CBCL jest zastosowanie INF $\alpha$  lub rituksymabu bezpośrednio do zmiany skórnej (w dawce 10–30 mg, 3 razy w tygodniu, 1–2 cykle w odstępach 4-tygodniowych) [3]. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, głównie w przypadku uogólnionych i bardzo zaawansowanych zmian skórnych w stadium T3 lub w przypadku zajęcia układowego, a więc obecności zmian pozaskórnych. Zaleca się wówczas monoterapię chlorambucylem lub polichemioterapię według schematu COP  $\pm$  rituksymab. Zasady postępowania terapeutycznego w pierwotnych skórnych CBCL przedstawiono w tabeli 10.

Pierwotny chłoniak skóry rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

W pierwotnych skórnych chłoniakach rozlanych z dużych komórek B typu kończynowego w przypadku choroby ograniczonej do skóry (stadium T1–T2) zaleca się stosowanie polichemioterapii według schematu R-CHOP z uzupełniającą radioterapią miejscową lub

tylko radioterapię u osób, których nie można zakwalifikować do chemioterapii (tab. 11). Natomiast w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, czyli w uogólnionym zajęciu skóry (stadium T3) lub ogniskach chłoniaka zlokalizowanych poza skórą, leczeniem z wyboru jest zastosowanie cykli R-CHOP z miejscową radioterapią lub bez niej [1, 97, 104, 108, 110, 115–117].

### **Radioterapia chorych na pierwotne chłoniaki skóry**

Promieniowanie jonizujące stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod leczenia chłoniaków skóry, a w szczególności CTCL [118]. W zależności od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chłoniaki zastosowanie mogą mieć różnego rodzaju wiązki napromieniania, począwszy od konwencjonalnego promieniowania rentgenowskiego, tak zwanego ortowoltowego o niskiej energii (80–140 kVp) lub nieco wyższej (200–280 kVp), poprzez promieniowanie gamma Co-60 (1,2 MeV), aż po szeroki zakres wiązek promieniowania jonizującego generowanych w przyspieszaczach liniowych: elektronowych (4–20 MeV), które penetrują powierzchowne i głębsze warstwy skóry, tkanki podskórnej i rejon węzłów chłonnych, albo wysokoenergetycznych fotonów X (4–20 MeV) do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała. Jeśli chłoniak zajmuje rozległe obszary skóry, ale w sposób powierzchowny, stosuje się metodę napromieniania TSEB. Najczęściej technika ta ma zastosowanie w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. W tabeli 12 przedstawiono uzgodnienia europejsko-amerykańskie dotyczące strategii postępowania w chłoniakach skórnych [119].

Technika napromieniania na całe ciało elektronami stosowana u chorych na chłoniaki skóry

Metodę TSEB wprowadzono już w latach 50. zeszłego wieku. Z biegiem lat i unowocześnieniem aparatury technikę tę modyfikowano i obecnie opiera się ona na wykorzystaniu wiązek elektronowych generowanych w przyspieszaczach liniowych o energii 3–6 MeV oraz rzadziej 9 MeV. Jest to jedna z najtrudniejszych technik w całej radioterapii, wymagająca czasochłonnej pracy zespołu doświadczonych lekarzy radioterapeutów, fizyków medycznych oraz inżynierów elektroników. W Centrum Onkologii w Warszawie wprowadzono technikę TSEB w 1992 roku. Szczegóły techniczne opisano w czasopiśmie *Nowotwory* [120]. Również w ośrodku onkologicznym w Szczecinie od 1996 roku możliwe było napromienianie chorych elektronami na całe ciało [121]. Chory napromieniany jest

Tabela 10. Leczenie pierwotnych skórnych chłoniaków B-komórkowych

Table 10. Recommendations for treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas

**Zmiany pojedyncze****Leczenie I linii**

Usunięcie chirurgiczne

Radioterapia

Antybiotyki w przypadku towarzyszącej infekcji *Borrelia burgdorferi* (V-cyllina, doksycyklina)**Leczenie II linii**

Iniekcje rituksymabu do zmiany skórnej

Iniekcje IFN $\alpha$  do zmiany skórnej

Steroidy miejscowo lub w iniekcjach do zmiany

**Zmiany liczne****Leczenie I linii**

Radioterapia

Antybiotyki w przypadku jw.

Chlorambucyl

INF $\alpha$  podskórnie**Leczenie II linii**Iniekcje IFN $\alpha$  do zmiany skórnej

Iniekcje rituksymabu do zmiany skórnej

Steroidy miejscowo lub w iniekcjach do zmiany

Rituksymab *i.v.* lub COP  $\pm$  rituksymab, gdy są uogólnione i bardzo zaawansowane zmiany skórne (stopień T3) lub zajęcie układoweIFN (*interferone*) — interferon; *i.v.* (*intra venous*) — dożylnie; COP — cyklofosamid, winkrystyna, predonizon

Tabela 11. Leczenie pierwotnego skórniego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B typu kończynowego

Table 11. Recommendations for treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

**Zmiany pojedyncze****Leczenie I linii**

Stopień T1–T2: immunochemioterapia (R-CHOP) + radioterapia uzupełniająca

Radioterapia — u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii

**Zmiany liczne, rozsiane****Leczenie I linii**Immunochemioterapia (R-CHOP)  $\pm$  radioterapia**Uwaga: Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B****Leczenie I linii**

Immunochemioterapia (także w przypadkach ograniczonych do skóry)

**Tabela 12. Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii w pierwotnych chłoniakach skórnych na podstawie uzgodnień europejsko-amerykańskich [118]****Table 12. Recommendations for radiotherapy in primary cutaneous lymphomas according to European-American revision [118]**

<b>Leczenie I linii</b>	
CS IA (zmiany minimalne)	Napromienianie okolic zajętych (IFRT). TSEB nie jest zalecana
CS IA i T1 N1	TSEB — wersja mniej intensywna
CS IB i T2 N1	Jak w CS IA. Opcja: leczenie skojarzone: IFRT + PUVA
CS IIB	TSEB. Leczenie skojarzone
CS III	TSEB
CS IVA	IFRT (fotony X). Leczenie skojarzone
CS IVB	TSEB. Opcja: leczenie skojarzone
Zespół Sézary'ego	Fotokemioterapia. Leczenie skojarzone
<b>Leczenie II linii</b>	
CS IA, IIA	TSEB
CS IIB–IVB	Leczenie skojarzone

PUVA — psolaren plus UVA; IFRT (*involved field radiation therapy*) — radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych; TSEB (*total skin electron beam therapy*) — napromienianie elektronami całego ciała

w pozycji stojącej i podczas jednej sesji napromieniania stosuje się 2–8 pól obejmujących całe ciało; chorego ustawia się w kierunku padającej wiązki elektronów kolejno z każdego pola pod innym kątem po to, aby uzyskać jednorodną dawkę w obrębie całej skóry zarówno kończyn, jak i tułowia. Im większa jest liczba pól, tym bardziej jest jednorodny rozkład dawki. Niektóre ośrodki stosują także technikę obrotową, wówczas pacjent podczas całej sesji napromieniania znajduje się przez cały czas napromieniania nieruchomo w jednej pozycji [122]. Najbardziej optymalnym schematem jest zastosowanie sześciu pól: 3 pola przednie i 3 pola tylne [123]. Chorego podczas jednego cyklu napromieniania, stojącego przodem do wiązki padających elektronów, napromienia się kolejno w 6 pozycjach. Każdy cykl napromieniania realizuje się w ciągu 2 dni, pierwszego dnia stosuje się pole przednie na wprost, pole tylne prawe skośne i pole tylne lewe skośne. Drugiego dnia pole tylne na wprost, pole przednie prawe skośne i pole przednie lewe skośne. W ciągu 2-dniowego jednego cyklu napromieniania aplikuje się dawkę całkowitą od 1,5–2,0 Gy. Lepiej tolerowana jest dawka niższa, czyli 1,5 Gy, szczególnie u chorych, u których występują zmiany atroficzne skóry, lub w sytuacji, kiedy napromienianie techniką TSEB stosuje się powtórnie. Chorych napromienia się 4 dni w tygodniu, co daje dawkę całkowitą 6–8 Gy na tydzień. Przy założeniu radykalnym TSEB dawka całkowita

wynosi od 30–40 Gy podana w okresie 8–10 tygodni z przerwą 1–2 tygodni po osiągnięciu dawki 18–20 Gy. Przy założeniu paliatywnym TSEB dawka całkowita wynosi 10–20 Gy. Podczas wszystkich seansów napromieniania prowadzi się bieżącą weryfikację deponowanej w skórze dawki całkowitej za pomocą termoluminoforów umieszczanych każdorazowo na skórze pacjenta z odczytem dozymetrycznym po każdej sesji. Rutynowo stosuje się osłony rogówki i soczewki, zakładając, że gałka oczna może otrzymać nie więcej niż 15% dawki całkowitej absorbowanej na powierzchni skóry. Osłania się również palce i boczne powierzchnie rąk i stóp w celu uniknięcia nasilonych reakcji ze strony skóry tych okolic (zjawisko nakładania się na siebie wielu pól). Podczas stosowania TSEB z założeniem paliatywnym zaleca się także stosowanie osłon skóry niezajętej nowotworem. Na miejsca ciała, które nie są bezpośrednio ekspozowane podczas tej techniki, czyli na: podeszwy stóp, okolice krocza, wewnętrzne górne części ud, okolice pachowe, tylne części uszu, szczyt czaszki oraz pod gruczołami piersiowymi u kobiet, stosuje się dodatkowe napromienianie elektronami z pól wydzielonych, podając dawkę 1 Gy dziennie do uzyskania dawki całkowitej 20 Gy. Im wyższą dawkę całkowitą napromieniania zastosowano, tym większy jest odsetek odpowiedzi: u około 50% chorych uzyskuje się odpowiedź po podaniu 8–20 Gy; u około 70% po zastosowaniu dawki 20–30 Gy; u 95%

po zastosowaniu dawki 30–40 Gy. Całkowite przeżycia 5-letnie wynoszą odpowiednio: 96% dla chorych ze zmianami płaskimi i ograniczonymi; 75% przy zmianach uogólnionych, ale płaskich; 54% przy zmianach o charakterze erythrodermii i 28% dla chorych ze zmianami guzkowymi [124]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TSEB należą: kompletne wyłysienie (100%), przebarwienia paznokci (100%), obrzęk dłoni i stóp (poniżej 50%), krwawienia z nosa (poniżej 10%), pęcherze na palcach i stopach (poniżej 5%), obrzęk ślinianek (poniżej 3%), ginekomastia u mężczyzn (poniżej 3%), łzawienie oczu (poniżej 1%) oraz przewlekła dystrofia paznokci, przewlekła suchość w jamie ustnej, częściowe lub całkowite wyłysienie i parestezje opuszek palców trwające ponad rok (poniżej 1%).

#### Radioterapia konwencjonalna na pola wydzielone

Tak jak w przypadku większości nowotworów również w przypadku chłoniaków skóry stosuje się radioterapię konwencjonalną z pól wydzielonych obejmujących zmiany chłoniakowe. Może to być napromienianie z założeniem radykalnym w przypadkach zmian powierzchniowych i nienaciekających głębiej, kiedy choroba ma charakter ograniczony, nierozsiany, w tym także jako element leczenia skojarzonego lub z założeniem paliatywnym w celu opóźnienia wzrostu nowotworu w konkretnej lokalizacji i/lub opóźnienia niekorzystnych objawów i dolegliwości związanych z progresją choroby. Radioterapia może mieć także charakter ratunkowy w przypadku występowania stanów nagłych związanych z postępowaniem choroby nowotworowej, zagrażających życiu chorego. Mając do dyspozycji nowoczesną megawoltową aparaturę radioterapeutyczną, stosownie do sytuacji klinicznej używa się wysoko energetyczne wiązki promieniowania X lub wiązki elektronów dla powierzchniowych zmian nowotworowych. Dawki całkowite napromieniania wahają się od 10 do 40 Gy zależnie od wskazań onkologicznych. Granice pól zaplanowane do napromieniania oznacza się w kilku punktach tatuażem na wypadek konieczności zastosowania w przyszłości napromieniania na okolice przyległe w stosunku do aktualnie napromienianych. Tatuaż pomaga również w razie konieczności ponownego napromieniania tego samego pola z powodu wznowy choroby pod warunkiem, że nie zostaną przekroczone dawki tolerancyjne. Wykonuje się także dokumentację fotograficzną pozwalającą w przyszłości na dokładne odtworzenie pól, które kiedykolwiek były napromieniane u danego pacjenta [125, 126].

Chłoniaki skóry bardzo dobrze odpowiadają na radioterapię (90–95% całkowitych remisji), nawet w przypadku zmian guzkowatych o średnicy przekraczającej

3 cm. Im większą zastosuje się dawkę całkowitą, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Po zastosowaniu dawki 10 Gy ryzyko nawrotu wynosi ponad 40%, po 20 Gy — 32%, pomiędzy 20 a 25 Gy — 20%, natomiast po przekroczeniu dawki całkowitej 30 Gy — blisko 0%. Większość nawrotów (80%) obserwuje się w pierwszym roku po napromienianiu, a prawie wszystkie nawroty następują w okresie 2 lat po zakończeniu leczenia energią promienistą [127].

Aby uzyskać adekwatną kontrolę miejscową zmian skórnych u chorych na MF, zwykle wystarczają dawki całkowite 30–40 Gy; dawka frakcyjna wynosi 2 Gy, napromienianie stosuje się 5 razy w tygodniu. Całkowity czas leczenia wynosi 3–4 tygodni. W przypadku zmian skórnych pojedynczych i ograniczonych u chorych na CTCL i MF doskonałe odpowiedzi obserwuje się po zastosowaniu napromieniania wiązką elektronów z pól wydzielonych dawką całkowitą 30 Gy. W tej grupie chorych 10-letni czas przeżycia całkowitego uzyskuje się niemal w 100%, a 10-letni okres wolny od wznowy stwierdza się u 80% chorych. W niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadkach zaawansowanych postaci CTCL można zastosować z założeniem paliatywnym napromienianie chorego na całe ciało wiązką wysokoenergetycznych fotonów X w niskich dawkach [118, 119, 127]. Należy pamiętać, że u przeważającej większości chorych na chłoniaki skóry regresja zmian chorobowych widoczna jest dopiero po 6–8 tygodniach od zakończenia radioterapii.

#### Przygotowanie Rekomendacji

W przygotowaniu powyższych Rekomendacji uczestniczyli także następujący członkowie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków: Andrzej Balcerzak, Piotr Boguradzki, Barbara Brzeska, Ewa Chmielowska, Joanna Czuwara, Grzegorz Dyduch, Wiesław Gliński, Robert Gniadecki, Aleksandra Grzanka, Alina Jankowska-Konsur, Alina Jarema, Wojciech Jurczak, Ewa Kazanowska, Wanda Knopińska-Posłuszny, Anna Kowalczyk, Lilianna Kulczycka, Renata Kroll, Beata Kumiega, Wojciech Legieć, Renata Maryniak, Grzegorz Mazur, Elżbieta Meszyńska, Karolina Olek-Hrab, Michał Osowiecki, Beata Piątkowska-Jakubas, Anna Pastwińska, Ewa Paszkiewicz-Kozak, Ewa Robak, Iwona Rogala-Poborska, Joanna Romejko-Jarosińska, Jadwiga Roszkiewicz, Lidia Rudnicka, Grzegorz Rymkiewicz, Dariusz Sawka, Wojciech Silny, Monika Słowińska, Michał Taszner, Anna Twardosz, Anna Wojaś-Pelc, Edyta Węgrzyn, Dorota Wielowiejska-Szybińska, Dariusz Wołowicz, Tomasz Wróbel, Renata Zaucha, Dorota Zduńczyk.

Autorzy pracy nie zgłaszają sprzeczności interesów.



## Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2008; 179–317.
3. Gniadecki R. Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 3: 103–108.
4. Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T. How we treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337–4353.
5. Duarte R.F., Schmitz N., Servitje O., Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 597–604.
6. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G. i wsp. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 95–106.
7. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 949–954.
8. Herrmann J.J., Roenigk H.H. Jr, Hurria A. i wsp. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 234–242.
9. Wolska H. *Metody fototerapii*. W: Wolska H. *Fototerapia w dermatologii*. Wyd. Czelej, Lublin 2006: 19–46.
10. Berthelot C., Rivera A., Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7: 655–666.
11. Carter J., Zug K.A. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 39–50.
12. Hofer A., Cerroni L., Kerl H., Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 1999; 135: 1377–1380.
13. Gathers R.C., Scherschun L., Malick F., Fivenson D.P., Lim H.W. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 191–197.
14. Rupoli S., Barulli S., Guiducci B. i wsp. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous T-Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999; 84: 809–813.
15. Stadler R., Otte H.G., Luger T. i wsp. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998; 92: 3578–3581.
16. Thomsen K., Hammar H., Molin L., Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm. Venereol.* 1989; 69: 536–538.
17. Quirós P.A., Jones G.W., Kacinski B.M. i wsp. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 1027–1035.
18. Hoppe R.T., Abel E.A., Deneau D.G. i wsp. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1796–1803.
19. Vonderheid E.C., Tan E.T., Kantor A.F., Shrager L., Micaily B., Van Scott E.J. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20: 416–428.
20. Kim Y.H., Martinez G., Varghese A., Hoppe R.T. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 165–173.
21. Chinn D.M., Chow S., Kim Y.H., Hoppe R.T. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 951–958.
22. Wilson L.D., Jones G.W., Kim D. i wsp. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 54–60.
23. Duvic M., Olsen E.A., Omura G.A. i wsp. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of peldesine (BCX-34) cream as topical therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44: 940–947.
24. Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002; 27: 516–518.
25. Deeths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P., Zeng C., Aeling J.L. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 275–280.
26. Abeni D., Frontani M., Sampogna F. i wsp. Circulating CD8+ lymphocytes, white blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 324–330.
27. Knobler R.M., Trautinger F., Radaszkiewicz T., Kokoschka E.M., Micksche M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alpha-2b and retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24: 247–252.
28. Zhang C., Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 322–330.
29. Talpur R., Ward S., Apisarnthanarax N., Breuer-Mcham J., Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 672–684.
30. Duvic M., Hymes K., Heald P. i wsp.; Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2456–2471.
31. Duvic M., Martin A.G., Kim Y. i wsp. Worldwide Bexarotene Study Group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targetin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 581–593.
32. Gniadecki R., Assaf C., Bagot M. i wsp. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 433–440.
33. Breneman D., Duvic M., Kuzel T., Yocum R., Truglia J., Stevens V.J. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 325–332. Errata: *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 1386.
34. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 873–878.
35. McDonald C.J., Bertino J.R. Treatment of mycosis fungoides lymphoma: effectiveness of infusions of methotrexate followed by oral citrovorum factor. *Cancer Treat. Rep.* 1978; 62: 1009–1014.
36. Avilés A., Nambo M.J., Neri N. i wsp. Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007; 22: 836–840.
37. Kaye F.J., Bunn P.A. Jr, Steinberg S.M. i wsp. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1784–1790.
38. Mann B.S., Johnson J.R., He K. i wsp. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2318–2322.
39. Piekarczyk R., Frye R., Turner M. i wsp. A Multi-Institutional Phase II of the HDAC Inhibitor Romidepsin as Monotherapy for Patients with Cutaneous T-cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5410–5417.
40. Prince H.M., Bishton M.J., Johnstone R.W. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol.* 2009; 5: 601–612.
41. Gimsing P. Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18: 501–508. Errata: *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18: 873.
42. Bernengo M.G., Quaglino P., Comessatti A. i wsp. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92: 784–794.
43. 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.
44. Kennedy G.A., Seymour J.F., Wolf M. i wsp. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71: 250–256.
45. Thursky K.A., Worth L.J., Seymour J.F., Prince H.M., Slavin M.A. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 3–12.
46. Gautschi O., Blumenthal N., Streit M., Solenthaler M., Hunziker T., Zehäusern R. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sézary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). *Eur. J. Haematol.* 2004; 72: 61–63.
47. Fisher D.C., Tawa M., Walsh M., Clark R.A., Kupper T.S. Low-Dose

- Alemtuzumab Is Uniquely Effective in Refractory Leukemic Cutaneous T Cell Lymphoma (L-CTCL). *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2009; 114: 3748-3751.
48. Harland C.C., Balsitis M., Millard L.G. Sezary-type cutaneous T-cell leukaemia. Response to Winkelmann regimen. *Acta Derm. Venereol.* 1990; 70: 251-253.
  49. 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.
  50. Duvic M., Talpur R., Wen S., Kurzrock R., David C.L., Apisarnthanas N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51-58.
  51. 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.
  52. Quereux G., Marques S., Nguyen J.M. i wsp. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch. Dermatol.* 2008; 144: 727-733.
  53. Tani M., Fina M., Alinari L., Stefoni V., Baccarani M., Zinzani P.L. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005; 90: 1283-1284.
  54. Sors A., Jean-Louis F., Pellet C. i wsp. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood* 2006; 107: 2354-2363.
  55. 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.
  56. Fierro M.T., Quagliano P., Savoia P., Verrone A., Bernengo M.G. 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: 583-588.
  57. 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.
  58. Mebazaa A., Dupuy A., Rybojad M. i wsp. ESHAP for primary cutaneous T-cell lymphomas: efficacy and tolerance in 11 patients. *Hematol. J.* 2005; 5: 553-558.
  59. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92: 1150-1159.
  60. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M. i wsp. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood* 2000; 95: 2212-2218.
  61. Arulogun S.O., Prince H.M., Ng J. i wsp. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008; 112: 3082-3087.
  62. Talpur R., Bassett R., Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 105-112.
  63. Jackow C.M., Cather J.C., Hearne V., Asano A.T., Musser J.M., Duvic M. Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997; 89: 32-40. Errata: *Blood* 1997; 89: 3496.
  64. Oliven A., Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev.* 2001; 15: 103-108.
  65. Dani T., Knobler R. Extracorporeal photoimmunotherapy-photopheresis. *Front. Biosci.* 2009; 14: 4769-4777.
  66. Scarisbrick J.J., Taylor P., Holtick U. i wsp. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 659-678.
  67. Van Doorn R., Scheffer E., Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 191-198.
  68. Willemze R., Kerl H., Sterry W. i wsp. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-371.
  69. Berti E., Tomasini D., Vermeer M.H., Meijer C.J., Alessi E., Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 483-492.
  70. Mielke V., Wolff H.H., Winzer M., Sterry W. Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypical findings. *Arch. Dermatol.* 1989; 125: 402-406.
  71. LeBoit P.E. Granulomatous slack skin. *Dermatol. Clin.* 1994; 12: 375-389.
  72. Van Haselen C.W., Toonstra J., van der Putte S.J., van Dongen J.J., van Hees C.L., van Vloten W.A. Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology.* 1998; 196: 382-391.
  73. Clarijs M., Poot F., Laka A., Pirard C., Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology.* 2003; 206: 393-397.
  74. Burg G., Kempf W., Cozzio A. i wsp. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J. Cutan. Pathol.* 2005; 32: 647-674.
  75. Zackheim H.S., Epstein E.H. Jr. Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 21: 757-762.
  76. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C. i wsp. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000; 95: 3653-3661.
  77. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 470-481.
  78. Kadin M.E., Carpenter C. Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 244-256.
  79. Yamada Y., Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia — lymphoma in Japan. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 611-618.
  80. Hermine O., Allard I., Lévy V., Arnulf B., Gessain A., Bazarbachi A., French ATL therapy group. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol. J.* 2002; 3: 276-282.
  81. Gonzalez C.L., Medeiros L.J., Brazier R.M., Jaffe E.S. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 17-27.
  82. Burg G., Dummer R., Wilhelm M. i wsp. A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1078-1081.
  83. Salhany K.E., Macon W.R., Choi J.K. i wsp. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 881-893.
  84. Weenig R.H., Ng C.S., Pernicaro C. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: an elusive case presenting as lipomembranous panniculitis and a review of 72 cases in the literature. *Am. J. Dermatopathol.* 2001; 23: 206-215.
  85. Santucci M., Pimpinelli N., Massi D. i wsp. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003; 97: 610-627.
  86. Hoque S.R., Child F.J., Whittaker S.J. i wsp. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148: 516-525.
  87. Massone C., Chott A., Metzger D. i wsp. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 719-735.
  88. Cheung M.M., Chan J.K., Lau W.H. i wsp. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 70-77.
  89. Bekkenk M.W., Jansen P.M., Meijer C.J., Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1097-1108.
  90. Agnarsson B.A., Vonderheid E.C., Kadin M.E. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22: 569-577.
  91. Toro J.R., Liewehr D.J., Pabby N. i wsp. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101: 3407-3412.

92. De Wolf-Peeters C., Achten R. Gammadelta T-cell lymphomas: a homogeneous entity? *Histopathology* 2000; 36: 294–305.
93. Jaffe E.S., Krenacs L., Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 175–184.
94. Grange F., Hedelin G., Joly P. i wsp. Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999; 93: 3637–3642.
95. Beljaards R.C., Meijer C.J., Van der Putte S.C. i wsp. Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J. Pathol.* 1994; 172: 53–60.
96. Bekkenk M.W., Vermeer M.H., Jansen P.M. i wsp. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003; 102: 2213–2219.
97. Dummer R., Kempf W., Hess Schmid M., Häffner A., Burg G. Therapy of cutaneous lymphoma — current practice and future developments. *Onkologie* 2003; 26: 366–372.
98. Zenahlik P., Fink-Puches R., Kapp K.S., Kerl H., Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt* 2000; 51: 19–24.
99. Kirova Y.M., Piedbois Y., Le Bourgeois J.P. Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiother. Oncol.* 1999; 52: 15–18.
100. Heinzerling L., Dummer R., Kempf W., Schmid M.H., Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2000; 136: 374–378.
101. Paul T., Radny P., Kröber S.M., Paul A., Blaheta H.J., Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144: 1239–1243.
102. Kütting B., Bonsmann G., Metz D., Luger T.A., Cerroni L. *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: 311–314.
103. Voss N., Kim-Sing C. Radiotherapy in the treatment of dermatologic malignancies. *Dermatol. Clin.* 1998; 16: 313–320.
104. Heinzerling L.M., Urbanek M., Funk J.O. i wsp. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 1835–1844.
105. Gellrich S., Muhe J.M., Pelzer K., Audring H., Sterry W. Anti-CD20 antibodies in primary cutaneous B-cell lymphoma. Initial results in dermatologic patients. *Hautarzt* 2001; 52: 205–210.
106. Sabroe R.A., Child F.J., Woolford A.J., Spittle M.F., Russell-Jones R. Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 157–161.
107. Rijlaarsdam J.U., Toonstra J., Meijer O.W., Noordijk E.M., Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 549–555.
108. Grange F., Bekkenk M.W., Wechsler J. i wsp. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3602–3610.
109. Soda R., Costanzo A., Cantonetti M., Orlandi A., Bianchi L., Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta. Derm. Venereol.* 2001; 81: 20720–20728.
110. Bekkenk M.W., Vermeer M.H., Geerts M.L. i wsp. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2471–2478.
111. Cerroni L., Arzberger E., Pütz B. i wsp. Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000; 15: 3922–3928.
112. Pimpirelli N., Vallecchi C. Local orthovolt radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: results in a series of 115 patients. *Skin Cancer* 1999; 14: 219–224.
113. Piccinno R., Caccialanza M., Berti E. Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13: 49–52.
114. Smith B.D., Glusac E.J., McNiff J.M. i wsp. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 634–639.
115. Vermeer M.H., Geelen F.A., van Haselen C.W. i wsp. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1304–1308.
116. Brogan B.L., Zic J.A., Kinney M.C., Hu J.Y., Hamilton K.S., Greer J.P. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 223–228.
117. Ferreri A.J., Campo E., Seymour J.F. i wsp. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 173–183.
118. Heese C., Beriwal S., Brady L.W., Vonderheid E.C. Cutaneous T-cell Lymphoma. W: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Principles and Practice of Radiation Oncology, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2008; 1766–1776.
119. Jones G.W., Kacinski B.M., Wilson L.D. i wsp. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Projekt Group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 364–370.
120. Jarząbski A., Meder J., Kawecki. Zastosowanie metody napromieniania całej skóry wiązką elektronów (total skin electron beam irradiation — TSEBI) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. *Nowotwory* 1994; 44: 244.
121. Rubik A., Jarema A., Rogowska D. Napromienianie elektronami skóry całego ciała w przebiegu Mycosis fungoides. *Współcz. Onkol.* 1999; 3: 123–125.
122. Bjarngard B.E., Chen G.T.Y., Piontek R. Analysis of dose distributions in whole body superficial electron therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977; 2: 319.
123. Page V., Gardner A., Karzmark C.J. Patient dosimetry in the electron treatment of large superficial lesions. *Radiology* 1970; 94: 635.
124. Hoppe R.T., Cox R.S., Fuks Z. i wsp. Electron beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford experience. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 691–670.
125. Micaily B., Miyamoto C., Kantor G. i wsp. Radiotherapy for unifocal mycosis fungoides. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 361–364.
126. Micaily B., Moser C., Vonderheid E.C. i wsp. The radiation therapy of early stage mycosis fungoides. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 18: 1333–1339.
127. Maingon P., Truc G., Dalac S. i wsp. Radiotherapy of mycosis fungoides: Indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother. Oncol.* 2000; 54: 73–78.