

Anna Polakiewicz-Gilowska, Izolda Mrochen-Domin, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

# Ziarniniak grzybiasty — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Mycosis fungoides — a case report

## Adres do korespondencji:

Lek. Anna Polakiewicz-Gilowska  
 Klinika Onkologii Klinicznej  
 i Doświadczalnej, Centrum Onkologii  
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
 Oddział w Gliwicach  
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,  
 44-101 Gliwice  
 Tel.: +48 (32) 278 87 04  
 Faks: +48 (32) 278 87 16  
 e-mail: polakiewicz@tlen.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2010, tom 6, nr 4, 195–201  
 Copyright © 2010 Via Medica  
 ISSN 1734-3542  
 www.opk.viamedica.pl

## STRESZCZENIE

Ziarniniak grzybiasty jest najczęściej występującym typem skórno-łoniaka T-komórkowego, charakteryzującym się indolentnym przebiegiem z ewolucją zmian skórnych. Ustalenie rozpoznania może być trudne ze względu na bardzo zróżnicowany obraz kliniczny zmian skórnych.

W pracy przedstawiono przypadek 64-letniej chorej na ziarniniaka grzybiastego o dość szybkim przebiegu choroby, uwzględniając kontekst wielodyscyplinarnego leczenia w tym typie chłoniaka.

**Słowa kluczowe:** ziarniniak grzybiasty, radioterapia, chemioterapia

## ABSTRACT

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma, characterized by an indolent clinical course with subsequent evolution of patches, plaques and tumors. Diagnosis of MF can be difficult due to highly variable presentations.

We present a case of rather rapidly progressive MF in a 64-year-old female who initially presented with psoriasiform patches in context of multidisciplinary approach to this type of disorder.

**Key words:** mycosis fungoides, radiotherapy, chemotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 195–201

## Wstęp

Ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*) i jego wariant białaczkowy — zespół Sezary'ego (SS, *Sezary syndrome*) — należą do najczęściej występujących podtypów pierwotnych chłoniaków skórnych — heterogennej i rzadko spotykanej grupy chorób rozrostowych układu chłonnego (tab. 1) [1]. Ich częstość występowania szacuje się na 2% wszystkich chłoniaków, z czego 75% wywodzi się z komórek T [2]. Charakterystyczny dla tego chłoniaka T-komórkowego jest immunofenotyp CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>. W Polsce w 2007 roku odnotowano 157 przypadków obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (56 u kobiet i 101 u mężczyzn) [3]. Są to chłoniaki o wieloletnim przebiegu i biorąc pod uwagę brak możliwości ich wyleczenia, postępowanie terapeutyczne powinno być ukierunkowane na zwalczanie ob-

jawów choroby przy jego jak najmniejszej toksyczności, z zachowaniem jak najlepszej jakości życia.

## Opis przypadku

Chorą w wieku 64 lat pierwotnie zdiagnozowano na oddziale dermatologicznym w sierpniu 2003 roku z podejrzeniem alergicznego zapalenia skóry. Rozpoznano przyłuszczycę i zastosowano fototerapię UVB 311 oraz miejscowo kwas borny i hydrokortyzon w maści. W styczniu 2007 roku pojawiło się nasilenie zmian skórnych, wysunięto podejrzenie ziarniniaka grzybiastego. Pobrano wycinek skóry i zastosowano leczenie psoralenem z fototerapią UVA (PUVA). W krótkim czasie po jego zakończeniu pojawiła się progresja zmian. Preparaty konsultowano w Instytucie

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

**Table 1.** World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphoma with primary cutaneous manifestations [1]

<b>Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T i NK</b>
Ziarniniak grzybiasty (MF)
Odmiany ziarniniaka grzybiastego:
MF folikulotropowy
Siatkowica pagetoidalna
Skóra obwisła i ziarniniakowa
Zespół Sezary'ego (SS)
Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych (ATCLL)
Pierwotne skórne rozrosty limfoproliferacyjne z komórek T CD30+
Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny wielokomórkowy
<i>Lymphomatoid papulosis</i>
Podskórna postać chłoniaka T-komórkowego typu zapalenia tkanki podskórnej
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego
Pierwotne skórne chłoniaki T-komórkowe, niesklasyfikowane
Pierwotnie skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+
Skórny chłoniak z komórek $\gamma/\delta$
Pierwotnie skórny pleomorficzny chłoniak z komórek małych i średniej wielkości CD4+
<b>Pierwotne chłoniaki skóry B-komórkowe</b>
Pierwotny chłoniak skóry B-komórkowy strefy brzeżnej
Pierwotny chłoniak skóry grudkowy
Pierwotny chłoniak skóry rozlany B-komórkowy typu kończynowego
Pierwotny chłoniak skóry rozlany B-komórkowy, inne
Śródnaczyniowy wielokomórkowy chłoniak B-komórkowy
<b>Nowotwory z komórek prekursorowych</b>
Chłoniak blastyczny z komórek NK (nowotwór hematodermiczny z komórek CD4+/CD56+)

Onkologii w Gliwicach, gdzie potwierdzono utkanie ziarniniaka grzybiastego z aktywnością mitotyczną Ki67 do 45%, CD20<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>. W kwietniu 2007 roku w badaniu przedmiotowym na skórze obu kończyn górnych, brzucha i pośladków odnotowano zmiany rumieniowe i naciekowe, a w obrębie skóry brzucha i kończyn górnych oraz piersi lewej liczne zmiany guzowate o wymiarach 2,5–3 cm. Objawów ogólnych nie stwierdzono. W wynikach badań laboratoryjnych i obrazowych nie odnotowano odchyień od wartości prawidłowych. Ustalono stopień zaawansowania IIB. Pacjentkę zakwalifikowano do monochemioterapii z użyciem cyklofosfamidu (750 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni).

Po podaniu 4 cykli uzyskano około 70-procentową regresję zmian, kontynuowano chemioterapię w połączeniu z leczeniem miejscowym: 1-procentowa maść z rifampicyny, gentamycyna, maść zawierająca bacytracynę i neomycynę (Baneocin). W listopadzie 2007 roku

w terminie podania 7. cyklu u chorej pojawiły się nowe zmiany naciekowe na skórze obu kończyn dolnych. Dołączono prednizon w dawce 60 mg/dobę w dniach 1.–7., co pozwoliło na uzyskanie regresji zmian. Do stycznia 2008 roku pacjentka w sumie otrzymała 11 cykli leczenia (7 monoterapii z cyklofosfamidem i 4 cykle w skojarzeniu z prednizonem), tolerancja leczenia była bardzo dobra.

W terminie 12. cyklu chemioterapii zaobserwowano kliniczną regresję zmian naciekowych w zakresie skóry kończyn dolnych i chorą zakwalifikowano do radioterapii całej powierzchni skóry (TSEB, *total skin electron beam*).

W okresie od 16 stycznia do 14 lutego 2008 roku stosowano napromienianie skóry całego ciała elektromi 6 MeV dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 32 Gy. Uzyskano znaczną, ale krótkotrwałą regresję zmian.

W marcu 2008 roku chora zauważyła pojawienie się zmian rumieniowatych i guzowatych nacieków na skórze podudzia prawego. Zmiany były bolesne, towarzyszyły im stany podgorączkowe do 38°C. Do leczenia włączono glikokortykosteroidy (doustnie i zewnętrznie w postaci maści) oraz ponownie pobrano wycinek z owrzodzenia uda prawego. W badaniu histopatologicznym wykazano fenotyp CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD20<sup>-</sup>, co mogło odpowiadać ziarniniakowi grzybiastemu z głębokim naciekiem, brakiem epidermotropizmu i wysoką aktywnością proliferacyjną (Ki67 określono na 80%) sugerującą fazę guzowatą choroby.

W związku z progresją zmian guzowatych w obrębie kończyn dolnych pacjentkę ponownie zakwalifikowano do radioterapii. Na tym etapie choroby zmiany na skórze miały charakter owrzodzeń, które były umiejscowione poniżej i na bocznej powierzchni stawu kolanowego oraz w obrębie skóry uda prawego. Ich maksymalny wymiar wyniósł 5 cm.

Od 27 maja do 13 czerwca 2008 roku u chorej stosowano napromienianie elektronami 6 MeV na obszar nacieku ziarniniaka w obrębie podudzia i prawego uda dawką frakcyjną 2 Gy/guz do dawki całkowitej 30 Gy/guz na każdy z dwóch obszarów.

W lipcu 2008 roku chora zgłosiła się ponownie do Instytutu Onkologii z nowymi zmianami skórnymi w obrębie obu kończyn dolnych, ramienia oraz stawu łokciowego kończyny górnej lewej. Miejscowo stosowała krem z sulfadiazyną i preparat z kwasem fusydowym, wspomagająco krem zawierający oliwkę z ozonem (Ozonella). Dodatkowo z powodu dolegliwości bólowych przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol i oksazepam. Leczenie miejscowe było mało skuteczne i wobec dalszej progresji choroby w połowie sierpnia 2008 roku zdecydowano o włączeniu chemioterapii drugiej linii z zastosowaniem fludarabiny (25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., w rytmie co 28 dni). Po podaniu pierwszego cyklu leczenia wystąpiły silne bóle w miejscach owrzodzeń skórnych, co było powodem włączenia preparatu doustnej morfiny w dawce dobowej 60 mg, dodatkowo pacjentka przyjmowała diosminę (Diosminex), sertralinę (Stimulotion), miejscowo stosowała opatrunki Grassolind i maści zawierające neomycynę (Neomycinum) oraz fibrynolizynę i deoksyrybonukleazę (Fibrolan). Z owrzodzeń sączyła się duża ilość ropno-śluzowej wydzieliny. W badaniu mikrobiologicznym zidentyfikowano *Enterococcus faecalis* ze skąpym wzrostem i *Stenotrophomonas maltophilia* ze wzrostem bardzo obfitym. Zastosowano antybiotyki zgodnie z antybiogramem (doksycylinę, następnie amoksyicylinę z kwasem klawulanowym), uzyskując niewielką poprawę stanu miejscowego.

W terminie 3. cyklu odnotowano progresję choroby: zwiększenie wymiarów owrzodzeń na skórze kończyn dolnych. W badaniach laboratoryjnych pojawiły się

cechy niedokrwistości — stężenie hemoglobiny wynosiło 9,4 g/dl. Ze względu na progresję, stabilny stan ogólny i dotychczasową dobrą tolerancję leczenia chorą zakwalifikowano do chemioterapii według schematu AVNP zawierającej antracyklinę (50 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1.), winblastynę (6 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1.), mechloroetaminę (6 mg/m<sup>2</sup>, w dniach 1. i 8.) i prednizon (60 mg w sposób ciągły) w rytmie co 28 dni. Profilaktycznie zastosowano benzylopenicylinę benzatynową w dawce 1,2 mln j.m. domięśniowo co 14 dni. Po 2 cyklach chemioterapii zaobserwowano regresję zmian o około 35%, chora przyjmowała mniejszą ilość leków przeciwbólowych. Leczenie było powikłane neutropenią i niedokrwistością w stopniu G3 według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Miejscowo stosowano opatrunki z włókien alginianów wapnia (Sorbalgon) i zawierające srebro metaliczne (Atrauman) z dobrym efektem, aż do całkowitego ustąpienia wysięku. Po podaniu 7. cyklu stwierdzono 80-procentową regresję, w związku z tym kontynuowano leczenie. Z powodu powikłań hematologicznych odstąpiono od podawania mechloroetaminy dożylnie, zastępując ją 10-procentową maścią zawierającą ten lek, a także zredukowano dawkę antracyklin o 25%. Do maja 2009 roku chora otrzymała 9 cykli tego leczenia, uzyskano ponad 80-procentową regresję zmian na skórze i ogólną poprawę stanu ogólnego. Po 2 miesiącach od zakończenia chemioterapii III linii chora w czerwcu 2009 roku zgłosiła się z powodu gwałtownej progresji miejscowej w postaci rozległych nacieków ziarniniaka w obrębie prawej kończyny dolnej (naciek nad stawem kolanowym wielkości 10 cm, w 2/3 górnych podudzia zlewające się 4 owrzodzenia, największe z nich o średnicy 8 cm, nad ścięgnem Achillesa pojawiło się głębokie owrzodzenie o wymiarach 9 × 8 cm). Zmiany były bardzo bolesne, nastrój chorej był znacznie obniżony, występowały u niej objawy depresyjne i nasilony świąd skóry całego ciała. Chora stosowała przeciwbólowo preparaty doustne morfiny, ketoprofen (Ketonal), tramadol (Tramal), kodeinę, ponadto prednizon w dawce 40 mg dziennie, konieczne było zaopatrzenie jej w kule łokciowe. W związku z obserwowaną progresją zakwalifikowano ją do leczenia beksaroteniem (w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>). Bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia IV linii z powodu podwyższonego stężenia cholesterolu i triglicerydów otrzymała statyny. Po 20 dniach stosowania beksarotenu, chora zgłaszała zwiększoną męczliwość i osłabienie. W wynikach badań laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań od normy, a stężenie lipidów uległo normalizacji. Zmiany naciekowe na skórze również zmniejszyły się o około 20%, jednak wyraźnie zwiększył się wysięk z owrzodzeń na kończynach dolnych. Kontynuowano terapię systemową.

We wrześniu 2009 roku (w 40. dniu kuracji beksaroteniem) chorą przyjęto do Kliniki Onkologii Klinicznej

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

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

Skóra	
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	Erytrodermia (ponad 80% powierzchni skóry)
Węzły chłonne	
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: wg NCI LN3 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 2.
N2a	W badaniu molekularnym: poliklonalne
N2b	W badaniu molekularnym: monoklonalne
N3	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie: wg NCI LN4 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 3.–4., poliklonalne lub monoklonalne
Nx	Klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne bez oceny histopatologicznej
Zajęcie narządów wewnętrznych	
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych
M1	Z zajęciem narządów wewnętrznych
Stopień zajęcia krwi obwodowej	
B0	≤ 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sezary'ego
B0a	poliklonalnych
B0b	monoklonalnych
B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii komórek Sezary'ego, w ilości niespełniającej kryterium B2
B1a	poliklonalnych
B1b	monoklonalnych
B2	≥ 1000 monoklonalnych komórek Sezary'ego we krwi obwodowej

Klonalność — rearanżacja receptora komórek T (TCR) oceniana metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub *Southern blot analysis*; NCI — *National Cancer Institute*

Instytutu w Gliwicach w stanie średnio ciężkim z objawami splątania, niepamięci świeżej i nasilającego się ogólnego osłabienia. Na podstawie przeprowadzonych badań dodatkowych wykluczono zespół lizy guza. Zalecono konsultację neurologiczną, w trakcie której nie stwierdzono cech uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i ustalono, iż pogorszenie stanu neurologicznego może być związane z efektem skumulowania

leków: morfiny (MST) i zolpidemu (Stilnox) przyjmowanego z powodu bezsenności. W czasie hospitalizacji stan chorej pogarszał się: nasilały się dolegliwości bólowe, okresowo występowały zaburzenia pamięci i mowy. Chora była płaczliwa i niespokojna. Ze względu na pogarszający się stan ogólny zdecydowano o redukcji dawki beksarotenu o 25%. Zmodyfikowano leczenie wspomagające, uzyskując poprawę stanu ogólnego.

**Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według *International Society of Cutaneous Lymphoma and European Organization for Research and Treatment of Cancer (ISCL/EORTC)* [1]**

**Table 3.** International Society of Cutaneous Lymphoma and European Organization for Research and Treatment of Cancer revision to the staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome (ISCL/EORTC) [1]

	T	N	M	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

Chorą wypisano ze szpitala z zaleceniem kontynuacji terapii beksarotenem w dawkach zredukowanych. Nie zgłosiła się w wyznaczonym terminie przyjęcia. Rodzina poinformowała o zgonie pacjentki, który nastąpił w dniu 28 września 2009 roku.

## Dyskusja

Pierwotne chłoniaki skórne są rzadko występującymi jednostkami chorobowymi, stąd istnieje niewiele badań randomizowanych, które mogłyby pomóc w ustaleniu optymalnego sposobu postępowania. Leczenie jest wielodyscyplinarne z uwzględnieniem perspektywy dermatologa, onkologa/hematologa i radioterapeuty. Postępowanie w ziarniniaku grzybiastym i jego wariantach białaczkowym — zespole Sezary’ego — w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania. W obecnie stosowanej klasyfikacji *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB)* (tab. 2 i 3) [1] wymienia się cztery stopnie, które określają fazę wczesną choroby (IA, IB, IIA) lub chorobę zaawansowaną (IIB, III, IV). Ponieważ MF i SS to chłoniaki uważane za niemożliwe do wyleczenia, bardzo istotna jest świadomość, że choroba ma zazwyczaj indolentny, wieloletni przebieg. U większości pacjentów we wczesnym stadium nie stwierdza się progresji do wyższych stopni, ich średnie przeżycie wynosi 12 lat, a chorzy w stopniu IA nie żyją krócej od dobranej odpowiednio wiekiem i płcią grupy kontrolnej [4–6]. W grupie pacjentów w zaawansowanym stadium bez zajęcia narządów wewnętrznych przeżycie

całkowite wynosi około 5 lat, natomiast w stopniu IVB (zajęcie narządów wewnętrznych) wynosi ono poniżej 2,5 roku. Leczenie choroby wczesnej jest ukierunkowane na łagodzenie objawów i efekt kosmetyczny przy jak najmniejszej toksyczności. Podstawą są miejscowo stosowane glikokortykosteroidy [7], psoraleny i terapia UV (PUVA lub UVB) [8, 9]. U chorych z cechą T1 dzięki takiemu postępowaniu uzyskuje się 60–65% odpowiedzi całkowitych. Przy bardziej zaawansowanych zmianach (T2) — 25% odpowiedzi całkowitych i 57% odpowiedzi częściowych. Innymi opcjami terapeutycznymi we wczesnych stadiach są miejscowo stosowana mechloretamina lub karmustyna (ale aż u 45% pacjentów leki te powodują reakcje nadwrażliwości) i radioterapia. Radioterapia jest postępowaniem skutecznym zarówno w stadium rumieniowym, naciekowym, jak i guzowatym, a także w sytuacji nawrotów. Stosuje się radioterapię pojedynczych zmian lub technikę TSEB czy skojarzenie TSEB z mechloretaminą stosowaną miejscowo [10, 11]. W II linii leczenia wczesnych stadiów można rozważyć doustną lub miejscową terapię beksarotenem (reksinoid selektywnie wiążący się z receptorem RXR) [12–15], terapię interferonem alfa (IFN- $\alpha$ , *interferone alpha*) [16–18], którą można kojarzyć z PUVA, beksarotenem lub metotreksatem w małych dawkach [19] (problemem jest zła tolerancja IFN i konieczność iniekcji codziennych lub 3 razy w tygodniu). Z nowych leków obecnie badany jest worinostat — jedyny zarejestrowany inhibitor deacetylazy histonów (HDAC1, *histone deacetylase inhibitor*), który można kojarzyć ze steroidami, IFN- $\alpha$ , PUVA i chemioterapią [20, 21], oraz denileukin diftitox — jako linia leczenia po nieskutecznej terapii beksarotenem i/lub HDAC1 [22]. We wczesnych stadiach choroby chemioterapia systemowa nie jest rekomendowana [23, 24].

Leczenie choroby zaawansowanej (IIB–IV) czy opornych stadiów wcześniejszych jest problematyczne i wielodyscyplinarne. W pierwszej kolejności należy wykorzystać możliwości leczenia miejscowego, terapię IFN- $\alpha$ , radioterapię (TSEB, „boostowanie” zmian guzowatych), następnie beksaroten, worinostat, denileukin diftitox, metotreksat w małych dawkach (20–70 mg/tydzień doustnie), zanim sięgnie się po chemioterapię systemową [24]. Nie udowodniono bowiem korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w przypadku chemioterapii systemowej [25]. Mimo że wybór możliwych do zastosowania schematów jest bardzo duży (CHOP i podobne [26], EPOCH [27], CMED/ABV, pegylowana liposomalna doksorubicyna [28], FC [29], F + IFN- $\alpha$  [17], pentostatyna [30], gemcytabina [31], chlorambucyl) i leczenie prowadzi często do uzyskania odpowiedzi, to są one bardzo krótkotrwałe. Żaden z wielolekowych schematów nie ma wyraźnej przewagi nad pozostałymi, dlatego w wyborze należy się kierować stanem ogólnym

chorego, schorzeniami towarzyszącymi, ryzykiem mielosupresji i powikłań infekcyjnych (szczególnie istotne w tej grupie chorych — występuje u nich upośledzona odporność i zmiany skórne często skolonizowane patologicznymi szczepami bakterii). Dlatego u chorych z powolną progresją choroby preferuje się monoterapię niskimi dawkami metotreksatu, chlorambucylem, cyklofosfamidem lub etopozydem jako postępowanie niosące mniejsze ryzyko mielosupresji i powikłań infekcyjnych. Przy większej dynamice narastania zmian zaleca się monoterapię gemcytabiną, pentostatyną, lipozomalną doksorubicyną. U dokładnie wyselekcjonowanych chorych podejmuje się próby transplantacji komórek krwiotwórczych (zarówno autologiczne, jak i allogeniczne, ale interpretacja wyników ze względu na bardzo małą liczbę chorych jest trudna) [32]. Wśród leków będących w trakcie badań klinicznych są inne HDACI: romidepsin [33], panobinostat [34], belinostat [35], przeciwciała monoklonalne: zanolimumab [36], alemtuzumab [37], inhibitor fosforylasy nukleozydów purynowych: forodezyna, inhibitory proteasomu: bortezomib [38], leki immunomodulujące: lenalidomid [39], nowe retinoidy: tazaroten, antyfoliany: pralatreksat [40]. Wartość terapeutyczna tych leków i ich odległy efekt działania wymagają dalszych badań.

## Piśmiennictwo

- 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.
- Willemze R., Jaffe ES., Burg G. i wsp. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na: <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
- Kim YH., Liu HL., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe RT. 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.
- 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.
- 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.
- Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides: experience in 79 patients. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 949–954.
- Herrmann J.J., Roenigk H.H., Hurria A. i wsp. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995; 33: 234–242.
- Berthelot C., Rivera A., Duvic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7: 655–666.
- Hoppe R.T. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 347–354.
- Chinn DM., Chow S., Kim YH., 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.
- 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.
- 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.
- Duvic M., Hymes K., Heald P. i wsp. 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.
- Duvic M., Martin A.G., Kim Y. i wsp. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 581–593.
- Olsen E.A. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Ther.* 2003; 16: 311–321.
- 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.
- Olsen E.A., Rosen S.T., Vollmer R.T. i wsp. Interferon alfa-2a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 20: 395–407.
- 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.
- Rasheed W.K., Johnstone R.W., Prince H.M. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2007; 16: 659–678.
- Prince H.M., Bishton M.J., Harrison S.J. Clinical studies of histone deacetylase inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3958–3969.
- Olsen E., Duvic M., Frankel A. i wsp. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 376–438.
- Gardner J.M., Evans K.G., Musiek A., Rook A.H., Kim E.J. Update on treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2009; 21: 131–137.
- Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T. How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337–4353.
- Kaye F.J., Bunn PA., 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Piekarz 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.

34. 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.
35. Gimsing P., Belinostat A. A new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2009; 18: 501–508.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Querfeld C., Kuzel T.M., Guitart J., Rosen ST. Preliminary results of a phase II study of CC-5013 (lenalidomide, Revlimid) in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2005; 106: Abstract 3351.
40. O'Connor O.A. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T-cell lymphomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 591–597.