

Pierwotne chłoniaki skóry

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

Definicja

Pierwotne chłoniaki skóry to heterogenna grupa nowotworów układu chłonnego, z których około 65% wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL, *cutaneous T-cell lymphoma*), 25% z dojrzałych komórek B (CBCL, *cutaneous B-cell lymphoma*), a pozostałe obejmują nowotwory z komórek naturalnej cytotoksyczności (NK, *natural killers*). Chłoniaki skóry definiuje się jako pierwotnie skórne, jeżeli rozrost chłoniakowy jest ograniczony wyłącznie do skóry i przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych.

Epidemiologia

Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 na rok, a CBCL na około 0,3 na 100 000 na rok. Częstość występowania poszczególnych podtypów jest bardzo różna (tab. 41).

Etiopatogeneza

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T wywodzą się głównie z tak zwanych *skin-homing* komórek T pamięci CD4+CD45RO+. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, obserwowane są również w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko jest przyczyną istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Obecny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenezy tej grupy chorób. Powolny przebieg ziarniniaka grzybiastego (MF, *mycosis fungoides*) sugeruje, że nowotworowe limfocyty T nie mają najprawdopodobniej początkowo autonomicznego potencjału proliferacyjnego. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji

Tabela 41. Klasyfikacja pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku

Podtyp	Częstość (%)	5-letnie przeżycie (%)
CTCL o powolnym przebiegu		
Ziarniniak grzybiasty (MF)	44	88
MF odmiana folikulotropowa	4	80
Siatkowica pagetoidalna	< 1	100
MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej	< 1	100
<i>Lymphomatoid papulosis</i> (LyP)	12	100
Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL)	8	95
Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL)	1	82
Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+	2	72
CTCL o agresywnym przebiegu		
Zespół Sézary'ego (SS)	3	24
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T, podtyp nieokreślony	2	16
Pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+	< 1	18
Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL)	< 1	–
Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego	< 1	–
CBCL		
Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL)	11	95
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej	7	99
Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, <i>leg type</i>)	4	55

CBCL — skórny chłoniak B-komórkowy; CTCL — skórny chłoniak T-komórkowy

dojrzałych limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jego mikrośrodowisko, obecność poliklonalnych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych. Za proces napływu komórek T do skóry oprócz antygeny CLA (*cutaneous leucocyte antigen*) odpowiadają także liczne chemokiny, ich receptory (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) oraz cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22), a proliferacja wiąże się nieodłącznie ze stymulacją poprzez CD28. W chłoniakach CD30+ kluczowa dla regulacji wzrostu klonu nowotworowego pozostaje interakcja pomiędzy CD30 a CD30L (CD30 *ligand*), a także między transformującym czynnikiem wzrostu β (TGF β , *transforming growth factor* β) i jego receptorem, prowadząca do występujących naprzemiennie samoistnych remisji i nawrotów choroby.

Pochodzenie komórek NK nie zostało do końca poznane. Przyjmuje się istnienie oddzielnej komórki macierzystej dla komórek NK, różnicującej się z limfoidalnej komórki prekursorowej w obrębie szpiku kostnego lub z podwójnie negatywnego tymocyta (CD4–, CD8–) opusz-

czającego grasicę. Rozwój komórek NK jest niezależny od grasicy. Stanowią one 10–15% limfocytów krwi obwodowej. Należą do komórek cytotoksycznych, zdolnych do niszczenia komórek docelowych bez uprzedniej aktywacji specyficznym antygenem (odmiennie niż cytotoksyczne limfocyty T). Ich cytoplazmatyczne granule zawierają fosfolipidy, proteoglikany i białka cytotoksyczne typu granzymu B oraz perforynę. W komórkach tych nie dochodzi do rearanżacji genów receptora T-komórkowego (TCR, *T-cell receptor*) ani na powierzchni nie występuje CD3, natomiast typowa jest ekspresja CD16 oraz CD56. Model patogenezы pozawęzłowego chłoniaka z komórek NK/T typu nosowego wiąże się z deregulacją TP53 wraz z aktywacją *MYC* i *NF-κβ*, prawdopodobnie powodowaną przez EBV LMP-1, co prowadzi do nadmiernej kumulatywnej aktywacji surwiwiny, która, uniemożliwiając apoptozę komórek nowotworowych, prowokuje ich niepohamowany wzrost.

Rozwój skórnoгo chłoniaka strefy brzeżnej wiąże się z rozrostem dojrzałych limfocytów B na podłożu procesu zapalnego (związek z *Borrelia burgdorferi*, analogiczny do związku infekcji *Helicobacter pylori* z rozwojem chłoniaka MALT żołądka) (patrz rozdział *Chłoniaki strefy brzeżnej*).

Kryteria rozpoznania

W większości przypadków wstępne rozpoznanie ustala dermatolog wraz z patomorfologiem. Podstawą rozpoznania pierwotnych chłoniaków skóry jest badanie histopatologiczne skóry, niekiedy rozpoznaje się je także na podstawie oceny węzła chłonnego lub fragmentu innego zajętego narządu. Biopsji skóry (unikając w miarę możliwości skóry brzucha) — pobranej na formalinę zbuforowaną — nie należy pobierać z okolic łojotokowych (jeśli nie są to jedyne zmiany skórne) oraz z ognisk martwicy, gdyż te wycinki statystycznie częściej dają niecharakterystyczny obraz histopatologiczny mimo prawidłowo wykonanego badania. W przypadku limfadenopatii zaleca się pobranie całego węzła chłonnego — nigdy za pomocą biopsji cienko- lub gruboigłowej — w celu oceny stopnia zaburzenia jego architektury przez potencjalny naciek nowotworowy.

W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego (immunohistochemia) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (immunocytochemia). Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego — do limfocytów T (CD2, CD3, CD7, CD4, CD8) lub komórek NK (CD16, CD56). W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione oceną immunologiczną z wykorzystaniem szerszego i bardziej specyficznego panelu przeciwciał monoklonalnych lub badań cytogenetycznych i molekularnych pozwalających na identyfikację aberracji cytogenetycznych charakterystycznych dla danego podtypu nowotworu (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E–3G). Przeprowadzenie wymienionych badań diagnostycznych pozwala na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku (tab. 41).

Ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie pierwotnego chłoniaka skóry musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Ocenę rozległości zmian skórnych przeprowa-

dza się zgodnie z regułą dziewiątek Wallace'a i/lub regułą dłoni. Zgodnie z regułą dziewiątek powierzchnia głowy, każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia 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 stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni odpowiada 1% łącznej powierzchni ciała dorosłej osoby. Powyższe zasady nie znajdują zastosowania u niemowląt, u których stosuje się regułę piątek, zgodnie z którą powierzchnie głowy, przodu i tyłu tułowia stanowią po 20% powierzchni ciała, a na każdą kończynę przypada 10% ogólnej powierzchni.

W celu precyzyjnego ustalenia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skórnych należy się posłużyć klasyfikacją *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood* (TNMB) (tab. 42 i 43). W CTCL przebiegających z zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów oraz w CBCL należy zawsze przeprowadzić kompletną ocenę stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji Ann Arbor ze względu na brak możliwości odróżnienia na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego postaci pierwotnie skórnych od zmian wtórnych w przebiegu chłoniaków układowych (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34). W tych przypadkach ważna może być także identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksów Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*) (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 35). Pozyskanie tych informacji na początku choroby jest istotne dla wyboru optymalnej metody leczenia, a także dla oceny jej skuteczności (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

U chorych na pierwotne chłoniaki skórne istnieją pewne odrębności postępowania diagnostycznego w opisanym zakresie. I tak, badania radiologiczne klatki piersiowej i obrazowe za pomocą tomografii komputerowej (KT) jamy brzusznej, głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej wykonuje się wtedy, gdy zmiany skórne są rozległe i/lub występuje limfadenopatia, i/lub podejrzewa się zajęcie narządów wewnętrznych. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych w MF w stadium IA–IIA. Podobnie badanie szpiku (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) nie jest konieczne w tym wskazaniu klinicznym.

U każdego chorego należy ocenić morfologię krwi obwodowej, a w przypadku erythrodermii lub rozległych zmian skórnych wykonać także immunofenotypowanie. Utrata antygenu CD26 na ponad 30% komórek CD4+ i/lub CD7 na ponad 40% komórek jest jednoznaczna z zajęciem krwi obwodowej, podobnie jak stosunek T4/T8 większy niż 10:1. Konieczne bywa wykonanie rozmazu krwi obwodowej i badanie cytologiczne, między innymi w poszukiwaniu komórek Sézary'ego (za zajęciem krwi obwodowej przez chłoniaka przemawia obecność > 1000 komórek Sézary'ego w 1 μ l krwi). Ponadto w każdym przypadku należy wykonać proteinogram i immunoelektroforezę. W przebiegu CTCL jest możliwe wysokie stężenie całkowitego IgE (zwykle < 1000), w tym u około 40% chorych z postacią erythrodermiczną lub u około 15% w MF w stadium wczesnym (rumieniowym i naciekowym), ale nie tak wysokie jak na przykład w atopowym zapaleniu skóry (AZS), w którym stężenia IgE są rzędu kilkudziesięciu tysięcy. Istotny może być także pomiar specyficznego IgE metodą RAST (*radio-allergosorbent test*), bardzo rzadko dodatni w CTCL i często pozytywny w AZS. W niektórych przypadkach może zachodzić konieczność badania molekularnego w kierunku klonalności TCR lub receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Należy jednak pamiętać o tym, że stwierdzenie monoklonalności nie przesądza o nowotworowej naturze zmiany. W przypadku oceny zarówno skóry, jak na przykład węzłów chłonnych czy krwi obwodowej, stwierdzany klon musi być identyczny w kilku lokalizacjach, aby przemawiał za nowotworowym charakterem rozrostu. Podobnie jest z badaniami kilku wycinków skóry z różnych zmian.

Tabela 42. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Society of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* z 2007 roku i klasyfikacji *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB)* z 2010 roku

Zmiany skórne	
T1	Tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe** pokrywające < 10% powierzchni skóry
T1a	Tylko zmiany rumieniowe (< 10% powierzchni skóry)
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (< 10% powierzchni skóry)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥ 10% powierzchni skóry
T2a	Tylko zmiany rumieniowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T2b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T3	Co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)
T4	Zlewnie zmiany rumieniowe pokrywające ≥ 80% powierzchni skóry
*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczenie, strupy, poikilodermię; **każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej, oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (> 25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3; ***zmiana lita o średnicy ≥ 1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęta okolicę ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa)	
Zmiany węzłowe	
N0	W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych* obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. (<i>Dutch 1</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0–2
N1a	Poliklonalne**
N1b	Monoklonalne**
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. (<i>Dutch 2</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2a	Poliklonalne**
N2b	Monoklonalne**
N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.–4. (<i>Dutch 3–4</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; poli- lub monoklonalne**
Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego
*Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach, albo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy ≥ 1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji; **klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern Blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR	

Tabela 42. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Society of Research and Treatment of Cancer (EORTC)* z 2007 roku i klasyfikacji *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood (TNMB)* z 2010 roku (cd.)

Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Klasyfikacja ISCL/ /EORTC (TNMB)	System holenderski (<i>Dutch system</i>)	NCI-VA
N1	Stopień 1.: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL, <i>dermatopathic lymphadenopathy</i>)	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nietworzące grup) LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3–6 komórek
N2	Stopień 2.: DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgokształtnych jąder komórkowych > 7,5 µm)	LN3: skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego
N3	Stopień 3.: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs, <i>cerebriform mononuclear cells</i>) Stopień 4.: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	LN4: częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe
Zmiany w narządach wewnętrznych		
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych	
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne* oraz wskazanie zajętego narządu)	
*W przypadku wątroby i śledziony można stosować kryteria obrazowe		
Zmiany we krwi obwodowej		
B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)	
B0a	Poliklonalne*	
B0b	Monoklonalne*	
B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2	
B1a	Poliklonalne*	
B1b	Monoklonalne*	
B2	≥ 1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/µl**	
*Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern Blot</i> , oceniając klonalność rearanzacji genów TCR; **w przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofałdowane, mózgokształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym > 10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26)		

MF — ziarniniak grzybiasty; NCI — *National Cancer Institute*; NCI-VA — *National Cancer Institute–Veterans Affairs*; PCR — reakcja łańcuchowej polimerazy; TCR — receptor T-komórkowy

Tabela 43. Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary’ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Society of Research and Treatment of Cancer (EORTC)*

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zajęcie krwi obwodowej
I				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II				
IIA	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0–2		0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA1	1–4	0–2	0	2
IVA2	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

Kryteria odpowiedzi na leczenie

W większości pierwotnych chłoniaków skóry odpowiedź na leczenie oraz monitorowanie przebiegu choroby odbywa się na podstawie oceny stanu skóry (tab. 44 i 45). Czas oczekiwania na remisję zmian skórnych podczas prawidłowo prowadzonego leczenia bywa długi (2–3 miesiące). Brak wcześniejszej odpowiedzi przy braku cech progresji nie powinien zmuszać do intensyfikacji leczenia. U części pacjentów po uzyskaniu remisji można odstąpić od leczenia do czasu nawrotu [w stadiach wczesnych po terapii PUVA (psolaren + fototerapia UVA) u 30–50% chorych remisja trwa kilka lat]. U niektórych chorych konieczne jest stosowanie leczenia podtrzymującego *a la longue*, czego typowym przykładem może być terapia za pomocą beksarotenu i/lub interferonu α (IFN- α) w MF.

W przypadku zajęcia węzłów chłonnych, krwi obwodowej, szpiku i/lub narządów wewnętrznych kryteria odpowiedzi i monitorowanie przebiegu choroby nie odbiegają od typowych dla innych nowotworów z dojrzałych komórek T (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Obraz kliniczny, różnicowanie, leczenie, rokowanie

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi, dlatego też precyzyjna diagnostyka i klasyfikacja są bardzo istotne w wyborze właściwego leczenia, gdyż poszczególne typy chłoniaków różnią się stopniem złośliwości i rokowaniem oraz odpowiedzią na leczenie. Możliwości współczesnych metod terapii ograniczają się jedynie do zmniejszenia nasilenia objawów, nie wpływając na przedłużenie życia chorych. Dlatego przy wyborze właściwego leczenia należy kierować się nie tylko jego skutecznością, ale również bezpieczeństwem i poprawą jakości życia.

Tabela 44. Kryteria *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała)

Region ciała	BSA w obrębie regionu (%)	Ocena zmian skórnych		
		Zmiany rumieniowe*	Zmiany naciekowe**	Guzy***
Głowa	7			
Szyja	2			
Tułów — przód	13			
Ramiona	8			
Przedramiona	6			
Ręce	5			
Tułów — tył	13			
Pośladki	5			
Uda	19			
Podudzia	14			
Stopy	7			
Pachwiny	1			
Suma zmian w kolumnie (% BSA)	100	A	B	C
Współczynnik	ND	× 1	× 2	× 4
Suma zmian (% BSA) × współczynnik	ND	A × 1	B × 2	C × 4

*Zmiana rumieniowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda. Należy odnotować również nadmierną poikilodermię; **zmiana naciekowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Możliwa obecność strupów, owrzodzeń, poikilodemii; ***guz oznacza zmianę litą o średnicy ≥ 1 cm wstającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom. W przypadku erytrodermii należy uwzględnić tylko kolumny dotyczące zmian rumieniowych i naciekowych. Współczynnik mSWAT oznacza sumę wartości poszczególnych kolumn z ostatniego wiersu: $mSWAT = [(A \times 1) + (B \times 2) + (C \times 4)]$; %BSA — procent powierzchni ciała; ND — nie dotyczy

W zależności od histogenezy, obrazu klinicznego i dla celów praktycznych pierwotne chłoniaki skóry można podzielić na:

- pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek T i NK (CTCL), w tym: chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, *subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*), ziarniniak grzybiasty (MF), zespół Sézary'ego (SS, *Sézary syndrome*), pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL, *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*), *lymphomatoid papulosis* (LyP), pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, *primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*), pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, *primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*), pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (*primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma*);
- pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B (CBCL), w tym pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej, pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL,

Tabela 45. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu według kryteriów *modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT)*

Definicja	Odpowiedź
Całkowita remisja (CR)	100-proc. ustąpienie zmian skórnych*
Częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i>)	Ustąpienie zmian skórnych w 50–99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T ₁ , T ₂ lub T ₄ (choroba ograniczona do skóry)
Stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i>)	Ustąpienie zmian skórnych < 50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T ₁ , T ₂ lub T ₄ (choroba ograniczona do skóry)
Progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>)**	Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT <i>lub</i> Nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T ₁ , T ₂ lub T ₄ (choroba ograniczona do skóry), <i>lub</i> Utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR lub PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej
Nawrót	Jakiegokolwiek zmiany u pacjenta z CR

*Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) — jeśli histopatologicznie sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową (PR); **dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze

primary cutaneous follicle center lymphoma) i pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, *leg type, primary cutaneous LBCL, leg type*).

Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek T i NK

Stanowią odrębną, zarówno pod względem biologicznym, jak i klinicznym, grupę nowotworów. Znalazło to odzwierciedlenie w klasyfikacjach chłoniaków skóry. Najpowszechniej stosowana jest klasyfikacja, która powstała w 2005 roku z połączenia klasyfikacji WHO i *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*, uwzględniająca modyfikację nowej klasyfikacji WHO z 2008 roku (tab. 41).

Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej

Chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL) jest rzadkim nowotworem występującym zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, z taką samą częstością u obu płci. Klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych lub mnogich guzów i/lub nacieków typu zapalenia tkanki podskórnej w obrębie kończyn i tułowia. Zmianom często towarzyszą: gorączka, uczucie zmęczenia, spadek masy ciała, cytopenia we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Niekiedy SPTCL może być powikłany

zespołem hemofagocytarnym (HPS, *hemophagocytic syndrome*), którego wystąpienie wiąże się zazwyczaj z szybką progresją choroby (ok. 15% chorych).

W badaniu histopatologicznym dominuje naciek z komórek chłoniakowych o fenotypie $\alpha\beta$ (CD3+CD4–CD8+), w którym nacieki zajmują wyłącznie tkankę podskórną, bez zmian w skórze właściwej i naskórku (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3F).

W leczeniu stosuje się glikokortykosteroidy (prednizon w dawce 30–50 mg/d.), w przypadkach opornych w skojarzeniu z małymi dawkami metotreksatu (MTX). Jeśli SPTCL towarzyszy HPS, konieczne może być zastosowanie strategii leczenia jak w agresywnych chłoniakach z dojrzałych komórek T — chemioterapii (CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i/lub radioterapii (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Chłoniak ten charakteryzuje się dobrym rokowaniem: 5 lat przeżywa 91% chorych bez HPS i 46% z HPS.

Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem skóry. Występuje głównie u ludzi dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach i towarzyszy im świąd nasilający się wraz z postępem choroby. W okresie wstępnym (stadium *praemycoticum*) występują zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające lub wypryskowe, głównie na nieeksponowanych na słońce częściach ciała. W okresie naciekowym (stadium *infiltrativum*) dominują płaskie nacieki — zarówno w obrębie zmian rumieniowych, jak i na skórze wcześniej niezajętej. Nacieki mogą mieć różne kształty, na przykład okrągłe, owalne, obrączkowate lub łukowate. Okres guzowaty (stadium *tumoriforme*) cechuje się występowaniem sinoczerwonych guzów z tendencją do powstawania owrzodzeń. Guzy pojawiają się w zmianach naciekowych bądź na niezajętej skórze. Należy podkreślić, że u tego samego chorego mogą jednocześnie występować 3 typy zmian skórnych. Zmianom skórnym towarzyszy świąd. W zaawansowanych stadiach choroby może dojść do nacieków chłoniakowych w węzłach chłonnych i/lub narządach wewnętrznych.

Obraz histopatologiczny MF różni się w poszczególnych fazach choroby. W stadium *praemycoticum* zmiany histologiczne nie są charakterystyczne i przypominają przewlekły stan zapalny. Typowy obraz występuje w stadium *infiltrativum*, w którym nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o hiperchromatycznych i nieregularnych jądrach (*nucleus cerebriformis*) układają się podnaskórkowo, a także częściowo wnikają do naskórka (epidermotropizm). Charakterystyczną cechą okresu naciekowego jest występowanie tak zwanych ropni Pautriera, czyli śródnaskórkowych, gęstych nacieków z atypowych limfocytów T. Komórki chłoniakowe mają fenotyp dojrzałych limfocytów T typu pomocniczego (T *helper*): CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–. Bardzo rzadko obserwuje się przypadki MF o fenotypie CD4–, CD8+ (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3F). W okresie guzowatym nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry, a niekiedy nawet tkankę podskórną. Epidermotropizm może w tym okresie nie występować. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygeny CD30+. Do odmian MF należą: postać folikulotropowa (*folliculotropic mycosis fungoides*), siatkowica pagetoidalna (*pagetoid reticulosis*) oraz MF skóry obwisłej i ziarniniakowej (*granulomatous slack skin*).

Przebieg kliniczny MF jest zwykle łagodny i przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Kliniczna ocena efektów terapii jest wystarczająca w stopniu IA (ustępowa nie rumienia), natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych należy przeprowadzić weryfikację histopatologiczną w celu oceny ustąpienia zmian skórnych. We wczesnym okresie choroby (stopnie IA–IIA) zaleca się terapię jak najmniej toksyczną, ale jednocześnie taką, która zwykle prowadzi do remisji zmian. Leczenie pierwszej linii prowadzone jest głównie przez lekarzy dermatologów. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych stosuje się miejscowo glikokortykosteroidy klasy I (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzan mometazonu w stężeniu 0,1%). W terapii miejscowej można również stosować cytotstatyki, takie jak mechlerotamina (*nitrogranulogen mustard*) w postaci maści lub roztworu 10–20 mg/1 ml 1 raz dziennie lub karmustyna (BCNU) w formie 20–40-procentowej maści lub roztworu 10 mg/60 ml 95-procentowego alkoholu 1 raz dziennie. Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zaleca się terapię PUVA (psolaren + fototerapia UVA), UVB i UVA.

Terapia PUVA polega na doustnym podawaniu: 8-metoksypsolarenu (8-MOP) w dawce 0,6–0,8 mg/kg masy ciała lub 5-metoksypsolarenu (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg masy ciała na 1–2 godziny przed naświetlaniem promieniami UVA o długości fali 320–400 nm. Stosuje się ją 2–3 razy w tygodniu aż do ustąpienia zmian skórnych, co zwykle trwa 3–4 miesiące. Całkowite remisje (CR, *complete remission*) po terapii PUVA obserwuje się u 58–83% chorych, a częściowe (PR, *partial remission*) u 95% chorych. Czas trwania remisji wynosi średnio 43 miesiące. Po uzyskaniu odpowiedzi fototerapię stosuje się przez kolejne 2–3 miesiące z mniejszą częstotliwością. Najczęstsze objawy niepożądane po terapii PUVA to nudności związane z przyjmowaniem psolarenow oraz fotonadwrażliwość. Przy długotrwałej terapii może wystąpić postłoneczne uszkodzenie skóry, zwane PUVA *keratosis*. W przypadku wczesnej fazy MF, kiedy nie występują jeszcze wydatne zmiany naciekowe czy guzy, można stosować terapię UVB o szerokim (300–320 nm) lub wąskim (311 nm) paśmie promieniowania. Terapia UVB jest lepiej tolerowana przez chorych, bo nie wymaga stosowania psolarenow, ale ma mniejszą skuteczność w porównaniu z PUVA. Skuteczność terapii PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acitretin, isotretinoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFN- α w dawce 3–5 MU dziennie. Beksaroten należy do reksynoidów selektywnie wiążących się z receptorem RXR (*retinoid X receptor*). W postaci doustnej, w dawce 300 mg/m², znajduje zastosowanie u chorych z MF opornych na leczenie. Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii beksarotennem należy monitorować gospodarkę lipidową oraz hormony tarczycy.

W przypadku przeciwwskazań do terapii PUVA należy rozważyć zastosowanie napromieniania elektronami całego ciała (TSEB, *total skin electron beam therapy*). W TSEB po najczęściej stosowanej dawce 30–36 Gy 60–90% pacjentów w stadium T2–T4 uzyskuje CR, a udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu w stadiach IB–III wynosi 10–25%. Po zastosowaniu mniejszych dawek (10 Gy w cotygodniowych frakcjach 1 Gy) uzyskano odpowiedź na leczenie u 90% chorych, w tym CR lub bardzo dobrą częściową remisję (VGPR, *very good partial remission*) u 70% chorych (< 1% powierzchni skóry zajęte przez zmiany rumieniowe lub naciekowe). Średni czas odpowiedzi wyniósł 5,2 miesiąca (83–469 dni). Zastosowanie mniejszej dawki wiąże się z mniejszym nasileniem działań niepożądanych TSEB i daje możliwość powtórzenia napromieniania w przypadku nawrotu/progresji choroby.

W przypadku zmian bardziej zaawansowanych i/lub guzowatych należy rozważyć radioterapię promieniami X. W zależności od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chło-

niaka, stosuje się konwencjonalne promieniowanie rentgenowskie, tak zwane ortowoltowe o niskiej energii (80–140 kVp) lub nieco wyższej (200–280 kVp), promieniowanie gamma Co-60 (1,25 MeV), a także wiązki promieniowania elektronowego (4–20 MeV) penetrujące do powierzchniowych i głębszych warstw skóry, tkanki podskórnej i położonych powierzchownie węzłów chłonnych albo promieniowania fotonowego (4–20 MeV) do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała. Chłoniaki skóry bardzo dobrze odpowiadają na radioterapię (90–95% CR). 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%, po 20–25 Gy — 20%, natomiast po przekroczeniu dawki całkowitej 30 Gy — niemal 0%. Większość nawrotów (80%) obserwowana jest w pierwszym roku po napromienianiu, a prawie wszystkie mają miejsce w okresie 2 lat po zakończeniu leczenia. W celu uzyskania adekwatnej kontroli miejscowej zmian skórnych u chorych na MF wystarczają dawki całkowite 30–40 Gy (dawka frakcyjna 2 Gy, całkowity czas leczenia 3–4 tygodnie). W przypadku zmian skórnych pojedynczych i ograniczonych u chorych z MF obserwuje się doskonale odpowiedzi po zastosowaniu napromieniania wiązką elektronów z pół wydzielonych dawką całkowitą 30 Gy. Dla tej grupy chorych 10-letnie przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) wynoszą prawie 100%, a 10-letni okres wolny od wznowy stwierdza się u 80% chorych. W niektórych sytuacjach klinicznych w przypadkach zaawansowanych postaci MF można zastosować z założeniem paliatywnym napromienianie całego ciała wiązką wysokoenergetycznych fotonów X w małych dawkach. U pacjentów z MF w stopniu IIB–IVB wykazano, że zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia OS, dlatego też zaleca się w pierwszej linii leczenia stosowanie IFN- α i beksarotenu w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii.

W leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować doustny MTX w dawce 20–30 mg tygodniowo, do dawki maksymalnej 75 mg na tydzień. Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA czy IFN- α . U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFN- α lub MTX. Wykazano, że stosowanie chemioterapii u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak beksaroten, IFN- α czy denileukin diftitox. W ostatnim czasie wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi, *histone deacetylase inhibitors*) w leczeniu chorych z MF. Dwa spośród HDACi — vorinostat i depsipeptyd — zostały zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia chorych na MF. W przypadku braku skuteczności lub dostępności wymienionego leczenia zaleca się stosowanie chemioterapii. U chorych z wolną progresją choroby można rozpocząć leczenie od doustnego chlorambucylu w dawce 4 mg/dobę lub etopozydzu w dawce 50 mg/dobę. Czas stosowania doustnej chemioterapii zależy od jej tolerancji i skuteczności. U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczynanie monochemioterapii dożylniej przy użyciu gemcytabiny (6 cykli 1200 mg/m² *i.v.* tygodniowo) lub liposomalnej doksorubicyny. Postać liposomalna zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie leku oraz zmniejsza toksyczność, a w szczególności kardiotoxyczność. Stosowanie liposomalnej doksorubicyny w dawce 40 mg/m² *i.v.* 1 raz w miesiącu u chorych z opornymi lub nawrotowymi postaciami MF i zespołu Sézary'ego pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 56% pacjentów, jednak tylko z 5-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Forma pegylowana

liposomalnej dokсорubicyny, stosowana w dawce 20 mg/m² i.v. 1 raz w miesiącu, umożliwia uzyskanie CR i PR u 88% chorych.

Polichemioterapia powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (stopnie IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, na przykład schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie odpowiedzi, ale jest ona zwykle krótkotrwała. Należy podkreślić, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii u chorych z MF i SS wiąże się z dużym ryzykiem immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje. W przypadku rozpadu guzów, wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo na owrzodzenia zaleca się używanie jedynie środków antyseptycznych, na przykład dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy unikać miejscowego stosowania antybiotyków ze względu na szybki rozwój oporności.

Jedyną możliwość wyleczenia MF, w szczególności u młodych chorych, daje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*). Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie całkowitych i trwałych remisji, jednak wiąże się z wysokim ryzykiem infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych. Wykorzystanie allo-HSCT ze zredukowaną intensywnością mieloablacji (RIC, *reduced-intensity conditioning*) cechuje się niższą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy, w szczególności u chorych z zaawansowanym MF lub transformacją MF. Dlatego też zastosowanie allo-HSCT należy brać pod uwagę przede wszystkim u młodych chorych w zaawansowanych stadiach choroby (stopnie III–IV), przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN- α , beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub denileukin diftitox.

Rokowanie u chorych z MF zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja MF do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy.

Zespół Sézary’ego

Zespół Sézary’ego (SS) definiuje się jako współwystępowanie 3 objawów: erytrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym, przypominającym zakręty mózgowo jądrze (*nucleus cerebriformis*) w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL), aby rozpoznać SS, musi być spełnione przynajmniej 1 z następujących kryteriów:

- bezwzględna liczba komórek Sézary'ego wynosząca co najmniej $1000/\text{mm}^3$ we krwi obwodowej;
- obecność nieprawidłowych antygenów na powierzchni limfocytów T, to jest zwiększenie populacji limfocytów CD4+ z przesunięciem proporcji CD4+/CD8+ powyżej 10 i/lub utrata jednego lub wszystkich antygenów typowych dla limfocytów T (CD2, CD3, CD4, CD5);
- wykazanie klonalności limfocytów T we krwi obwodowej za pomocą metod molekularnych lub cytogenetycznych.

Postać powstająca *de novo* powinna być odróżniona od stanów, w których dochodzi do rozwoju erytrodermii u chorych z wcześniejszymi zmianami typowymi dla MF. Badanie histopatologiczne bywa analogiczne do obrazu MF, rzadziej występuje epidermotropizm.

Zespół Sézary'ego jest rzadkim nowotworem i występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn, a mediana wieku chorujących wynosi 63 lata. Początkowo zmiany skórne nie są charakterystyczne, o typie wyprysku lub przewlekłego stanu zapalnego. Następnie rozwija się uogólniony stan zapalny całej skóry (erytrodemia), która staje się pogrubiała i zaczerwieniona z tendencją do złuszczenia się. Erytrodermii towarzyszy bardzo silny świąd. Do innych częstych objawów SS zalicza się łysienie, onychodystrofię, nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp z tendencją do tworzenia głębokich szczelin oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Obraz histologiczny przypomina MF, ale naciek nowotworowy jest bardziej monomorficzny i może nie wykazywać epidermotropizmu. Nowotworowe limfocyty T w większości przypadków wykazują ekspresję CD3+, CD4+, CD8-, a krążące we krwi komórki Sézary'ego cechuje utrata antygeny CD7 i CD26 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3F).

Leczeniem z wyboru u chorych z SS jest fotofereza pozaustrojowa (ECP, *extracorporeal photopheresis*), często w połączeniu z beksarotemem lub IFN- α , która pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (CR + PR) u 30–80% chorych, w tym CR obserwuje się u 14–25% chorych. Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF, zaleca się rozpoczynanie leczenia systemowego od leków o innym mechanizmie działania, takich jak IFN- α , beksaroten, romidepsin czy denileukin diftiox. Zasady stosowania chemioterapii systemowej są podobne jak w 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 długotrwale przez kilka lat. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania allo-HSCT, zanim zastosuje się agresywniejszą chemioterapię.

Rokowanie u chorych z SS jest zwykle niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata. Pacjenci umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja immunosupresja występująca u tych chorych.

Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny

Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (C-ALCL) występuje głównie u osób dorosłych, przeważnie u mężczyzn, i klinicznie manifestuje się pojedynczymi (80%) lub mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm. Pojedynczy guz może ulec samoistnej involucji w około 1/3 przypadków. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych. W takich przypadkach należy zawsze wykluczyć wtórne zajęcie skóry i węzłów chłonnych przez układową postać chłoniaka z dużych komórek anaplastycz-

nego (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) lub transformację MF.

W C-ALCL w badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T, to jest CD2, CD3, CD5. Aby rozpoznać C-ALCL, ponad 75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygeny CD30+. Komórki nowotworowe cechują się również ekspresją antygeny CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*), przy braku antygeny EMA (*epithelial membrane antigen*) i ALK (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3E).

W leczeniu chorych na C-ALCL stosuje się MTX w dawce do 30 mg tygodniowo. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Pojedyncze guzy można leczyć poprzez wycięcie chirurgiczne lub za pomocą radioterapii w dawce 30–46 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmienionej wokół guza. Całkowite remisje osiąga się w 95%. W około 44% obserwowane są także samoistne całkowite lub częściowe remisje guzów (po 1 tygodniu do 6 miesięcy od wystąpienia zmiany). W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię (CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Można również rozważyć IFN- α , beksaroten i przeciwciała monoklonalne anti-CD30 (brentuksymab vedotin) (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Pomimo niepokojącego obrazu histopatologicznego charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową, rokowanie w C-ALCL jest zwykle dobre, a ponad 90% chorych osiąga 10-letnie przeżycie.

Lymphomatoid papulosis

Lymphomatoid papulosis (LyP) jest przewlekłą, nawracającą chorobą, która polega na występowaniu na skórze tułowia lub kończyn grudek z niewielkim złuszczeniem. W typowej ewolucji choroby na powierzchni grudek rozwija się powierzchowne owrzodzenie. Grudki mogą samoistnie zanikać w ciągu 3–12 tygodni. *Lymphomatoid papulosis* występuje głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku osób chorujących wynosi 45 lat.

Wyróżnia się 3 typy histologiczne LyP:

- typ A, w którym stwierdza się drobne nacieki złożone z dużych limfocytów T CD30+, otoczone przez histiocyty, małe limfocyty, granulocyty i eozynofile;
- typ B, w którym obserwuje się epidermotropizm z naciekiem z małych atypowych limfocytów o pofałdowanym jądrze typu *cerebriformis*, podobnych do komórek w MF, z obecnością antygenów takich jak w C-ALCL;
- typ C, w którym obserwuje się monomorficzne nacieki z dużych limfocytów CD30+.

Chorzy, u których zmiany skórne nie są nasilone, nie wymagają leczenia. U pozostałych kontrolę choroby uzyskuje się poprzez stosowanie małych dawek MTX (5–20 mg raz w tygodniu doustnie). Aby zapobiec objawom ubocznym, zaleca się suplementację kwasu foliowego w dawce 5–10 mg tygodniowo. Korzystny efekt daje również zastosowanie terapii PUVA, którą można łączyć z IFN- α , retinoidami lub reksinoidami. Nieustępujące pojedyncze zmiany o średnicy powyżej 2 cm można usunąć chirurgicznie lub poddać radioterapii na zasadach opisanych dla MF.

Rokowanie w LyP jest bardzo dobre, chociaż nie ma możliwości całkowitego wyleczenia choroby. U 30–50% chorych może się rozwinąć wtórna choroba nowotworowa, najczęściej o typie ALCL, MF, HL lub chłoniaka nie-Hodgkina (nHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Z tego względu chorzy na LyP powinni być regularnie monitorowani.

Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$

Pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL) charakteryzuje się występowaniem rozsianych nacieków i/lub wrzodziejących grudek i guzów zlokalizowanych głównie na kończynach. Często obserwuje się zajęcie przez proces chłoniakowy błon śluzowych czy innych miejsc poza węzłowych, ale rzadko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, śledziony lub szpiku kostnego.

W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się nacieki z komórek o fenotypie cytotoksycznym: CD2+, CD3+, CD5-, CD7+/-, CD56+, β F1-, γ/δ + oraz CD4- i CD8-, które mogą występować w naskórku, skórze właściwej lub tkance podskórnej. Często można obserwować u tego samego chorego zajęcie wszystkich 3 warstw skóry.

Przebieg kliniczny choroby jest bardzo agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia jak dla innych agresywnych chłoniaków z dojrzałych komórek T, opartą na wielolekowej chemioterapii (CHOP lub inne) w połączeniu z radioterapią. U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Mediana przeżycia wynosi 15 miesięcy.

Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+

Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL) klinicznie manifestuje się występowaniem na skórze ograniczonych lub rozsianych grudek, guzków i guzów, często z centralną martwicą. Nacieki chłoniakowe stwierdza się również w płucach, jądrach, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), na śluzówkach jamy ustnej, ale węzły chłonne są zwykle niepowiększone. Nacieki nowotworowe charakteryzuje się obecnością epidermotropowych limfocytów T o fenotypie CD3+, CD8+, β F1+, granzym B+, perforyna+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7+/- . Pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ należy wnikliwie różnicować z tak zwaną limfoidalną proliferacją CD8+ ucha (możliwe też zmiany guzowate w obrębie nosa) o cechach histopatologicznych typowych dla agresywnego chłoniaka (CD3+, CD4-, CD8+, TIA-1+, granzym B-, CD30-), ale o bardzo łagodnym przebiegu klinicznym (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3F).

Przebieg kliniczny AECTCL jest agresywny. Optymalne leczenie nie jest znane. Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia jak dla innych agresywnych chłoniaków z dojrzałych komórek T, opartą na wielolekowej chemioterapii (CHOP lub inne) w połączeniu z radioterapią. U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-HSCT (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Mediana przeżycia wynosi 32 miesiące.

Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+

Pierwotny skórny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (*primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoma*) klinicznie manifestuje się występowaniem pojedynczych nacieków lub guzów, zwykle na twarzy, szyi lub górnej części ciała. Rozpoznanie może być postawione tylko przy braku (także w wywiadzie) obecności zmian rumieniowych i naciekowych typowych dla MF. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się gęstą, rozlaną nacieki złożony z małych i średnich limfocytów T o fenotypie CD3+, CD4+, CD8-,

CD30–, przy znaczącym udziale limfocytów B i histiocyotów (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3F). Pleomorficzne, duże limfocyty T powinny stanowić mniej niż 30% komórek. Naciek nowotworowy wnika zwykle do głębszych warstw skóry, a nawet tkanki podskórnej, czasami ogniskowo można stwierdzić epidermotropizm.

Jest to nowotwór o łagodnym przebiegu klinicznym. W przypadku występowania pojedynczych guzów lub nacieków można zastosować wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. Jeśli zmiany skórne są uogólnione, stosuje się cyklofosfamid lub IFN- α . Rokowanie jest dobre, z 5-letnim przeżyciem osiąganym przez 60–80% chorych.

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego

Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, *extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) został opisany w rozdziale dotyczącym chłoniaków z dojrzałych komórek T i NK (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*). W tym miejscu należy podkreślić, że skóra jest drugą pod względem częstości pozawęzłową lokalizacją tego chłoniaka. Najczęstsza lokalizacja pozawęzłowa obejmuje jamę nosową i nosowo-gardłową. Zajęcie skóry może być pierwotną lub wtórną lokalizacją chłoniaka. Klinicznie stwierdza się z reguły mnogie nacieki lub guzy na skórze tułowia i kończyn, lub pojedynczy guz w jamie nosowo-gardłowej z tendencją do owrzodzeń i niszczenia otaczających tkanek. Naciekom towarzyszą zwykle objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie i utrata masy ciała, niekiedy mogą dołączyć objawy zespołu hemofagocytarnego. W badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki z komórek NK/T, które zajmują przeważnie skórę właściwą i tkankę podskórną, niekiedy obecny jest epidermotropizm. Nacieki nowotworowe mogą otaczać naczynia krwionośne, powodując ich destrukcję i martwicę.

Leczeniem z wyboru w przypadkach choroby ograniczonej (I–II wg Ann Arbor) jest zastosowanie miejscowej radioterapii (IF-RT, *involved field radiotherapy*) w dawce 50–55 Gy i profilaktyka zmian w OUN w przypadku lokalizacji sprzyjającej ich występowaniu (jama nosowa, zatoki przynosowe, oczodół, jądra). W przypadkach bardziej zaawansowanej choroby (III–IV wg Ann Arbor) oraz w okresie nawrotów stosuje się skojarzone leczenie radio- i chemioterapią według programu CHOP lub za pomocą schematów wielolekowych zawierających L-asparaginazę albo etopozyd.

Rokowanie u chorych na ENKTCL jest bardzo poważne. Jeśli zmiany ograniczają się wyłącznie do skóry, wówczas mediana przeżycia chorych wynosi 27 miesięcy. W przypadku współistnienia nacieków poza skórą mediana przeżycia wynosi tylko 5 miesięcy. Odsetek chorych przeżywających 5 lat nie przekracza 25%.

Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B

Pierwotne nowotwory skórne z dojrzałych komórek B stanowią około 25% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry (tab. 41).

Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej

Charakteryzuje się występowaniem na skórze tułowia i ramion licznych czerwonosinych grudek, nacieków lub guzów, rzadko wrzodziejących. Zmiany te mogą mieć charakter nawrotowy, ale zajęcie węzłów chłonnych czy narządów wewnętrznych jest bardzo rzadko opisywa-

ne. Niekiedy może dochodzić do samoistnej regresji zmian skórnych. Podkreśla się prawdopodobny związek etiopatogenetyczny tego chłoniaka z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*, w szczególności u chorych w Europie.

W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się obecność guzkowych lub rozlanych nacieków oszczędzających naskórek, składających się z małych limfocytów, komórek strefy brzeżnej reaktywnych grudek chłonnych, a także z komórek limfoplazmocytowych i plazmatycznych z domieszką centroblastów, immunoblastów, histiocytów i eozynofili. Komórki B strefy brzeżnej mają charakterystyczny fenotyp: CD20+, CD79a+, bcl-2+, ale CD5-, CD10-, bcl-6- (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3D).

U chorych z potwierdzonym zakażeniem *Borrelia burgdorferi* należy rozpocząć leczenie od antybiotykoterapii (V-penicylina lub doksycyklina). W przypadku pojedynczych lub nielicznych zmian skórnych stosuje się chirurgiczne usunięcie lub radioterapię w dawce kumulacyjnej 30–45 Gy. U chorych z rozsianymi zmianami skórnymi lub w nawrocie można zastosować kortykosteroidy miejscowo lub w iniekcjach bezpośrednio do zmiany skórnej, IFN- α do zmiany skórnej w dawce 1–6 MU 3 razy w tygodniu lub rytuksymab do zmiany skórnej w dawce 5–30 mg, 1–3 razy w tygodniu, 1–2 cykle w odstępach 4-tygodniowych. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, głównie w przypadku uogólnionych i bardzo zaawansowanych zmian skórnych lub w przypadku zajęcia układowego. Zaleca się wówczas monoterapię chlorambucylem lub polichemioterapię według schematu: rytuksymab (375 mg/m² i.v. co tydzień przez 4 kolejne tygodnie) w połączeniu z COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub z CHOP.

Rokowanie jest bardzo dobre, uzyskanie CR jest możliwe u około 50% chorych, a 5-letnie przeżycie osiąga się prawie w 100% przypadków.

Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania

Występuje głównie u osób dorosłych, a mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 51 lat. Chłoniak ten manifestuje się klinicznie płasko-wyniosłymi, grudkowymi lub guzowatymi naciekami o podłożu rumieniowym. Zmiany mogą występować pojedynczo lub w skupieniach i są zlokalizowane głównie na głowie i tułowiu, rzadziej na kończynach dolnych. Pojawienie się rumieniowych grudek i nacieków może na kilka miesięcy lub lat wyprzedzać rozwój guzów. W badaniu histopatologicznym skóry widoczne są guzkowe, rozlane lub mieszane nacieki w skórze właściwej oszczędzające naskórek i składające się z centrocytów z domieszką centroblastów. Komórki nowotworowe wykazują fenotyp CD20+, CD79a+, bcl-6+, CD10+, CD5-, CD43- (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3D).

Strategia leczenia jest podobna do stosowanej w przypadku pierwotnego skórniego chłoniaka strefy brzeżnej. Rokowanie jest bardzo dobre bez względu na typ nacieku nowotworowego (guzkowy czy rozlany), liczbę centroblastów, obecność nacieków zgrupowanych lub wielogniskowych. Ponad 95% chorych przeżywa 5 lat.

Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

Występuje głównie u starszych ludzi, z przewagą kobiet, a mediana wieku wynosi 70 lat. Klinicznie choroba charakteryzuje się występowaniem czerwonych lub fioletowo-czerwonych

guzów na jednej lub obu kończynach dolnych. Często obserwuje się również zmiany pozaskórne. W badaniu histopatologicznym guza stwierdza się monomorficzny, rozlany naciek w skórze, bez zajęcia naskórka. Komórki nowotworowe wykazują ekspresję antygenów CD20+, CD79a+, bcl-2+, CD10–, bcl-6+/-, a także IRF4/MUM1+ i FOX-P1+ (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3D).

W postaciach ograniczonych do skóry zaleca się stosowanie polichemioterapii według schematu: rytuksymab w połączeniu z CHOP oraz z uzupełniającą radioterapią miejscową lub tylko radioterapię u osób niekwalifikujących się do chemioterapii. Leczeniem drugiej linii, wymagającym dalszych badań, może być zastosowanie rytuksymabu dożylnie w dawce 375 mg/m² co tydzień przez 4–8 tygodni lub zastosowanie — po 2 wlewach rytuksymabu w dawce 250 mg/m² w dniach 1. i 8. — w dniu 8. pojedynczej dawki Yttrium-90 ibritumomabu tiuksetanu (⁹⁰Y-IT) w dawce 11–15 MBq/kg.

Rokowanie jest poważne, a niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest obecność licznych zmian skórnych przy rozpoznaniu choroby. W ostatnich badaniach zaobserwowano, że w przypadku obecności jednego guza 5-letnie przeżycie osiąga 100% chorych, natomiast przy obecności licznych guzów na jednej kończynie dolnej lub na obu kończynach wynosi ono odpowiednio 45% i 36%.

Zalecane piśmiennictwo

- Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. i wsp. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4730–4739.
- 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.
- Bagot M. Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)-classification, staging, and treatment options. *Dermatol. Clin.* 2008; 26 (supl. 1): 3–12.
- Berthelot C., Rivera A., Ducic M. Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7: 655–666.
- 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.
- Carter J., Zug K.A. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 39–50.
- Chan D.V., Aneja S., Honda K. i wsp. Radiation therapy in the management of unilesional primary cutaneous T-cell Lymphomas. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1121–1154.
- 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.
- 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.
- Dummer R., Ducic M., Hoppe R.T. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer and recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas International Society for Cutaneous Lymphoma consensus. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
- Ducic 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T. How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009; 114: 4337–4353.
- 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.
- Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H. i wsp. European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
- Sokołowska-Wojdyło M., Lech-Marañda E., Placek W., Meder J., Zaucha J.M., Walewski J. Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 29–47.
- 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.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- 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.
- Weenig R.H., Ng C.S., Perniciaro 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.
- Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P. i wsp. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1812–1821.
- 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.
- 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.