

Primární kožní T-buněčné lymfomy – nové terapeutické postupy

MUDr. Petra Fialová

I. dermatovenerologická klinika, FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Masarykův onkologický ústav, Brno

Mycosis fungoides (MF) je nejčastějším typem primárního kožního T-buněčného lymfomu (CTCL). Sézaryho syndrom (SS) je vzácná leukemická varianta CTCL. MF má dlouholetý průběh a v iniciálních fázích choroby není jeho diagnostika snadná. Určení diagnózy v časném stadiu a zahájení terapie zvýší pravděpodobnost dosažení a udržení dlouhého bezpříznakového období. Jak v léčbě MF, tak i pro pacienty se SS máme nyní nové terapeutické možnosti, které mohou prodloužit jejich celkové přežití.

Klíčová slova: mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, diagnostika, léčba.

Primary cutaneous T-cell lymphomas – new therapeutical options

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Sézary syndrome (SS) is a rare leukemic variant of CTCL. MF has a long course and is not easy to diagnose in the initial stages of the disease. Diagnosis at an early stage and initiation of therapy will increase the likelihood of achieving and maintaining a long-term disease free interval. Both in the treatment of MF and for patients with SS, we now have new therapeutic options that may prolong their overall survival.

Key words: mycosis fungoides, Sézary syndrome, diagnostics, therapy,

Úvod

Primární kožní lymfomy (PCL, primary cutaneous lymphomas) tvoří samostatnou heterogenní skupinu extranodálních ne Hodgkinsonských lymfomů, pro něž je typická přítomnost klonálních T nebo B-lymfocytů v kůži. V době stanovení diagnózy jsou omezeny pouze na kožní postižení. Dle WHO-EORTC (WHO, World Health Organization, EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) klasifikace (t. č. platná revidovaná verze z roku 2018) se PCL dělí na kožní T-buněčné (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) a kožní B-buněčné lymfomy (CBCL, cutaneous B-cell lymphomas), přičemž CTCL v této skupině výrazně převládají (75–80 % všech PCL) (Tab. 1). Nejčastějším typem CTCL je mycosis fungoides (MF), tvoří asi 60 % CTCL. Druhou nejčastější skupinou z CTCL jsou primární kožní CD30+ lymfoproliferativní

nemoci (představují asi 27 % CTCL). Jsou zastoupeny lymfomatoidní papulózou a primárním kožním anaplastickým velkobuněčným lymfomem. Leukemickou variantou CTCL je Sézaryho syndrom (SS) (1). Incidence CTCL se pohybuje v rozmezí 0,2–1,0 na 100 000 osob za rok. Nejčastěji se vyskytují u pacientů v 5.–6. dekádě života, častěji u mužů (2). Na patogenizi CTCL se podílí faktory genetické, environmentální (nikotinismus, obezita) a imunitní. Významnou roli sehrává chronický zánět spojený např. s atopickou dermatitidou (3).

Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom – klinický obraz

MF je onemocnění typicky s mnohaletým vývojem, během kterého rozlišujeme tři na sebe navazující stadia. Časná stadium (stadium skvrn, patch stage) je charakterizováno výskytem červenohnědých ostře ohraničených

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(4):178-184

<https://doi.org/10.36290/der.2024.035>

Článek přijat redakcí: 7. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 10. 2024

MUDr. Petra Fialová

petra.fialova@fnusa.cz

Tab. 1. Klasifikace primárních kožních lymfomů dle WHO-EORTC, upravená verze z roku 2018, relativní výskyt a 5leté přežití jednotlivých diagnostických jednotek (1)

	Výskyt %	5leté přežití %
Primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)		
Mycosis fungoides	39	88
Mycosis fungoides – varianty a subtypy		
Folikulotropní mycosis fungoides	5	75
Pagetoidní retikulóza	< 1	100
Granulomatózní ochablá kůže	< 1	100
Sézaryho syndrom	2	36
Adultní T-buněčná leukemie/lymfom	< 1	chybí data
Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění		
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	8	95
Lymfomatoidní papulóza	12	99
Podkožní panikulitidě podobný T-buněčný lymfom	1	87
Extranodální NK/T-buněčný lymfom, nosní typ	< 1	16
Chronická aktivní EBV infekce	< 1	chybí data
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, vzácné podtypy		
Primární kožní gama/delta T-buněčný lymfom	< 1	11
Primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom (provizorní)	< 1	31
Primární kožní lymfoproliferativní onemocnění z CD4+ malých/středních T-buněk (provizorní)	6	100
Primární kožní CD8+ T-buněčný lymfom aker (provizorní)	< 1	100
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, neurčený	2	15
Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)		
Primární kožní B-buněčný lymfom marginální zóny (MALT typ)	9	99
Primární kožní folikulocentrický lymfom	12	95
Primární kožní difúzní velkobuněčný B-buněčný lymfom dolních končetin	4	56
EBV pozitivní mukokutánní vřed (provizorní)	< 1	100
Intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom	< 1	72

makul různé velikosti s atrofickým (mírně zřaseným), jemně se olupujícím povrchem v místech chráněných před sluncem (Obr. 1). V infiltrativním stadiu (stadium plaků, plaque stage) nacházíme na kůži palpovatelná, růžovočervená, ostře ohraničená ložiska různé velikosti, často anulárního či polycyklického („podkovovitého“) tvaru. Povrch plaků může být krytý šupinami, vzácněji může být erodován (Obr. 2). Tumorózní stadium je charakterizované přítomností tumorů, což jsou tuhé vertikálně rostoucí uzly, větší než 1 cm v průměru. Jsou červenohnědé až lividní barvy, s hladkým povrchem, který se často ulcerózně rozpadá a sekundárně infikuje (Obr. 3). U 5–7 % pacientů s MF dochází k rozvoji mimokožního postižení. Nádorové buňky se šíří do lymfatických uzlin, krve, plic, sleziny, jater a GIT traktu (4). U některých pacientů s MF může onemocnění progredovat do obrazu generalizovaného kožního postižení – erytrodermická mycosis fungoides. Tato forma je klinicky těžko rozlišitelná od Sézaryho syndromu, který je definován triádou: erytrodermie, generalizovaná lymfadenopatie a přítomnost cirkulujících maligních T lymfocytů s cerebriformními jádry,

nazývané „Sézaryho buňky“ v periferní krvi, uzlinách a v kůži. Při erytrodermii je kůže více než na 80 % tělesného povrchu červená, prosáklá, lichenifikovaná, výrazně se olupuje. Postupně se rozvíjí alopecie, onychodystrofie, hyperkeratózy dlaní a plosků s tvorbou ragád (Obr. 4). Výrazně obtěžujícím symptomem je u SS intenzivní pruritus (5).

Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom – diagnostika, staging, prognóza

Pro pacienty s MF je typické tzv. „čekání na diagnózu“. Remise se střídají s exacerbacemi a odebrané kožní biopsie poskytují necharakteristický histologický obraz. Průměrná doba od počátku kožních projevů ke stanovení diagnózy MF trvá 4–6 let, ale může trvat i desetiletí. Nástup typických klinických příznaků SS bývá rychlejší. Na diagnózu MF/SS musíme myslet v rámci diferenciální diagnostiky atopického ekzému, psoriázy, polékových exantémů, tiney, erytrodermií. Diagnostika MF/SS se opírá o klinický obraz, vývoj onemocnění v čase a výsledek histologického a imunohistochemického vyšetření (imuno-

Obr. 1. MF – stadium skvrn**Obr. 2.** MF – stadium plaků

Obr. 3. MF tumorózní stadium



Obr. 4. Sézaryho syndrom



(2, 6). Pro identifikaci pacientů s rizikem rychlejší progresy pak stanovení laktátdehydrogenázy, beta-2-mikroglobulinu a IgE. Průtoková cytometrie (stanovení povrchových antigenních markerů T lymfocytů a procentuálního zastoupení jednotlivých typů lymfocytů včetně určení imunoregulačního indexu – IRI) se doporučuje u pacientů ve stádiích T2–T4, ve fázi T1 se jedná o volitelné vyšetření (2). Ze zobrazovacích vyšetření se u pacientů v časném stadiu MF provádí rtg srdce a plic, UZV břicha a periferních lymfatických uzlin. U pacientů v pokročilém stadiu MF/SS je indikováno CT hrudníku, břicha a pánve či PET/CT. Extirpace či biopsie lymfatických uzlin by měla být provedena u pacientů s lymfatickou uzlinou větší než 1,5 cm v průměru. Pro stanovení diagnózy SS je nutná kromě klinického obrazu erythrodermie přítomnost jednoho nebo více následujících kritérií: absolutní počet Sézaryho buněk v periferní krvi alespoň $1000/\text{mm}^3$, nález imunofenotypových abnormalit (zvýšení poměru CD4/CD8 více než $10\times$ a/nebo zvýšení CD4+ T lymfocytů s abnormálním fenotypem CD4+ CD7- nad 40 % nebo CD4+ CD26- nad 30 %), zvýšené relativní či absolutní množství lymfocytů v periferní krvi, přítomnost identického T-buněčného klonu v periferní krvi. Nález klonálních T-buněk v periferní krvi je důležitý pro odlišení SS od erythrodermické variaty MF a od benigních typů erythrodermií (6). Výše uvedená vyšetření se v pravidelných intervalech provádí opakovaně v rámci sledování vývoje onemocnění, odpovědi na léčbu nebo při relapsu či progresi choroby. K určení klinického stadia MF/SS je využíván stážovací TNMB

systém ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphoma, Cutaneous Task Force of European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Tab. 2, 3), který rozděluje MF/SS do devíti stádií s prognostickou vahou. Stadia IA–IIA jsou označovaná jako časná a tvoří téměř 70 % všech MF, mají indolentní průběh a přežití shodné s věkem odpovídající populací. Ale až 25 % pacientů v časném stadiu progreduje do pokročilých stádií IIB–IVB, která mají obecně agresivní průběh s mediánem přežití mezi 1 rokem až 5 lety od stanovení diagnózy. Medián přežití u SS se pohybuje podle prognostických faktorů od 21 do 32 měsíců, pětileté přežití 18 % (7).

Léčba MF/SS

V současné době jsou MF i SS nevyléčitelná onemocnění. Jejich terapie se zaměřuje na úlevu od příznaků, na zlepšení kvality života, na dosažení a udržení remise, na zmenšení nádorového objemu, oddálení progresy onemocnění, a tím prodloužení délky života (4). Péče o pacienty s MF/SS by měla být vedena ve specializovaných centrech, kde je zajištěna spolupráce mezi dermatology, histopatology, radioonkology a hematookology. Přístup k pacientům je vždy individuální. Léčebný plán se řídí dle podtypu CTCL, klinického stadia, fáze onemocnění (progrese, stabilizace, remise), dle věku, s ohledem na kvalitu života, vedlejší nežádoucí účinky léčby. V případě B1 nebo N2 nálezu je třeba i přes nízkou závažnost kožních projevů volit radikálnější terapeutický postup z důvodu rychlejší progresy. V současnosti se v rozhodnutích o způsobu léčby opíráme o doporučení odborného panelu exper-

fenotyp neoplastických buněk je nejčastěji – CD3+, CD4+, CD7-, CD 26-, CD45RO+, CD8-, CD30-), doplněné o stanovení klonální přestavby genů pro T-buněčný receptor (T-cell receptor – TCR). Kožní biopsie je často nutné provádět opakovaně a z více míst. V rámci stagingu doplňujeme laboratorní vyšetření zahrnující krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů a morfoloické vyšetření krve, tj. vyšetření „krevního nátěru“ (k detekci atypických lymfocytů, Sézaryho buněk), doplněné o základní biochemické parametry – jaterní a ledvinové funkce s rozbořením moči a močového sedimentu, CRP, ionty, glykemii

Tab. 2. TNMB klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (7)

T1	Skvrny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla, T1a (jen skvrny) vs. T1b (plaky +/- skvrny)
T2	Skvrny, papuly a/nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla, T2a (jen skvrny) vs. T2b (plaky +/- skvrny)
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erythrodermie ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3–4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/μl; velká masa nádoru

INZERCE

Tab. 3. Stážovací systém ISL/EORTC (2007) pro MF/SS (7)

Klinické stadium		T	N	M	B	Medián OS, roky	10leté přežití		
							OS, %	DSS, %	RDP, %
IA	Stadium skvrn a plaků	T1	N0	M0	B0, B1	35,5	88	95	12
IB		T2	N0	M0	B0, B1	21,5	70	77	38
IIA		T1-2	N1-2,X	M0	B0, B1	15,8	52	67	33
IIB	Stadium tumorů	T3	N0-2,X	M0	B0, B1	4,7	34	42	58
IIIA	Stadium erythrodermie	T4	N0-2,X	M0	B0	4,7	37	45	62
IIIB		T4	N0-2,X	M0	B1	3,4	25	45	73
IVA1	Stadium uzlinového postižení	T1-4	N0-2	M0	B2	3,8	18	20	83
IVA2		T1-4	N3	M0	B0-2	2,1	15	20	80
IVB	Stadium systémového postižení	T1-4	N0-3,X	M1	B0-2	1,4	18 (5leté)	18 (5leté)	82 (5leté)

Medián celkového přežití – 10leté přežití, 10leté přežití specifické k nemoci a 10leté riziko progresu onemocnění; OS – celkové přežití; DSS – přežití specifické k nemoci; RDP – riziko progresu onemocnění

Tab. 4. Léčebná doporučení pro mycosis fungoides (upraveno dle 8, 9)

Klinické stadium MF	1. linie léčby	2. a další linie léčby
Časná stadia (IA–IIA) tj. T1-2N1, 2XM0B0-1	Léčba cílená na kůži:	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:
	Lokální kortikosteroidy	Interferon-α
	Lokální chlormethin	Retinoidy (bexaroten, acitretin)
	Cílená radioterapie, lokální povrchové ozáření elektrony	TSEB
	Fototerapie (UVB 311 nm, PUVA)	Mogamulizumab
		Brentuximab vedotin
Pokročilá stadia (IIB–IVB) tj. T3-4N0-3, XM0-1B0-2		Nízkodávkovaný methotrexát
	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:	
	Retinoidy	Chemoterapie
	Interferon-alfa	
	TSEB samostatně, cílená radioterapie v kombinaci se systémovou léčbou	Brentuximab vedotin
	Brentuximab vedotin	Mogamulizumab
	Mogamulizumab	
	Monochemoterapie (peglyovaný liposomální doxorubicin, gemcitabin)	Alogenní transplantace kostní dřeně
	Nízkodávkovaný methotrexát	
	ECP	

UVB – fototerapie UVB o vlnové délce 311 nm; PUVA – fototerapie UVA s psoralenem; ECP – extrakorpórní fotoferéza

Tab. 5 Léčebná doporučení pro Sézaryho syndrom (upraveno dle 8, 9)

	1. linie léčby	2. a další linie léčby
Sézaryho syndrom IVA–IVB; T1-4N0-2XM0-1 B2	ECP	Mogamulizumab
	Systémová terapie v kombinaci s ECP nebo PUVA	Brentuximab vedotin
	Retinoidy	Alemtuzumab
	Interferon alfa	Chemoterapie
	Chlorambucil + prednison	Alogenní transplantace krvetvorných buněk
	Nízkodávkovaný methotrexát	

ECP – extrakorpórní fotoferéza; CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison; ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; IE – ifosfamid, etoposid; CMED – cyklofosfamid, methotrexát, etoposid, dexametazon

tů EORTC z roku 2023 (Tab. 4, 5) a o doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (8, 9). Léčebné modalita, které se využívají u pacientů s CTCL, lze rozdělit na: léčbu cílenou na kůži (SDT, skin directed therapy), systémovou léčbu (BRMs, biologic response modifiers, modifikátory imunitní odpovědi), extrakorpórní fotoferézu, cílenou imunoterapii, cyto-

toxickou terapii, alogenní transplantaci kostní dřeně a podpůrnou léčbu (8). V časných stadiích CTCL (IA–IIA) je metodou volby léčba cílená na kůži (SDT). Zahrnuje především **lokální silné až velmi silné kortikosteroidy** (KS) v intermitentní aplikaci (předcházení dlouhodobým kožním nežádoucím účinkům), lokální chlormethin, fototerapii a radioterapii. Derivát

dusíkatého yperitu HN2 – **chlormethin** (mechlorethamin-cytostatikum – inhibuje rychle proliferující buňky vazbou na řetězce DNA a zamezení jejich replikace) je v ČR registrován ve formě 0,02% gelu. Je doporučen k léčbě MF ve stadiích IA–IIA, ale lze ho použít i v terapii stadií pokročilých v kombinaci se systémovými preparáty. V kontrolované studii

vedl k odpovědi na léčbu u téměř 80 % pacientů. Aplikuje se jedenkrát denně na všechna ložiska, není omezená plocha aplikace. Vzhledem k iritačnímu potenciálu se v úvodu terapie doporučuje aplikace obden střídavě s KS. Postupně lze KS vysadit a zvýšit frekvenci aplikace chlormethinu na 5–7× týdně, do oblasti flexur lépe ponechat 3× týdně. Během proběhlé registrační studie nebyla popsána systémová absorpce ani zvýšený výskyt kožních malignit (10). **Cílená radioterapie** je léčebná metoda široce využívaná bez ohledu na lokalizaci lézí a lze s ní při minimálních vedlejších účincích dosáhnout dlouhodobé remise. Kurativně se nejčastěji volí dávka 24–30 Gy. Lze využít k léčbě samostatně, nebo v kombinaci se systémovou či jinou na kůži cílenou terapií (11). V léčbě mono- či oligolesionálního postižení v časných stádiích je možné v off-label režimu použít i fotodynamickou terapii (PDT, photodynamic therapy), lokální retinoidy či imiquimod. U diseminovaného kožního postižení jsou úspěšnější na kůži cílené léčebné metody, které postihují celý kožní povrch – fototerapie a celotělové ozáření elektronovým svazkem (TSEB). **Fototerapie** je účinnou metodou léčby časných stadií, lze ji také kombinovat se systémovou léčbou (zejména retinoidy) i u stadií pokročilých. V současnosti lze využít NB-UVB 311 nm (úzkospektré ultrafialové záření B) nebo PUVA fotochemoterapii (psoralen a ultrafialové záření A). Využití **TSEB** v léčbě MF se opírá o fakt, že MF je silně radiosenzitivní. Elektrony penetrují pouze do horních vrstev dermis, nedochází tedy k nežádoucímu postižení sliznic, kostní dřeně, gastrointestinálního traktu ani jiných vnitřních orgánů. TSEB působí pouze na místa, kam dopadají elektrony, proto dlaně, plosky, kštice, podpaží a perineum musí být doozařeny zvlášť tak, aby byla zajištěna celotělová léčba. Standardní režim je 30–36 Gy aplikovaných v periodě 8–10 týdnů. Nicméně srovnatelné léčebné výsledky má i nízkodávkový režim (10–12 Gy v osmi frakcích) s příznivějším bezpečnostním profilem (11). Radioterapii zajišťují pracoviště radiační onkologie (TSEB je v ČR prováděna na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně a na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice). U pacientů v počátečních stádiích MF se symptomatickými refrakterními ložisky, které nereagují

na výše uvedené metody zevní léčby, a u pacientů s pokročilými stadii MF a SS je indikována systémová léčba. Mezi léčebné postupy první volby patří protinádorové léky s imunomodulačním efektem – BRMs (retinoidy, interferon alfa) a extrakorporální fototerapie, a to buď samostatně, nebo v kombinaci se SDT, nebo jako kombinovaná systémová léčba. U velmi pokročilých a agresivně progredujících lymfomů jsou indikovány léky cytotoxické (chemoterapie). **Retinoidy** jsou deriváty vitaminu A, které modifikují proliferaci a diferenciaci buněk, navozují apoptózu a fragmentaci DNA. U MF/SS se užívá v off-label indikaci acitretin (agonista receptoru pro kyselinu retinovou – RAR), dávka je volena jako u jiných dermatologických onemocnění (0,5–1 mg/kg/den). Mezi vedlejší účinky patří teratogenita, suchost kůže a sliznic, elevace hladiny triglyceridů. Rexinoid (retinoid 3. generace) – bexaroten je syntetický specifický retinoid s vysokou afinitou k jadernému receptoru typu X a velmi nízké afinitě k receptorům typu RAR. Byl speciálně vyvinut pro léčbu CTCL, proto je jeho užití v ČR schváleno pouze pro léčbu CTCL a je dle SPC indikován jako systémová léčba 2. volby u pokročilých stadií CTCL u pacientů, u nichž selhala alespoň jedna předchozí systémová terapie. Podává se perorálně formou tablet, optimální dávka u CTCL je 300 mg/m²/den s možnou úpravou dle tolerance. Mezi vedlejší účinky kromě teratogenity patří neutropenie, dyslipidemie, centrální hypothyreóza, které u většiny pacientů vyžadují konkomitantní suplementaci hormonů štítné žlázy a podávání hypolipidemik. Užívá se v monoterapii i kombinovaných režimech (12). **Interferon alfa (IFN α)** má protivirové, prozánětlivé a antitumorózní účinky. V léčbě CTCL se používal od roku 1984 do roku 2019, kdy byla ukončena jeho výroba. Jako náhrada je nyní používán pegylovaný interferon alfa 2a, jehož základní indikací je hepatitida C a B. U pacientů s CTCL se léčba zahajuje v dávce 135–180 µg v subkutánní injekci jedenkrát týdně, s úpravou dle individuální snášenlivosti – nejčastěji na 90 µg jedenkrát týdně až jedenkrát za 14 dní. Do nežádoucích účinků léčby patří symptomy podobné chřipce, zvýšení jaterních transamináz, anémie, leukopenie, trombocytopenie, thyroidální dysfunkce, psychiatrické symptomy a poruchy srdečního

rytmu. Pegylovaný INF α lze kombinovat s podáváním retinoidů, fototerapií, radioterapií i ECP (2, 6, 8). **Extrakorporální fotochemoterapie** (ECP, fototerapie) je léčebná metoda, která byla vyvinuta k léčbě onemocnění, na jejichž patogenезi se podílejí T lymfocyty, tedy zejména k léčbě pacientů s CTCL. Je to jediná (kromě alogenní transplantace kostní dřeně) léčebná metoda, která specificky aktivuje imunitní reakci namířenou proti maligním T lymfocytům. Indikována je zejména v terapii MF (při změnách v krevní řadě B1, B2, erytdermické stadium III, IV) a Sézaryho syndromu. Cílem ECP je snížení počtu atypických (maligních) lymfocytů. Kromě přímého cytotoxického účinku metody se předpokládá indukovaný mechanismus imunizace in vivo s mobilizací cytotoxických CD8+ lymfocytů zajišťujících další protinádorový efekt. ECP se prakticky provádí na separátoru krevních buněk, kde se pacientovi z periferní krve odeberou leukocyty. K leukocytům se přidá fotosenzibilizující látka 8-metoxypsoralen (8-MOP) ve formě roztoku a následně se buňky ozáří ultrafialovým zářením – UVA (2 J/cm²). Upravené buňky se vrací jako autotransfuze zpět do krevního oběhu nemocného. Výkon se opakuje po dva následující dny jedenkrát měsíčně. ECP lze kombinovat s INF alfa, bexarotenem nebo TSEB (6, 8). Další léčebné látky spadající do skupiny cílené imunoterapie (denileukin diftotox, alemtuzumab, vorinostat, mogamulizumab, brentuximab vedotin) nejsou kromě mogamulizumabu a brentuximab vedotinu v ČR registrovány. **Mogamulizumab** je humanizovaná defucosylovaná monoklonální protilátka IgG1 kappa s imunomodulačním účinkem. Selektivně se váže na C-C chemokinový receptor typu 4 (CCR4), který je zapojený do transportu lymfocytů do různých orgánů včetně kůže. CCR4 je nadměrně exprimován na T buňkách u většiny CTCL včetně mycosis fungoides a Sézaryho syndromu. Selektivní vazba mogamulizumabu na buňky exprimující tento receptor indukuje buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách a vede k depleci cílových buněk. Indikován je k léčbě dospělých pacientů s mycosis fungoides a Sézaryho syndromem, kteří dostali alespoň jednu předchozí systémovou léčbu. Ve studii fáze III vedl k významně většímu podílu odpovědí na léčbu v jednotlivých kompartmentech (kůže, lymfa-

tické uzliny, krev, vnitřní orgány) než vorinostat. Stejně tak bylo dosaženo významně delšího přežití bez progresu (PFS) – 7,7 měsíců ve srovnání s 3,1 měsíci s vorinostatem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří reakce na infuzi, kožní exantém, průjem, únava, muskuloskeletální bolesti a infekce horních cest dýchacích. Před první infuzí se doporučuje premedikace antipyretiky a antihistaminiky (13). Preskripce mogamulizumabu v dermatologické praxi je vázaná na klinického onkologa. Možnost předepisovat mogamulizumab mají pak i lékaři v centrech vysoce specializované hematologické péče. **Brentuximab vedotin** je konjugát monoklonální protilátky anti CD 30 a neurotoxinu – monomethylauristatinu E. Po vazbě na CD30+ lymfocyty se neurotoxin dostává do buněk a zastavuje jejich buněčný cyklus. Ve studiích bylo dosaženo léčebné odpovědi 60 %. Nejčastějším nežádoucím účinkem je periferní neuropatie, která je reverzibilní. Brentuximab vedotin je v ČR schválen k léčbě nemocných s relabujícími CD30+ kožními lymfomy po minimálně jedné předchozí systémové léčbě (14). **Chemoterapie** (cytotoxická terapie) je indikovaná v pokročilých stadiích CTCL a je podávána hematologem.

Výhodou chemoterapie (monoterapie, kombinované chemoterapie) je rychlá remise onemocnění, která má ale krátké trvání. Měla by zůstat vyhrazena jako paliativní léčba u pokročilých stadií onemocnění. V rámci možností dermatologa lze z cytotoxických látek podávat **methotrexát** v dávce 5–25 mg jednou týdně (8). U mladších nemocných s pokročilým stadiem MF a SS je nutné uvažovat v individuálním léčebném schématu o alogenní transplantaci kostní dřeně, která může u vybraných nemocných vést k navození kompletní remise a prodloužení života (6, 8). Tabulky 4, 5 shrnují léčebná doporučení pro mycosis fungoides časných a pokročilých stadií a pro Sézaryho syndrom. V celém průběhu MF od časných do pokročilých stadií a zejména u erythrodermických forem MF a SS je onemocnění provázeno výraznou symptomatologií, zejména svěděním, suchostí kůže s deskvamací, vznikají eroze a ragády s rizikem infekce. **Podpůrná léčba** spočívá v důsledné aplikaci emoliencií ideálně s antiseptiky (chlorhexidin, hexamidin) či zevními antibiotiky (kyselina fucidová, mupirocin, klindamycin). Pruritus můžeme tlumit celkově podávanými H1-antihistaminiky. Při refrakterním intenzivním pruritu může mít efekt gaba-

pentin, některá antidepresiva (mirtazapin), případně na přechodnou dobu i prednison. U výrazně imunokompromitovaných pacientů s vysokým rizikem infekčních komplikací je vhodné indikovat antimikrobiální profylaxi antistafylokokovými antibiotiky, případně antiviroty a antimykotiky (15). Pacientům by měla být během života s chronickým onemocněním dostupná také psychologická podpora či intervence.

Závěr

Primární kožní T-buněčné lymfomy jsou vzácná onemocnění, přesto na ně nesmí dermatolog ve své praxi zapomínat. Zejména v případě recidivujících ekzémových projevů u starších pacientů. Léčba pacientů s CTCL vyžaduje multidisciplinární přístup a měla by probíhat v centrech pro léčbu kožních lymfomů. Zde je zajištěna komplexní péče, založená na spolupráci mezi dermatology, histopatologem, hematologem a radioonkologem. V současné době jsou CTCL nevyléčitelná onemocnění, ale dostupnými metodami jsme schopni navodit jejich remisi. Naše možnosti jsou nyní rozšířeny o nové preparáty léčby první i druhé linie.

LITERATURA

1. Willemze R. Primary cutaneous lymphoma: the 2018 update of the WHO-EORTC classification. *Presse Med.* 2022;51:104126.
2. Primary Cutaneous Lymphoma, Version 1.2023. NCCN clinical practice guidelines in oncology, national comprehensive cancer network, 2023. Retrieved March 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf.
3. Beyer M, Möbs M, Humme D, et al. Pathogenesis of Mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Aug;9(8):594-8.
4. Beyer M, Sterry W. Cutaneous Lymphoma. In Goldsmith LA, Katz SJ, Gilchrist BA, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th Ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc.; 2012:1745-1766.
5. Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C, et al. Cutaneous Lymphomas – An update 2019. *Hematological Oncology*. 2019

- Jun;37 Suppl 1:43-47. doi: 10.1002/hon.2584. PMID: 31187534.
6. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.
7. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. 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;110:1713-22.
8. Latzka J, Assaf CH, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;195:113343.
9. Belada D, Trněný M. Diagnostická a léčebná postupy u ne-

- mocných s maligními lymfomy – XIV. vydání [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.lymphoma.cz>.
10. SPC Ledaga (chlormethine). Available from: www.sukl.cz.
11. Šlampa P, et al. Radiační onkologie v praxi. 5. aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2023.
12. Fialová P, Vašků V, Adam Z. Naše zkušenosti s léčbou bexarotenem u kožních T-lymfomů. *Dermatol. praxi.* 2011;5(4):187-191.
13. Polívka J. Mogamulizumab: nová léčba pokročilých stadií kožních T-buněčných lymfomů-mycosis fungoides a Sézaryho syndromu. *Onkologie.* 2021;15(4):187-193.
14. Belada D. Brentuximab vedotin v léčbě relabujících CD30+ kožních lymfomů – výsledky mezinárodní randomizované klinické studie fáze 3-ALCANZA. *Onkologie.* 2018;12(3):123-127.
15. Ettler J, Polívka J, Arenberger P. Primární kožní lymfomy v dermatologické praxi. *Dermatol. praxi.* 2018;12(3):128-132.