

Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezary'ego

New trends in the management of mycosis fungoides and Sezary syndrome

Aleksandra Batycka-Baran, Adam Reich, Alina Jankowska-Konsur, Joanna Maj

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 1: 41–55

Streszczenie

Pierwotne chłoniaki skóry (*primary cutaneous lymphomas* – PCL) są najczęstszym typem chłoniaków nieziarnicznych o lokalizacji pozawęzłowej. Z uwagi na bogatą symptomatologię zmian skórnych, często niejednoznaczny obraz histologiczny oraz dużą liczbę postaci cechujących się odmiennym przebiegiem klinicznym, niejednokrotnie stanowią duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Ostatnio obserwuje się gwałtowny rozwój badań mających na celu lepsze zrozumienie etiopatogenezy tej grupy nowotworów. Można mieć zatem nadzieję, że już wkrótce dostępne będą nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne pozwalające na wcześniejsze rozpoznawanie i skuteczniejsze leczenie PCL. Szczególnie duży postęp można obserwować w terapii ziarniniaka grzybiastego, najczęstszego PCL T-komórkowego. W niniejszej pracy podsumowano osiągnięcia ostatnich lat dotyczące diagnostyki i leczenia tego nowotworu. Obecnie uważa się, że terapię ziarniniaka grzybiastego należy rozpocząć we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego, a jej celem powinna być indukcja remisji lub opóźnienie progresji do stadiów wyższych. Zaleca się leczenie sekwencyjne, dostosowane do stadium zaawansowania klinicznego, o możliwie jak najmniejszej toksyczności. We wczesnych stadiach choroby jest wskazane stosowanie tzw. terapii ukierunkowanej na skórę. W przypadku progresji do wyższych stadiów powinno się zastosować leczenie systemowe, najlepiej lekami modyfikującymi odpowiedź immunologiczną, takimi jak: beksaroten, interferon α , denileukin diftitoks czy metotrexat. U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na powyższe leczenie, konieczne jest włączenie chemioterapii, rozpoczynając od monoterapii analogami puryn aż do polichemioterapii. Prowadzone są także liczne badania dotyczące nowych preparatów, m.in.: inhibitorów deacetylazy histonowej, agonistów receptora Toll-like, alemtuzumabu, zanolimumabu, forodezyny czy też wektorów adenowirusowych.

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty, modyfikatory odpowiedzi immunologicznej, pierwotne skórne chłoniaki T-komórkowe, terapia skierowana na skórę, zespół Sezary'ego.

Abstract

Primary cutaneous lymphomas (PCLs) are the most common extranodal non-Hodgkin lymphomas. Given their rich cutaneous symptomatology, frequently ambiguous histology, rarity and heterogeneity, they represent a diagnostic and therapeutic challenge. However, rapid progress of understanding the pathogenesis of these malignancies has been observed recently. Hopefully, this will result in the development of new diagnostic and therapeutic strategies. Here, we review new trends in the diagnostics and therapy of PCL. Particularly rapid progress is observed in mycosis fungoides, the most common T-cell PCL. Based on the newest treatment recommendations for mycosis fungoides, therapy should be started in the early stages. As no curative therapy is currently available, the major goal of treatment is prevention or delay of progression from early disease stages to the later ones. Patients require long-term, sequential therapies with as little toxicity as possible. Skin directed therapy generally produces a good response in the early stages. As the disease progresses, a systemic therapy with immunological modifiers such as bexarotene, interferon α , denileukin diftitox or methotrexate should be applied. Non-responders have to be treated with chemotherapeutic agents, starting with purine analogues and progressing to polychemotherapy. Combined therapy seems to improve response rates, safety and tolerability of treatment. The new therapeutic methods such as histone deacetylase

Adres do korespondencji: dr n. med. Adam Reich, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej, ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 784 22 86, faks +48 71 327 09 42, e-mail: adi_medicalis@go2.pl

inhibitors, Toll-like receptor agonists, forodesine, third generation adenoviral vector systems, alemtuzumab, zanolimumab are also currently being investigated.

Key words: mycosis fungoides, immunomodulators, primary cutaneous T-cell lymphomas, skin oriented therapy, Sezary syndrome.

Wprowadzenie

Pierwotne chłoniaki skóry (*primary cutaneous lymphomas* – PCL) są najczęstszym typem chłoniaków nieziarnicznych o pierwotnej lokalizacji pozawęzłowej [1]. Zapadalność na PCL w Stanach Zjednoczonych szacuje się na ok. 3 tys. przypadków rocznie (1/100 tys.) [1]. Wydaje się, że częstość występowania tej grupy nowotworów w Polsce znajduje się na podobnym poziomie. Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę rozrostów limforetikularnych. Zgodnie z obecnie obowiązującą klasyfikacją WHO-EORTC wyróżnia się trzy główne grupy PCL: chłoniaki T- i NK-komórkowe (*cutaneous T/NK-cell lymphomas* – CTCL), chłoniaki B-komórkowe (*cutaneous B-cell lymphomas* – CBCL) oraz nowotwory z prekursorowych komórek krwi (*precursor hematologic neoplasm*) [2].

Klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skórnych T/NK-komórkowych

Pierwotne chłoniaki skórne T/NK-komórkowe są heterogenną grupą chłoniaków nieziarnicznych charakteryzującą się klonalną proliferacją limfocytów T, rzadko NK, pierwotnie naciekających skórę [1]. Stanowią ok. 65–70% przypadków PCL, a zapadalność roczną na CTCL ocenia się na 6/1 mln [1]. Klasyfikacja WHO-EORTC wyróżnia CTCL o przebiegu powolnym (np. ziarniniak grzybiasty i jego odmiany) oraz agresywnym (np. zespół Sezary’ego, pierwotny skórny chłoniak T/NK-komórkowy, typ nosowy, pierwotny skórny agresywny chłoniak cytotoksyczny CD8+) [2].

W najnowszej klasyfikacji WHO-EORTC zwracają uwagę przede wszystkim trzy elementy [2]. Po pierwsze, podkreślenia wymaga wyraźne zróżnicowanie ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides* – MF), zaliczanego ze wszystkimi odmianami do grupy chłoniaków o dobrym rokowaniu od zespołu Sezary’ego (*Sezary syndrome* – SS), który traktuje się jako chłoniak prognostycznie niekorzystny, wymagający agresywnego leczenia od momentu rozpoznania [2]. Kolejnym ważnym elementem jest potraktowanie *lymphomatoid papulosis* i pierwotnego skórno-anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego jako różnych odmian jednej jednostki chorobowej i wprowadzenie terminu pierwotnej skórnej choroby limfoproliferacyjnej CD30+ (*primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder*) [2]. W końcu zdefiniowano trzy nowe typy CTCL, które z uwagi na rzadkie występowanie uznaje się jeszcze za odmiany prowizoryczne, chociaż wydają się dobrze zdefiniowanymi jednostkami nozologicznymi: pierwotny skórny agresywny chłoniak T cytotoksyczny CD8+, skór-

ny chłoniak T γ / δ oraz pierwotny skórny pleomorficzny chłoniak T CD4+ z małych lub średnich limfocytów [2]. W grupie CTCL najczęstszy i najlepiej poznany jest MF, który stanowi ok. 60% przypadków wszystkich CTCL [3]. Rocznie w Stanach Zjednoczonych notuje się 1400 nowych zachorowań na ten nowotwór (0,36 przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie) [1, 4]. Cechuje się on powolną progresją zmian, trwającą niekiedy wiele lat czy nawet dekad [2]. Oprócz klasycznej postaci Aliberta-Bazina w klasyfikacji WHO-EORTC wyróżniono MF folikulotropowy, *pagetoid reticulosis* oraz skórę wiotką ziarniniakową [2]. MF traktowany jest jako chłoniak o powolnym przebiegu, cechujący się stosunkowo dobrym rokowaniem i z 5-letnim przeżyciem na poziomie ok. 72–86% [1]. W diagnostyce MF na uwagę zasługuje opracowany niedawno algorytm ułatwiający diagnozowanie wczesnych postaci MF (tab. 1) [5]. Duże znaczenie przypisuje się także wykazaniu monoklonalności limfocytów obecnych w skórze na podstawie oceny rearanżacji genu receptora komórek T (TCR) [6].

Z kolei SS charakteryzuje się triadą objawów: erytrodermią, uogólnioną limfadenopatią oraz obecnością komórek Sezary’ego we krwi obwodowej, węzłach chłonnych i skórze [2]. Niedawno zaproponowano nowe kryteria diagnostyczne SS w celu odróżnienia tego nowotworu od łagodnych postaci erythrodermii: bezwzględna liczba komórek Sezary’ego we krwi obwodowej > 1000 komórek/mm³, zaburzenia w badaniu immunofenotypowym (stosunek limfocytów CD4/CD8 większy niż 10 i/lub nieobecność na limfocytach T antygenów CD2, CD3, CD4 i/lub CD5), wykrycie klonu komórek Sezary’ego we krwi obwodowej za pomocą metod cytogenetycznych lub molekularnych [7]. Być może w przyszłości pewną rolę w diagnostyce SS będzie także ogrywać ekspresja antygenu CD26 [8–10]. Średni czas przeżycia osób z SS jest mały i wynosi ok. 32 mies. od momentu ustalenia rozpoznania [3].

Z kolei CTCL inne niż MF i SS (*non-MF/non-SS subtypes*) mają odmienny obraz kliniczny i rokowanie. Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna CD30+ stanowi ok. 20% CTCL [11]. Pozostałe CTCL są rzadkie, stanowią mniej niż 10% przypadków i cechują się dużą heterogennością, a w ich leczeniu stosuje się głównie chemioterapię [2].

Ocena stadium zaawansowania ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sezary’ego

Od 1979 r. ocena stadium zaawansowania MF/SS bazuje na systemie TNMB [12, 13]. W 2007 r. w klasyfikacji TNMB dla MF dokonano jednak kilku istotnych modyfikacji tego systemu (szczegółowa klasyfikacja TNMB – zob. [14]). W kategorii T (guz) usunięto kategorię T0, która od-

nosiła się do zmian klinicznie lub histologicznie podejrzanych, ale bez pewnego rozpoznania MF, głównie z tego powodu, że obecnie coraz częściej metody immunohistochemiczne i molekularne pozwalają na odróżnienie wczesnych postaci MF od zmian nienowotworowych (tab. 1). Doprecyzowano także kryterium T4 odnoszące się do erytrodermii – wg obecnej klasyfikacji stadium T4 może być zdiagnozowane, jeśli zmiany nowotworowe obejmują ponad 80% powierzchni skóry [14].

W kategorii N (węzły chłonne) zmieniono ponadto kategorię N2 charakteryzowaną wcześniej jako *niepowiększone obwodowe węzły chłonne, lecz histologicznie z obecnością komórek CTCL*. Uznano, że w przypadku niepowiększonych węzłów chłonnych z zasady nie ma wskazań do wykonywania ich biopsji (z wyjątkiem omówionym poniżej). Doprecyzowano natomiast wskazania do biopsji obwodowych węzłów chłonnych – obecnie zaleca się, aby wykonywać ją w przypadku węzłów o wymiarze podłużnym > 1,5 cm lub w przypadku węzłów niezależnie od ich rozmiarów, jeśli w badaniu fizykalnym stwierdza się, że są one twarde, nieregularne, nieprzesuwalne względem podłoża lub tworzą pakiety [14]. Obecnie stadia N1–N3 odnoszą się do klinicznie nieprawidłowych obwodowych węzłów chłonnych, a charakterystyka stadiów N1–N3 opiera się na histologicznej ocenie stopnia naciek nowotworowego w węzłach chłonnych (szczegóły [14]). Dodano także kategorię Nx dla klinicznie powiększonych węzłów chłonnych, które nie zostały zweryfikowane histologicznie.

Ostatnią znaczącą modyfikacją systemu TNMB było rozszerzenie i doprecyzowanie kategorii B (krew). Obec-

nie wyróżnia się następujące stadia: B0 – brak znaczącej liczby komórek atypowych (Sezary'ego) we krwi obwodowej (liczba tych komórek nie może przekraczać 5% wszystkich limfocytów), B1 – niewielka liczba komórek atypowych (Sezary'ego) we krwi obwodowej (> 5% wszystkich limfocytów, ale nie kryterium B2), B2 – znaczna liczba komórek atypowych (Sezary'ego) we krwi obwodowej (≥ 1000 komórek atypowych/μl, z potwierdzeniem klonalności tych komórek).

Na podstawie nowego systemu TNMB opracowano nową klasyfikację kliniczną MF/SS (tab. 2.) [14]. W nowym systemie zwraca uwagę przede wszystkim wprowadzenie kategorii IIIA, IIIB oraz IVA₁ i IVA₂ (tab. 2.) [14].

Współczesne trendy w terapii ziarniniaka grzybiastego

We wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego MF, gdy choroba ograniczona jest do skóry, rokowanie jest dobre, w przypadku progresji do stadium zmian guzowatych (IIB) lub zajęcia węzłów chłonnych/narządów wewnętrznych czas 5-letniego przeżycia drastycznie się skraca [15]. Dotychczas nie jest znana terapia mogąca przynieść całkowite wyleczenie MF, uważa się jednak, że leczenie powinno być rozpoczęte we wczesnych stadiach klinicznych w celu indukcji remisji lub opóźnienia progresji do stadiów wyższych [16]. Zaleca się leczenie sekwencyjne, dostosowane do stadium choroby, o możliwie najmniejszej toksyczności [16]. Wykazano, że zastosowanie polichemioterapii we wczesnych stadiach choroby nie wydłuża czasu przeżycia, natomiast wiąże się z większą

Tab. 1. Algorytm diagnozowania wczesnych postaci MF (w [80])

Charakterystyka	Kryteria główne	Kryteria dodatkowe	Punktacja*
obraz kliniczny	nieustępujące lub postępujące zmiany plamisto-rumieniowe (<i>patches</i>) lub naciekowe (<i>plaques</i>)	<ul style="list-style-type: none"> zmiany zlokalizowane na skórze nieekspozowanej na UV zmiany o zmiennym kształcie i rozmiarach poikiloderma 	<ul style="list-style-type: none"> obecne kryterium główne i 2 kryteria dodatkowe – 2 pkt obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt
zmiany histologiczne	powierzchnowy naciek limfocytarny	<ul style="list-style-type: none"> epidermotropizm bez cech spongiozy atypia limfocytów (komórki z powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami lub z jądrami o nieregularnym, móżgokształtnym obrysie) 	<ul style="list-style-type: none"> obecne wszystkie cechy – 2 pkt obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt
zaburzenia molekularne	klonalna rearanżacja genu <i>TCR</i>	–	tak – 1 pkt
zaburzenia immunopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> obecność antygenów CD2, CD3 i/lub CD5 na mniej niż 50% komórek T obecność antygeny CD7 na mniej niż 10% komórek T niezgodność pod względem ekspresji antygenów CD2, CD3, CD5 lub CD7 na skórnym komórkach T w naskórku i skórze (brak ekspresji w naskórku) 	–	obecność przynajmniej 1 kryterium – 1 pkt

*Aby rozpoznać MF, pacjent musi uzyskać przynajmniej 4 pkt

Tab. 2. Klasyfikacja stadium zaawansowania MF/SS na podstawie systemu TNMB (wg [6])

Stadium	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

Tab. 3. Rekomendacje terapeutyczne wczesnych stadiów MF (stadia IA, IB, IIA) (na podstawie konsensusu EORTC [3])

	Proponowane leczenie	Moc rekomendacji
rekomendowane leczenie pierwszego rzutu	terapia ukierunkowana na skórę (<i>skin directed therapy</i>): <ul style="list-style-type: none"> • PUVA • UVB (tylko zmiany plamiste) • miejscowe kortykosteroidy • miejscowa radioterapia • terapia TSEB (<i>total skin electron beam</i>) (≤ 3 zabiegów) • mechloreтамina miejscowo • karmustyna miejscowo 	C C C C C C
rekomendowane leczenie drugiego rzutu	terapia systemowa: <ul style="list-style-type: none"> • beksaroten • interferon α • interferon α + retinoidy • denileukin diftitoks • małe dawki metotreksatu terapia systemowa + + terapia ukierunkowana na skórę: <ul style="list-style-type: none"> • interferon α + PUVA • retinoidy + PUVA • beksaroten + PUVA 	B B B B C B C C

Moc rekomendacji: A – dane na podstawie dobrze zaplanowanych badań kontrolowanych z randomizacją, B – dane na podstawie ekstrapolacji wyników badań kontrolowanych z randomizacją lub na podstawie dobrze zaplanowanych badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, C – dane na podstawie serii przypadków lub też niskiej jakości badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, D – opinia ekspertów

toksycznością, może spowodować immunosupresję i mielosupresję, a nawet być przyczyną przedwczesnych zgonów [11].

Dużym problemem w porównywaniu wyników poszczególnych badań oceniających skuteczność odmiennych terapii w MF w przeszłości było stosowanie przez autorów różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie. Szczególnie niejasne było traktowanie pojawienia się nowego ogniska chorobowego w sytuacji, gdy pozostałe zmiany chorobowe ustąpiły lub się zmniejszyły. Z tego względu ostatnio zaproponowano, aby w przyszłych badaniach klinicznych ujednolicić system oceny [17]. Jako remisję całkowitą (RC) traktuje się obecnie ustąpienie wszystkich ognisk chorobowych. W przypadku ustąpienia przynajmniej połowy zmian poprawę powinno oceniać się jako częściową remisję, pod warunkiem że nie pojawiły się żadne nowe zmiany guzowate, redukcją $> 25\%$, ale $< 49\%$ uznaje się za poprawę średniego stopnia (*moderate remission*), natomiast zmniejszenie ognisk chorobowych o mniej niż 25% lub ich powiększenie o maksymalnie 25% wartości wyjściowej traktuje się jako stabilizację choroby. Powiększenie się zmian o $> 25\%$ lub pojawienie się nowych zmian guzowatych powinno zostać uznane za progresję nowotworu [17]. Najbliższe lata pokażą, czy ten system klasyfikacji odpowiedzi na leczenie zostanie powszechnie przyjęty.

nych terapii w MF w przeszłości było stosowanie przez autorów różnych kryteriów odpowiedzi na leczenie. Szczególnie niejasne było traktowanie pojawienia się nowego ogniska chorobowego w sytuacji, gdy pozostałe zmiany chorobowe ustąpiły lub się zmniejszyły. Z tego względu ostatnio zaproponowano, aby w przyszłych badaniach klinicznych ujednolicić system oceny [17]. Jako remisję całkowitą (RC) traktuje się obecnie ustąpienie wszystkich ognisk chorobowych. W przypadku ustąpienia przynajmniej połowy zmian poprawę powinno oceniać się jako częściową remisję, pod warunkiem że nie pojawiły się żadne nowe zmiany guzowate, redukcją $> 25\%$, ale $< 49\%$ uznaje się za poprawę średniego stopnia (*moderate remission*), natomiast zmniejszenie ognisk chorobowych o mniej niż 25% lub ich powiększenie o maksymalnie 25% wartości wyjściowej traktuje się jako stabilizację choroby. Powiększenie się zmian o $> 25\%$ lub pojawienie się nowych zmian guzowatych powinno zostać uznane za progresję nowotworu [17]. Najbliższe lata pokażą, czy ten system klasyfikacji odpowiedzi na leczenie zostanie powszechnie przyjęty.

Leczenie wczesnych stadiów ziarniniaka grzybiastego (stadia IA, IB, IIA)

We wczesnych stadiach zaawansowania zaleca się terapię ukierunkowaną na skórę (*skin directed therapy* – SDT), która na ogół pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji [10]. Miejscowo stosuje się kortykosteroidy, retinoidy/reksinoidy, chemioterapeutyki, fototerapię oraz tzw. naświetlanie całego ciała szybkimi elektronami (*total skin electron beam radiotherapy* – TSEB) [4]. Jak wykazano, odsetek RC w przypadku zastosowania wszystkich powyższych metod leczniczych w monoterapii jest zbliżony i wynosi ok. 60% [18]. W przypadkach nieskuteczności terapii ukierunkowanej na skórę należy zastosować terapię systemową lekami immunomodulującymi lub małymi dawkami metotreksatu [18]. Skuteczniejsza od STD wydaje się terapia kombinowana, łącząca metody terapeutyczne ukierunkowane na skórę z terapią systemową lekami immunomodulującymi, np. beksarotenem czy interferonem α (INF- α) [18]. Zalecenia odnośnie do leczenia wczesnych stadiów MF zamieszczono w tab. 3.

Terapia ukierunkowana na skórę

Stosowane miejscowo kortykosteroidy hamują adhezję limfocytów do komórek śródbłonna i indukują ich apoptozę. W retrospektywnej analizie 79 pacjentów z wczesnym stadium MF całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 94% , a RC 63% w przypadku zajęcia procesem chorobowym $< 10\%$ powierzchni skóry (stadium T1) i odpowiednio 82 i 25% w przypadku zajęcia $> 10\%$ powierzchni skóry (stadium T2) [19]. Obecnie uważa się, że leczenie to powinno być stosowane jako terapia podstawowa jedynie w stadium IA, w którym odsetek remisji jest stosunkowo duży [4]. W wyższych stadiach zaawansowa-

nia oraz w przypadku nieskuteczności miejscowych kortykosteroidów preparaty te powinny być podawane jedynie jako leczenie uzupełniające [4].

Dużą skutecznością w leczeniu wczesnych stadiów MF cechuje się także miejscowa chemioterapia z zastosowaniem mechloretramininy (*topical nitrogen mustard*) lub karmustyny [4]. W grupie 203 pacjentów z MF odpowiedź na leczenie mechloretraminą odnotowano u 93% pacjentów w stadium T1, a RC u 65% i odpowiednio 72 i 34% w stadium T2 [20]. Podobną skuteczność tej terapii odnotowano w stadium klinicznym IIA [20]. Odpowiedź na leczenie była długotrwała, w 5. roku obserwacji brak progresji do wyższego stadium zaawansowania stwierdzono aż u 92% pacjentów w stadium T1 i u 83% w stadium T2 [20]. Rzadziej wykorzystuje się karmustynę, chociaż wyniki uzyskiwane w trakcie jej stosowania są podobne do mechloretramininy – wśród pacjentów z wczesnym MF odsetek RC wyniósł 86% w stadium T1 i 47% w stadium T2 [21]. Chemioterapia miejscowa może być więc rozważana jako alternatywa dla miejscowych kortykosteroidów w terapii pierwszego rzutu wczesnych stadiów MF, chociaż jej zastosowanie ogranicza skomplikowany sposób podawania i miejscowe działania niepożądane, z których najczęstszymi są skórne reakcje nadwrażliwości [4].

Fotokemioterapię (*psoralen ultra-violet A* – PUVA) uważa za jedną z najskuteczniejszych metod [22] lub nawet terapię z wyboru [4] w leczeniu wczesnych stadiów MF. Mechanizm działania PUVA nie został jeszcze dokładnie poznany, prawdopodobnie hamowane są podziały komórkowe i/lub wywoływana jest apoptoza nowotworowych limfocytów T w skórze i powierzchniowych kapilarach, zmniejsza się liczba komórek Langerhansa, a wskutek zwiększenia stężenia interleukiny 10 (IL-10) obserwuje się efekt immunosupresyjny [22]. Mimo że PUVA stosuje się od wielu lat w leczeniu MF, to ostatnio opublikowane badania potwierdzają jej dużą skuteczność. W opublikowanej w 2005 r. analizie dotyczącej 104 pacjentów z MF w stadiach IA-IIA leczonych PUVA odsetek RC wyniósł 63%, przy czym w ciągu 94-miesięcznej obserwacji nawrót choroby notowano u 32% [23]. W innym badaniu retrospektywnym opublikowanym w tym samym roku wśród 51 pacjentów z MF, z których 96% znajdowało się we wczesnym stadium zaawansowania (IA lub IB), odsetek RC wyniósł natomiast 86%, a średni czas ich trwania ponad 27 mies. [24]. Monoterapia PUVA może być więc zalecana we wczesnych stadiach MF (IA–IIA) [22], a także uważa się, że powinna być rozpatrywana jako terapia podtrzymująca w przypadku pacjentów leczonych TSEB, którzy uzyskali RC [16]. Należy zaznaczyć, że w zaawansowanych stadiach MF PUVA nie zaleca się w monoterapii, jednak może mieć znaczenie jako leczenie uzupełniające [22]. Pewną skutecznością w terapii wczesnych stadiów MF cechuje się także naświetlanie UVB. Wykazano, że na leczenie szerokim spektrum UVB odpowiadało do 74% pacjentów z MF w stadium I [4]. Terapia ta była skuteczniejsza w przypadku zmian plamistych, prawdopodobnie ze

względu na ograniczone przenikanie tego promieniowania do zmian naciekowych [4]. W terapii MF stosowane było również promieniowanie UVB 311 nm, które pozwoliło na uzyskanie RC u 81% spośród 21 pacjentów z MF w stadium IA lub IB; średni czas trwania RC wyniósł 2 lata [25].

W miejscowej terapii MF testowanych jest obecnie wiele nowych preparatów. Leki te wydają się obiecującą alternatywą, jednak z uwagi na stosunkowo mało liczne grupy przebadanych chorych konieczne są dalsze badania, które pozwolą na rzetelne określenie wskazań do ich zastosowania. Beksaroten w postaci 1-procentowego żelu jest zalecany przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do leczenia pacjentów z MF w stadium IA i IB, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerowali innych metod terapii [4]. W badaniu trzeciej fazy u pacjentów z MF w stadium IA, IB lub IIA opornych na wcześniejsze leczenie (n = 50), 1-procentowy beksaroten w żelu aplikowany do 4 razy dziennie spowodował poprawę u 44% chorych [26]. Leczenie to było dobrze tolerowane [26]. Z kolei 0,1-procentowy tazaroten po 24-tygodniowej aplikacji spowodował poprawę u 58% pacjentów z MF w stadium IA i IB, opornym na wcześniejszą terapię (n = 20) [27]. Uważa się, że jednoczesne stosowanie kortykosteroidów i tazarotenu w terapii miejscowej może działać synergistycznie [27]. Kolejną opcją terapeutyczną może być miejscowa terapia metotreksatem. Odsetek odpowiedzi po 24-tygodniowym stosowaniu tego preparatu u pacjentów z MF w stadium IA i IB wyniósł 77%. Zwraca jednak uwagę bardzo mała grupa analizowanych pacjentów (9 osób) [28]. Ostatnio pojawiły się także doniesienia o skuteczności 5-procentowego imikwimodu w terapii MF. Poprawę po leczeniu 5-procentowym imikwimodem w kremie odnotowano u 3 z 6 pacjentów [29]. Pewną rolę może w przyszłości odgrywać także terapia fotodynamiczna, która okazała się efektywna zarówno we wczesnych, jak i bardziej zaawansowanych stadiach MF opornych na inne metody leczenia [30].

Terapia systemowa

W przypadkach nieskuteczności SDT można rozważyć zastosowanie leczenia systemowego lekami immunomodulującymi, takimi jak: beksaroten, INF- α czy denileukin difitoks. We wczesnych stadiach CTCL opornych na inne metody leczenia zaleca się również terapię małymi dawkami metotreksatu [15].

Terapia kombinowana

Skuteczniejsza od STD wydaje się terapia kombinowana łącząca leczenie miejscowe lub PUVA z terapią systemową lekami immunomodulującymi [18]. Przy jej zastosowaniu odsetek remisji sięga nawet 90% [16, 18]. Obecnie najczęściej zaleca się kombinację PUVA z INF- α i/lub beksarotenem. Alternatywnie można także stosować denileukin difitoks lub retinoidy [16]. W wielośrodkowym

badaniu w grupie 98 pacjentów z MF w stadium I–II lub z plejotropowym chłoniakiem z drobnych do średnich komórek T leczonych PUVA z INF- α odsetek RC wyniósł 82% [31]. Terapia ta okazała się skuteczniejsza od kombinacji INF- α z acitretiną, przy której odsetek odpowiedzi wyniósł jedynie 49% [31]. W innym badaniu, w którym porównywano skuteczność monoterapii PUVA i terapii kombinowanej PUVA z INF- α w stadium I i II MF, odsetek RC wyniósł odpowiednio 72% w grupie otrzymującej PUVA i 80% wśród chorych leczonych metodą skojarzoną [32]. Mimo braku znaczących różnic w skuteczności, dawka promieniowania UVA była znacznie mniejsza w przypadku terapii kombinowanej, co ma istotne znaczenie ze względu na konieczność długotrwałego leczenia chorych i związanego z tym znacznego ryzyka powikłań [16]. Czas remisji w przypadku terapii kombinowanej był ponadto znacznie dłuższy i wynosił średnio 113 tyg. w porównaniu z 56 tyg. w grupie leczonej jedynie PUVA [32]. Podobne wyniki uzyskano w grupie 89 pacjentów z MF w stadium IA–IIA leczonych INF- α w dawce 6–18 MIU wraz z PUVA przez 14 mies., gdzie RC odnotowano u 84% chorych [33]. Obiecujące wydają się także wstępne wyniki badań z zastosowaniem małych dawek beksarotenu wraz z PUVA. U 8 pacjentów z MF w stadium IA–IIB niereagujących na wcześniejsze leczenie małe dawki beksarotenu (u 7 pacjentów 75 mg/dobę, u jednego 300 mg/dobę) wraz z PUVA (0,5–1,5 J/cm², maksymalnie zwiększając do 15 J/cm²) spowodowały poprawę u 6, w tym RC u 5 obserwowano chorych [34]. Podejmowano także próby leczenia innymi połączeniami metod terapeutycznych – beksarotenu z INF- α lub denileukin diftitoks, beksarotenu z fotoferezą pozaustrojową lub radioterapią czy INF- α z fotoferezą pozaustrojową [16]. Do rzetelnej oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa tych metod terapeutycznych i ustalenia wskazań do ich zastosowania konieczne są jednak dalsze badania kliniczne [16].

Leczenie zaawansowanych stadiów MF oraz zespołu Sezary’ego

W przypadku progresji MF do stadium IIB lub większego należy rozważyć zastosowanie terapii systemowej. Obecnie preferuje się terapię modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej, takimi jak: beksaroten, INF- α , denileukin diftitoks lub metotreksat [18]. Jeśli powyższe leczenie jest nieskuteczne, należy zastosować chemioterapię, rozpoczynając od analogów puryn, aż do polichemioterapii [18]. Alternatywę dla chemioterapii może stanowić terapia celowana z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów deacetylazy histonowej lub forodezyny [11]. U pacjentów, u którym mimo leczenia nie udaje się uzyskać remisji choroby, celowe może być wykonanie allogenicznego przeszczepu szpiku, chociaż terapia ta wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań, w tym zgonu [11]. Aktualne zalecenia odnośnie do terapii zaawansowanych stadiów MF zamieszczono

w tab. 4., natomiast wskazówki terapeutyczne w leczeniu SS podsumowano w tab. 5.

Modyfikatory odpowiedzi immunologicznej

Retinoidy i reksinoidy

Retinoidy, syntetyczne pochodne witaminy A, dzięki wiązaniu się z receptorem jądrowym RAR (*retinoid acid receptor*) i/lub RXR (*retinoid X receptor*), modulują ekspresję genów, wpływając na proliferację i różnicowanie komórek, proces apoptozy i odpowiedź immunologiczną [35].

Przez wiele lat w leczeniu CTCL stosowano retinoidy działające na receptory RAR [18, 22]. Wyniki badań dotyczące ich skuteczności w terapii MF publikowano już od wczesnych lat 80. ubiegłego wieku [22]. Etretinat, który był szeroko stosowany w leczeniu CTCL, został obecnie wycofany w wielu krajach [36]. Zastąpiono go acitretiną, nie ma jednak danych klinicznych o skuteczności tego leku w monoterapii MF [36]. Odsetek odpowiedzi na leczenie izotretynoiną wynosił 43–80%, a odsetek RC 12–30% [36]. Niestety, do oceny skuteczności tych leków używano niestandardowych kryteriów i porównywanie tych danych z wynikami obecnie prowadzonych badań klinicznych jest trudne lub wręcz niemożliwe [22]. Z tego powodu w ostatnich wytycznych EORTC nie zaleca się stosowania tej grupy leków w monoterapii chłoniaków skóry [3].

Główne nadzieje w terapii PCL wiąże się obecnie z reksinoidami, syntetycznymi pochodnymi witaminy A, które działają selektywnie na receptor RXR, chociaż w większych dawkach mogą także oddziaływać na receptor RAR [11]. Jedynym dostępnym obecnie preparatem z tej grupy jest beksaroten. W 2001 r. FDA zaaprobowała go w terapii wczesnych i zaawansowanych stadiów CTCL opornych na wcześniejsze leczenie [22]. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany, wiadomo jednak, że zwiększa liczbę krążących limfocytów CD8 oraz indukuje apoptozę komórek chłoniakowych [22]. Wydaje się, że beksaroten jest skuteczny we wszystkich stadiach MF, a efekt terapii jest długotrwały [11, 37, 38]. Wśród pacjentów z MF w stadium IIB–IVA, opornym na przynajmniej jedną wcześniej zastosowaną terapię, odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 48% przy dawce 300 mg/dobę i 55% przy większych dawkach [38]. Czas potrzebny na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wynosił średnio 25,7 tyg. (zakres 2–28 tyg.) [37, 38]. Z tego względu terapia beksarotenenem nie powinna być przerywana zbyt wcześnie, nawet jeśli początkowo nie obserwuje się poprawy [22]. Należy jednak pamiętać, że donoszono także o przypadkach progresji zaawansowanych stadiów MF i SS podczas terapii beksarotenenem [35, 39]. Uważa się, że efektywność terapii beksarotenenem może być zwiększona wskutek zastosowania witaminy D, agonistów receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów (*peroxisome proliferator-activated protein receptor* – PPAR) lub innych retinoidów. Inną opcją może być terapia kombinowana z inhibitorami deacetylazy histonowej, które modulują transkrypcję

Tab. 4. Rekomendacje terapeutyczne zaawansowanych stadiów MF (stadia IIB, III, IVA i IVB) (na podstawie konsensusu EORTC [3])

Rekomendowane leczenie pierwszego rzutu	Moc rekomendacji	Rekomendowane leczenie drugiego rzutu	Moc rekomendacji
Stadium IIB			
interferon α + PUVA	B	beksaroten	B
retinoidy + PUVA	D	denileukin diftitoks	B
retinoidy + interferon α	B	chemioterapia	C
TSEB i/lub radioterapia	C		
Stadium III			
interferon α + PUVA	B	beksaroten	B
interferon α	B	chemioterapia	C
metotreksat	C		
TSEB i/lub radioterapia	C		
mechloretoamina lub karmustyna	C		
fotoforeza pozaustrojowa	C		
retinoidy + PUVA	D		
Stadium IVA i IVB			
chemioterapia			C
TSEB i/lub radioterapia			C
beksaroten			B
denileukin diftitoks			B
interferon α			C
alemtuzumab			C
małe dawki metotreksatu			C

Moc rekomendacji: A – dane na podstawie dobrze zaplanowanych badań kontrolowanych z randomizacją, B – dane na podstawie ekstrapolacji wyników badań kontrolowanych z randomizacją lub na podstawie dobrze zaplanowanych badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, C – dane na podstawie serii przypadków lub też niskiej jakości badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, D – opinia ekspertów

receptorów dla retinoidów [11]. Opierając się na badaniach klinicznych i doświadczeniu własnym, Gniadecki i wsp. [22] opracowali algorytm leczenia beksaroteniem u pacjentów z CTCL [22]. Zalecają, aby przed rozpoczęciem leczenia znormalizować stężenie wolnej tyroksyny i lipidów. Następnie wszyscy pacjenci powinni otrzymać terapię wstępną fibratami, np. fenofibratem w dawce 145–200 mg/dobę przez 7 dni [22]. Leczenie beksaroteniem rozpoczyna się od dawki 150 mg/m² p.c./dobę przez 2–4 tyg., przy czym podczas tego okresu należy raz w tygodniu monitorować stężenie lipidów w surowicy. Następnie dawkę beksarotenu zwiększa się do dawki optymalnej 300 mg/m² p.c./dobę i kontynuuje się jej podawanie przez przynajmniej 6 mies. W przypadku uzyskania RC leczenie powinno być kontynuowane przez dalsze 6 mies., po których można stopniowo zmniejszać dawkę, przy czym istnieje wówczas możliwość nawrotu choroby [22]. Z tego względu w przypadku CTCL o większej złośliwości zaleca się terapię długotrwałą. W przypadku odpowiedzi częściowej, definiowanej jako poprawa zmian skórnych o co najmniej 50%, leczenie należy kontynuować dopóki jest ono skuteczne, ewentualnie można rozważyć zwiększenie dawki lub dołączenie innej terapii. Gdy po 3 mies. terapii dawką optymalną obszar zmian skór-

Tab. 5. Rekomendacje terapeutyczne zespołu Sezary'ego (na podstawie konsensusu EORTC [3])

Proponowane leczenie	Moc rekomendacji
rekomendowane leczenie pierwszego rzutu	<ul style="list-style-type: none"> • ECP C • interferon α C • denileukin diftitoks B • chlorambucil + prednizon C
rekomendowane leczenie drugiego rzutu	<ul style="list-style-type: none"> • beksaroten B • chemioterapia C • alemtuzumab C • metotreksat C

Moc rekomendacji: A – dane na podstawie dobrze zaplanowanych badań kontrolowanych z randomizacją, B – dane na podstawie ekstrapolacji wyników badań kontrolowanych z randomizacją lub na podstawie dobrze zaplanowanych badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, C – dane na podstawie serii przypadków lub też niskiej jakości badań kohortowych lub badań porównawczych przypadków, D – opinia ekspertów

nych zmniejszył się, ale o mniej niż 25%, należy rozważyć zwiększenie dawki, co może wiązać się jednak z nasileniem działań niepożądanych. W przypadku progresji do wyższego stadium zaawansowania klinicznego lub wzrostu indeksu nowotworowego należy zmienić rodzaj

terapii [22]. Beksaroten może być także korzystny w terapii SS. W badaniach klinicznych fazy II i III odsetek odpowiedzi u pacjentów z SS wyniósł 24% [38].

Częstym objawem ubocznym beksarotenu jest hiperlipidemia, najczęściej hipertrójglicydemia, rzadziej hipercholesterolemia, głównie o łagodnym charakterze, która z reguły pojawia się w 2–4 tyg. od rozpoczęcia leczenia u ok. 80% pacjentów. W tych przypadkach należy zastosować leki zmniejszające stężenie lipidów, takie jak fibryny czy statyny. Leki te nie obniżają skuteczności beksarotenu, a poprawiają jego tolerancję [22]. Odwracalne zmniejszenie stężenia TSH i pierwszorzędowa niedoczynność tarczycy pojawia się niemal u wszystkich pacjentów leczonych beksarotenu. Z tego powodu przed leczeniem i w jego trakcie należy kontrolować stężenie wolnej tyroksyny i normalizować je poprzez substytucję hormonów tarczycy [22]. Zaleca się podawanie lewotyroksyny w dawce zależnej od stężenia TSH i dawki beksarotenu. Innymi efektami niepożądanymi są zapalenie wątroby, anemia, leukopenia, bóle głowy i łuszczenie się skóry. Przeciwwskazaniem do stosowania beksarotenu jest ciąża oraz rodzinna hipertrójglicydemia. Kobiety w okresie reprodukcyjnym powinny także stosować antykoncepcję [22]. Ponieważ efekty uboczne terapii beksarotenu zależą od wielkości dawki, obecnie prowadzi się badania nad skutecznością terapii kombinowanej, która pozwoliłaby na zmniejszenie dawki tego leku. Leczenie systemowe beksarotenu może być bezpiecznie łączone z SDT [22].

Cytokiny

Efektywność INF- α oraz będących w fazie badań eksperymentalnych IL-2 i IL-12 w leczeniu MF jest zbliżona do beksarotenu. Duża efektywność tej terapii może wynikać z zaburzeń immunologicznych obserwowanych w MF/SS, takich jak: defekt i dysregulacja T-komórkowej odpowiedzi immunologicznej, zwiększenie stosunku limfocytów TH₂ do TH₁ i dominacja produkowanych przez nie cytokin, zmniejszona produkcja INF- γ oraz postępujące zmniejszenie liczby limfocytów CD8 obserwowane w wyższych stopniach zaawansowania [18]. Zaburzenia te predysponują do rozwoju infekcji i innych procesów rozrostowych [18]. Z tego powodu też leczenie biologiczne mające na celu przywrócenie równowagi immunologicznej jest z patogenetycznego punktu widzenia jak najbardziej uzasadnionym podejściem terapeutycznym i wiąże się ze stosunkowo dużym odsetkiem długotrwałych remisji [18]. Toksyczność jest na ogół odwracalna, leki te nie powodują immunosupresji, a niektóre mogą powodować jedynie łagodną leukopenię. Wadą okazują się natomiast konieczność podawania parenteralnego oraz możliwe efekty uboczne, takie jak: gorączka, dreszcze, mialgia, artalgia i rzadziej depresja [18].

Interferon α jest cytokiną o działaniu immunomodulującym i przeciwnowotworowym [4]. Wykazuje skuteczność we wszystkich stadiach zaawansowania MF, jednak

większy odsetek odpowiedzi na leczenie obserwowano we wczesnych stadiach choroby [4]. Dotychczas nie ustalono dokładnie optymalnej dawki tego leku czy sposobu podawania [40]. Interferon α może być stosowany podskórnie, domięśniowo lub doogniskowo [40]. Zazwyczaj stosuje się podskórnie w dawce 3–18 IMU, 3 razy w tygodniu [4]. W badaniach obejmujących 12 i więcej pacjentów z CTCL w różnych stadiach zaawansowania odsetek odpowiedzi na leczenie INF- α wyniósł 17–53%, a RC 4–27% [40]. Odsetek ten był większy we wczesnych stadiach choroby [4]. Z kolei Vegna i wsp. [41], podając INF- α w dawkach 3–18 IMU dziennie przez 12 tyg., obserwowali poprawę u 74%, a RC u 35% spośród 23 nowo zdiagnozowanych pacjentów [41]. W innym badaniu w grupie 51 pacjentów z MF/SS w stadium IA–IV odsetek RC po 4-miesięcznej terapii INF- α wyniósł 41% [42]. Remisja całkowita rzadko była osiągalna później niż po 6 mies. leczenia, dlatego też autorzy tego badania postulowali, aby nie kontynuować terapii INF- α , jeśli po 6-miesięcznym leczeniu nie uzyskano zadowalających efektów [42]. Zaobserwowano także, że w niektórych przypadkach oporność na leczenie może wiązać się z wytworzeniem przeciwciał przeciw INF- α [4]. Skuteczniejsza od monoterapii może być terapia kombinowana. Pozwala ona także na zmniejszenie dawek INF- α , wydaje się więc bezpieczniejsza od monoterapii.

Stosowanie IL-2 w terapii CTCL mogłoby wydawać się nieuzasadnione, ponieważ cytokina ta działa jako czynnik wzrostu limfocytów T. W badaniach klinicznych wykazano jednak jej skuteczność u części pacjentów z MF [18]. Wśród 18 chorych leczonych IL-2 w dawce 11 IMU dziennie przez 5 dni w tygodniu przez 6 tyg. u 4 pacjentów obserwowano zdecydowaną poprawę [43]. W leczeniu CTCL odnotowano także pewną skuteczność IL-12. W badaniu klinicznym pierwszej fazy, w którym 9 pacjentom z CTCL w różnych stadiach zaawansowania podawano IL-12 w dawce 50, 100 lub 300 ng/kg m.c. 2 razy w tygodniu, na leczenie odpowiedziało 5 pacjentów [44]. Zaobserwowano także, że ustępujące zmiany skórne wykazywały obecność dużej liczby komórek CD8 [44]. Z kolei w badaniu drugiej fazy w grupie 23 pacjentów z MF, którzy otrzymywali IL-12 w dawce 100 ng/kg m.c. 2 razy w tygodniu przez 2 tyg., a następnie 300 ng/kg m.c. 2 razy w tygodniu przez kolejne 24 tyg., odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 43% [45]. Wydaje się, że uzasadniona może być także terapia kombinowana tymi cytokinami, gdyż wykazano, że IL-2 zapobiega zmniejszeniu ekspresji receptora dla IL-12, zjawisku, które obserwowano podczas długotrwałej terapii IL-12. Obecnie trwają badania nad zastosowaniem tej kombinacji u pacjentów z CTCL [18].

Denileukin difitoks

Denileukin difitoks jest białkiem fuzyjnym złożonym z domeny wiążącej receptor dla IL-2 połączonej z toksyną błoniczą [11]. Powstała chimera białkowa wiąże się

swoiście z receptorem dla IL-2 obecnym na komórkach nowotworowych białaczek i chłoniaków, prowadząc do ich zniszczenia [11]. Denileukin diftitosk podaje się dożylnie, maksymalna tolerowana dawka wynosi 23 µg/kg m.c. Okres półtrwania leku wynosi 70–80 min i może ulec skróceniu w wyniku wytworzenia przeciwciał neutralizujących [5]. Lek ten stosowano w terapii opornych na dotychczasowe leczenie CTCL, w tym MF i SS, również we wczesnych stadiach choroby (IB, IIA) [4]. Stanowi on także alternatywę dla chemioterapii i radioterapii w leczeniu zaawansowanych stadiów MF [11]. W wielośrodkowym badaniu klinicznym fazy III z randomizacją pacjentom z MF w stadium IB–III, u których przynajmniej cztery próby leczenia były nieskuteczne, oraz w stadium IV z jedną nieskuteczną próbą leczenia terapia denileukin diftitosk doprowadziła do poprawy klinicznej u 30% chorych, w tym u 20% obserwowano remisję częściową, a u 10% RC [46]. Wykazano, że u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą podanie większej dawki leku powodowało szybsze uzyskanie remisji. Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 6,9 mies. [46]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: objawy grypopodobne, hipoalbuminemia, ostre reakcje nadwrażliwości, astenia, mdłości i wymioty, infekcje oraz zespół ciekących kapilar [46]. Przeciwwskazaniem do podawania tego leku jest hipoalbuminemia < 3 g/dl, która predysponuje do wystąpienia zespołu ciekących kapilar [4]. Zauważono także, że w przypadkach, gdy więcej niż 20% nowotworowych limfocytów wykazuje ekspresję cząsteczki CD25, skuteczność leku jest znacznie większa [11]. Wydaje się ponadto, że premedykacja steroidami nie tylko podnosi skuteczność terapii denileukin diftitosk (odsetek odpowiedzi wyniósł ponad 60%), ale także zmniejsza częstość efektów ubocznych [47].

Terapia kombinowana modyfikatorami odpowiedzi immunologicznej

Beksaroten i denileukin diftitosk

Beksaroten i denileukin diftitosk działają synergistycznie, ponieważ pierwszy zwiększa ekspresję receptora dla IL-2 o wysokim powinowactwie, przy czym jego dawka zwiększająca ekspresję receptora dla IL-2 powinna wynosić > 150 mg/dobę [48]. W badaniu klinicznym pierwszej fazy, w którym pacjentów z CTCL w stadium I–IVB (n = 14) leczono beksarotenem (75–300 mg/dobę) i denileukin diftitosk (18 µg/kg m.c./dobę, 3-krotnie co 21 dni), odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 67% [48].

Beksaroten i interferon α

Połączenie beksarotenu i INF-α również może przynieść pewne korzyści terapeutyczne. W grupie 22 pacjentów z MF, z których większość była w wysokim stadium zaawansowania i wykazywała oporność na wcześniejsze leczenie, połączenie beksarotenu i IFN-α spowodowało poprawę kliniczną u 41% chorych [49]. Średni czas trwa-

nia odpowiedzi na leczenie wyniósł zaledwie 2,7 mies. [49]. Również inni autorzy donosili o skuteczności tej metody leczenia [50]. Do rzetelnej oceny skuteczności kombinowanego leczenia beksarotenem i INF-α wymagane są jednak dalsze kontrolowane badania kliniczne.

Chemioterapia

Chemioterapię systemową stosuje się w stadiach IIB i III MF w przypadku oporności na inne metody terapeutyczne oraz przy zajęciu węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych (stadium IVA i IVB) [4]. Obecnie w leczeniu MF i innych CTCL szeroko wykorzystuje się monochemioterapię. Odsetek odpowiedzi na leczenie jest stosunkowo duży, chociaż RC są rzadkie. Niestety, średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosi zazwyczaj mniej niż 6 mies., dlatego obecnie rozważa się dodatkowe stosowanie terapii podtrzymującej [11]. W terapii MF, szczególnie w zmianach guzowatych, często stosuje się gemcytabinę. W przeprowadzonym badaniu klinicznym fazy II odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 70%, natomiast RC – 11% [51]. Skuteczność tego leku potwierdzono także wśród pacjentów z CTCL opornym na wcześniejsze leczenie, którym podawano gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² p.c. 3 razy w tygodniu, a u których odsetek odpowiedzi na powyższe leczenie wyniósł 68% i był szczególnie duży u pacjentów w stadium guzowatym (7 na 8 osób odpowiedziało na terapię), jednak RC były rzadkie [52]. W innym badaniu oceniającym skuteczność gemcytabiny w dawce 1200 mg/m² p.c. 3 razy w tygodniu przez 6 mies. RC obserwowano u 22%, a poprawę łącznie u 53% chorych [53]. Alternatywą wydaje się kombinowana terapia beksarotenem i małymi dawkami gemcytabiny, zwłaszcza u osób starszych, dla których polichemioterapia może być niebezpieczna [11]. Fludarabina okazuje się mniej skuteczna, sumaryczny odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów z MF i SS w zaawansowanych stadiach wynosił 29% i był większy u pacjentów z SS [4]. Skuteczniejsza może być terapia kombinowana fludarabiną w połączeniu z fotoferezą pozaustrojową, małymi dawkami INF-α lub cyklofosfamidem [15, 54]. Innym skutecznym lekiem, zwłaszcza w terapii SS, okazała się deoksykoformycyna, która powodowała poprawę u 60% leczonych, chociaż odpowiedź była krótkotrwała [6]. Lek ten nie był natomiast skuteczny w terapii stadiów guzowatych MF [11]. Dużą skuteczność wykazują antracykliny liposomalne [18]. W grupie 6 pacjentów z MF opornym na wcześniejsze terapie zastosowanie liposomalnej doksorubicyny spowodowało uzyskanie RC u 4 chorych [55]. Terapia ta obciążona jest jednak toksycznością zależną od dawki. Lek może powodować kardiomiopatię, mielosupresję, bolesne dyzestezje rąk i stóp oraz wymioty i nudności [11]. Obecnie w MF badana jest skuteczność terapii kombinowanej małymi dawkami doksorubicyny, gemcytabiny oraz bortezomibu. Wstępne wyniki są zachęcające; wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania (n = 5) odpowiedzieli

na leczenie [11]. W zaawansowanych stadiach CTCL bada się również skuteczność terapii kombinowanej liposomalną doksorubicyną i beksarotenenem lub INF- α i mimo że wstępne wyniki są obiecujące, to na ostateczne dane trzeba jeszcze poczekać [56].

Z kolei polichemioterapia może wiązać się z większym odsetkiem odpowiedzi na leczenie niż monochemioterapia, jednak – jak wykazano w badaniach – nie wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia, a toksyczność i ryzyko immuno- i mielosupresji są zdecydowanie większe [4]. Akpek i wsp. [57] oceniali skuteczność protokołu EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosamid, prednizon) u pacjentów z CTCL w zaawansowanych stadiach, z których 6 chorowało na SS. Odsetek odpowiedzi wyniósł 80%, z czego 27% stanowiły RC [57]. W innym badaniu oceniano skuteczność cyklofosfamidu i fludarabiny u 8 pacjentów z SS [58]. Pięć osób odpowiedziało na leczenie, w tym u 1 uzyskano RC [58]. Terapia ta wykazywała jednak znaczną mielotoksyczność [58]. Należy także wspomnieć, że w postaciach erytrodermicznych MF oraz w SS skuteczna może być systemowa terapia małymi dawkami metotreksatu [15]. Zackheim i wsp. [59] stosowali u 17 pacjentów z SS małe dawki metotreksatu. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 76%, w tym RC 41%, natomiast 5-letnie przeżycie dotyczyło aż 71% badanych [59].

Terapia celowana (target therapy)

Chociaż etiologia MF i SS nadal nie została w pełni poznana, to coraz lepsze zrozumienie biologii tych nowotworów pozwala na opracowanie nowych strategii leczniczych, które w wybiórczy sposób wpływają na zaburzone mechanizmy. Mimo że wiele tych leków znajduje się obecnie w bardzo wczesnych fazach badań klinicznych, to być może – chociaż niektóre z nich – w niedalekiej przyszłości wzbogacą listę leków stosowanych w terapii MF i SS.

Bortezomib

Pewne nadzieje wiąże się z bortezomibem – inhibitorem proteosomów. Proteosomy są strukturami niezbędnymi do translokacji z cytoplazmy do jądra komórki czynnika jądrowego κ B (NF- κ B), który – modulując transkrypcję wielu genów – wpływa na przeżycie i progresję komórek nowotworowych [60]. Uważa się, że bortezomib może zmniejszać indukowaną przez czynnik martwicy nowotworów α (tumour necrosis factor α – TNF- α) transkrypcję genów m.in. dla receptora TNF- α , ligandu CD40 czy białka STAT 4 [18]. W dotychczasowych badaniach wykazano jednak niewielką skuteczność kliniczną bortezomibu w terapii nowotworów nabłonkowych, co wiąże się z jedynie częściową inhibicją tego procesu [60].

Alemtuzumab

Alemtuzumab (CamPath) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko glikoproteinie CD52, której ekspresję stwierdza się na limfocytach

B i T, a także na dużej części limfocytów, które uległy transformacji nowotworowej [18]. Lek ten stosuje się w terapii procesów rozrostowych T-komórkowych, takich jak przewlekła białaczka limfatyczna [18]. Zaobserwowano, że zmniejsza on liczbę komórek nowotworowych w szpiku kostnym i krwi obwodowej, a w mniejszym stopniu w węzłach chłonnych [18]. Alemtuzumab zaleca się w terapii CTCL w przypadku braku skuteczności innych metod terapeutycznych [18]. W opublikowanym badaniu klinicznym fazy II u 22 pacjentów z MF w zaawansowanych stadiach, opornych na inne metody terapeutyczne, podanie dożylnie alemtuzumabu powodowało poprawę u 55%, w tym RC u 32% chorych [61]. W innym badaniu w grupie 8 pacjentów z CTCL w zaawansowanych stadiach, w którym stosowano alemtuzumab przez 12 tyg., odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 38% [62]. Wykazano także dobrą skuteczność alemtuzumabu w SS – poprawę odnotowano aż u 82,3% badanych (n = 17), w tym RC u 22,9% [63, 64]. Alemtuzumab działa jednak silnie immunosupresyjnie, zmniejszając liczbę limfocytów B i T oraz powodując mielosupresję. Opisywano infekcje oportunistyczne u osób poddanych terapii tym lekiem. Innymi działaniami niepożądanymi są: gorączka, sztywność mięśni, osutki skórne, mdłości, zawroty głowy i hipotensja [18].

Zanolimumab

Zanolimumab (HuMax-CD4) jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem, skierowanym przeciw receptorowi CD4, którego ekspresję stwierdza się na limfocytach T i w mniejszym stopniu na makrofagach [11]. Hamuje aktywację oraz zmniejsza liczbę limfocytów T CD4+ poprzez mechanizm zależnej od przeciwciał cytotoksyczności [11]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych fazy II wykazano zależną od dawki skuteczność tego preparatu w terapii MF i SS [65]. Pacjenci z MF opornym na inne terapie w stadiach IB–IV (n = 38) i z SS (n = 9) otrzymywali infuzje zanolimumabu przez 17 tyg. w różnych dawkach. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 15% przy dawce 280 mg (3 z 20 pacjentów, 1 RC) oraz 50% przy dawce 560 mg (7 z 14 pacjentów, 2 RC) [65]. Spośród 4 pacjentów w zaawansowanym stadium MF leczonych tym lekiem w dawce 980 mg 3 uzyskało ponadto częściową poprawę. U pacjentów z SS odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 22%. Terapia ta powodowała zależne od dawki zmniejszenie liczby nowotworowych komórek CD4+, które utrzymywało się u kilku pacjentów nawet przez ponad 24 mies. [65].

Inhibitory deacetylazy histonowej

W regulacji ekspresji wielu genów istotną rolę odgrywa acetylacja/deacetylacja łańcuchów lizynowych białek histonowych regulowana przez aktywność deacetylazy histonowej (*histone deacetylase* – HDAC) [66]. Zmiany struktury i ekspresji tego enzymu są obserwowane w wielu nowotworach. Wykazano, że inhibitory HDAC hamują

wzrost oraz indukują różnicowanie i apoptozę komórek nowotworowych *in vitro* i *in vivo* na modelach zwierzęcych [66]. Przeciwnowotworowe działanie tych leków może wiązać się m.in. ze zwiększeniem ekspresji genów supresorowych, takich jak: p53, p15 czy p16 [18]. Obecnie w terapii CTCL badane są cztery preparaty z tej grupy – vorinostat, depsiptyd, N-hydroksy-3-akrylamid oraz PDX101 (hydroksamat) [18]. Vorinostat od 2006 r. zaleca się w leczeniu CTCL opornych na co najmniej dwie przeprowadzone wcześniej terapie [18]. Jak wykazano w badaniach *in vitro* vorinostat hamuje proliferację i selektywnie indukuje apoptozę komórek linii CTCL. Jego działanie terapeutyczne wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem stężenia STAT-6 (*signal transducers and activators of transcription*), zwiększeniem stężenia p21 (WAF1) i białek *bax*, aktywacją kaspazy 3 oraz akumulacją białek histonowych [67]. W badaniu klinicznym fazy II odsetek odpowiedzi na leczenie doustne vorinostatem w dawce 400 mg/dobę wyniósł 29,7% [68]. Średni czas potrzebny na uzyskanie odpowiedzi na leczenie wyniósł 56 dni. Do badania zakwalifikowano pacjentów z MF/SS w stadium IB–IVA, po przebyciu przynajmniej dwóch nieskutecznych terapii, w tym terapii beksarotenem [68]. Być może w przyszłości skuteczność vorinostatu zostanie poprawiona dzięki lepszemu kwalifikowaniu pacjentów, którzy powinni ten lek otrzymywać lub też wskutek leczenia kombinowanego. Jak wykazano w ostatnich badaniach oporność MF i SS na vorinostat wiąże się z konstytutywną aktywacją STAT-1 i STAT-3 [69]. Zahamowanie STAT3 za pomocą kukurbitacyny I powodowało z kolei apoptozę komórek Sezary'ego *in vitro* [70]. Vorinostat jest stosunkowo bezpieczny, a do najczęstszych efektów ubocznych zalicza się: biegunkę (49%), zawroty głowy (46%), nudności (43%), anoreksję (26%), rzadziej może wystąpić zatorowość płucna (5%) lub trombocytopenia (5%) [68]. Obecnie rozważa się także terapię kombinowaną vorinostatem i beksarotenem, co być może pozwoli na uzyskanie szybszego efektu terapeutycznego i długotrwałej remisji [68].

Z kolei w badaniach klinicznych fazy II odsetek odpowiedzi na leczenie depsiptydem (FK 228) pacjentów z MF i chłoniakiem obwodowym T-komórkowym, opornymi na wcześniejsze leczenie, wyniósł 30% [71]. Uzyskano trzy RC, wszystkie u pacjentów z SS, i 5 odpowiedzi częściowych [71]. U osób tych obserwowano zmiany w badaniu elektrokardiograficznym, co wydaje się wspólną cechą inhibitorów HDAC [71]. Depsiptyd zwiększa także ekspresję receptora dla IL-2, dlatego rozważana jest możliwość zastosowania terapii kombinowanej z denileukin diftitox [72]. Inne inhibitory HDAC, takie jak: trichostatyna A, LAQ 824 czy PDX-101, pozostają na razie w fazie badań przedklinicznych [11]. Do częstych działań niepożądanych tej grupy leków należą: zawroty głowy, nudności, biegunka, anoreksja, a w większych dawkach – trombocytopenia, anemia i leukopenia [11]. Najbardziej niepokojącym możliwym działaniem niepożądanym są zmiany w elektrokardiogramie, w tym wydłużenie odcinka QT, i możli-

wość nagłej śmierci [11]. Preparaty te wykazują synergizm działania z inhibitorami metylacji (5-azacytydyną oraz decytabiną) [11].

Wektory adenowirusowe trzeciej generacji

Trwają także badania nad zastosowaniem wektorów adenowirusowych jako nośników genów dla różnych cytokin stosowanych w terapii PCL [73]. Doogniskowa iniekcja i następowy transfer genu powoduje produkcję danej cytokiny, trwającą nawet do 2 tyg. [73]. TG1042 to ludzki wektor adenowirusowy, który zawiera cDNA interferonu γ (INF- γ) [73]. W badaniach klinicznych fazy I u pacjentów z zaawansowanymi CTCL (n = 7) oraz CBCL (n = 2), którym podawano doogniskowo TG1042, zaobserwowano odpowiedź na leczenie u 5 pacjentów, w tym u 3 stwierdzono RC, przy czym ustąpiły także zmiany niepoddane terapii [74]. Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł ok. 3 mies. Terapia była dobrze tolerowana i bezpieczna [74]. Obecnie trwają badania kliniczne fazy II nad tym lekiem.

Pozostałe leki

Forodezyna, analog nukleotydu, zmniejsza liczbę nowotworowych limfocytów T wskutek hamowania fosforylasy nukleozydów purynowych. Inhibicja tego enzymu prowadzi do deplekcji komórek T. W badaniach klinicznych fazy I i II wykazano dobrą skuteczność tego preparatu w terapii CTCL przy niewielkiej liczbie działań niepożądanych [11, 75].

Przeciwciała monoklonalne anti-CD25 i anti-CD22 połączone z fragmentem egzotoksyny *Pseudomonas* znajdują się w fazie badań klinicznych [18].

Agoniści receptora Toll-like (TLR) stymulują odpowiedź immunologiczną z przewagą limfocytów TH₁. Imikwimod, który wskutek działania na receptory TLR-7 i TLR-8 zwiększa stężenie INF- α , był skuteczny w terapii miejscowej u pacjentów z MF (patrz wyżej). Obecnie prowadzone są badania fazy II nad CPG-7909, agonistą receptora TLR-9. Jest to oligonukleotyd o działaniu plejotropowym, który stymuluje odpowiedź humoralną i komórkową. Wstępne wyniki badań wydają się potwierdzać jego skuteczność w terapii wielu nowotworów [73].

Fotoforeza pozaustrojowa i terapia naświetlania całego ciała szybkimi elektronami

Ostatnio duże nadzieje, szczególnie w postaciach erytrodermicznych MF, wiąże się z pozaustrojową fototerapią, która polega na ekspozycji mononuklearów krwi obwodowej na promieniowanie UVA po wcześniejszym podaniu fotouczulacza, co indukuje ich apoptozę oraz wtórnie wytworzenie odpowiedzi immunologicznej przeciwko uszkodzonym limfocytom [76]. Suchin i wsp. [77], stosując monoterapię fotoforezą pozaustrojową (*extracorporeal photopheresis* – ECP) u pacjentów z CTCL, u których w 89% przypadków obecne były we krwi

nowotworowe limfocyty T, zanotowali dobrą skuteczność tej metody u 75% chorych, natomiast średni czas przeżycia wyniósł 66 mies. Wydaje się, że skuteczność tej metody może być większa w połączeniu z modulatorami odpowiedzi immunologicznej, takimi jak INF- α [77]. Część autorów uważa, że jest to metoda z wyboru w monoterapii lub w połączeniu z innymi metodami terapeutycznymi w leczeniu erythrodermicznych postaci MF, jednak wysoki koszt takiego leczenia znacznie ogranicza jej szersze zastosowanie [76]. Nadal kontrowersyjne pozostaje stosowanie tej metody we wczesnych stadiach MF, wydaje się bowiem, że warunkiem jej skuteczności jest obecność nowotworowych limfocytów we krwi obwodowej [78].

Również w przypadku zespołu Sezary'ego ECP wydaje się terapią oferującą duże korzyści lecznicze. W retrospektywnej analizie 23 pacjentów z SS odsetek odpowiedzi na monoterapię ECP wyniósł 57% [79]. Z kolei w badaniu Knoblera i wsp. [80] wśród pacjentów z erythrodermicznym MF lub SS (n = 448) odsetek odpowiedzi wyniósł 61%, natomiast odsetek RC – 19% [80]. W innym badaniu w grupie 5 pacjentów z SS ECP w połączeniu z beksarotenem w dawce 150 mg/dobę doprowadziła do RC u 3 badanych oraz częściowej poprawy u dalszych 2 [81].

Z kolei monoterapia TSEB, zgodnie z wytycznymi EORTC, powinna być stosowana tylko we wczesnych stadiach CTCL, natomiast w bardziej zaawansowanych stadiach choroby może pełnić funkcję uzupełniającą [3, 4]. Odsetek RC u pacjentów z MF (n = 241) leczonych TSEB w monoterapii wyniósł 96% w stadium IA, 56% w stadium IB, a 63% w stadium IIA [82]. Odsetek nawrotów był jednak duży, szczególnie w stadiach IB i wyższych [82]. Uważa się jednak, że ze względu na znaczną toksyczność tej metody oraz ryzyko działań niepożądanych (obrzęk stóp i rąk, dystrofia paznokci, przejściowa lub przewlekła utrata włosów, powstawanie zmian pęcherzowych na palcach i stopach, teleangiektazje, bezpłodność u mężczyzn) i trudności w jej stosowaniu, powinna być ona jedynie zarezerwowana jako wstępna terapia u pacjentów ze znacznymi zmianami naciekowymi, zajmującymi ponad 10% powierzchni (stadium IB, IIA), opornymi na wcześniej stosowaną terapię [4].

Przeszczep szpiku

Allogeniczny lub autogeniczny przeszczep szpiku może mieć znaczenie u pacjentów w wysokim stadium zaawansowania, z wielokrotnymi nawrotami i krótkimi okresami remisji, u których komórki nowotworowe są wrażliwe na chemioterapię. Istnieje jednak stosunkowo niewiele danych na temat przeszczepu szpiku jako metody w terapii PCL, dlatego potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia wskazań do tego sposobu leczenia. Preferuje się allogeniczny przeszczep w połączeniu z leczeniem podtrzymującym o małej intensywności [83]. Autologiczny przeszczep komórek macierzystych szpiku wiąże się z du-

żym odsetkiem odpowiedzi na leczenie, jednak czas trwania remisji jest stosunkowo krótki.

Wnioski

Podsumowując, należy zauważyć, że ostatnio dokonał się duży postęp w diagnostyce i leczeniu MF i SS. Obecnie do leczenia tych nowotworów wprowadzono wiele nowych preparatów, a kolejne pozostają w fazie zaawansowanych badań klinicznych. Niestety, żaden z nich w pełni nie spełnił pokładanych w nim oczekiwań i nadal konieczne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych form terapii MF i SS. Być może coraz lepsze zrozumienie biologii tych nowotworów pomoże w opracowaniu nowych leków, skutecznych zwłaszcza w bardziej zaawansowanych stadiach klinicznych. Omawiając wytyczne leczenia MF/SS, zwraca uwagę także fakt, że wiele przeprowadzonych w przeszłości badań oceniających skuteczność poszczególnych metod terapeutycznych cechuje się licznymi ograniczeniami metodologicznymi. Z tego względu publikowane obecnie rekomendacje terapeutyczne należy traktować z pewną ostrożnością, dopóki ich faktyczna skuteczność nie zostanie dowiedziona w ramach dobrze zaplanowanych, wieloosrodkowych badań klinicznych. Kolejnym ważnym problemem, który powinien zostać poddany szczegółowej analizie w niedalekiej przyszłości, jest leczenie podtrzymujące, które pozwoliłoby na jak najdłuższe utrzymanie RC uzyskanej w fazie bardziej intensywnego leczenia. Problem ten był już sygnalizowany przez grupę międzynarodowych ekspertów [84]. Dotąd nie jest wiadomo, czy leczenie podtrzymujące powinno być stosowane u wszystkich pacjentów, a jeśli tak, to jaki schemat terapeutyczny należy wybrać, chociaż duże nadzieje w tym względzie wiąże się z beksarotenem i IFN- α [84].

Piśmiennictwo

1. Smith BD, Wilson LD. Cutaneous lymphoma. *Curr Probl Cancer* 2008; 32: 43-87.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-85.
3. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014-30.
4. Huber MA, Staib G, Pehamberger H, Scharffetter-Kochanek K. Management of refractory early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 155-69.
5. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al.; International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053-63.
6. Sokółowska-Wojdyło M, Nedoszytko B, Zabłotna M i wsp. Diagnostyka genetyczna chłoniaków T-komórkowych pierwotnie wywodzących się ze skóry. Część I: Zastosowanie analizy rearanżacji genu receptora TCR w diagnostyce chłoniaków pierwotnie skórnych z komórek T. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 151-6.
7. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al.; ISCL. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the

- International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 95-106.
8. Jones D, Dang NH, Duvic M, et al. Absence of CD26 expression is a useful marker for diagnosis of T-cell lymphoma in peripheral blood. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 885-92.
 9. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P, et al. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells. *Br J Dermatol* 2001; 144: 125-35.
 10. Sokolowska-Wojdylo M, Wenzel J, Gaffal E, et al. Absence of CD26 expression on skin-homing CLA+ CD4+ T lymphocytes in peripheral blood is a highly sensitive marker for early diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Sézary syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 702-6.
 11. Duvic M. Systemic monotherapy vs combination therapy for CTCL: rationale and future strategies. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (2 Suppl 1): 33-40.
 12. Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 197; 63: 725-8.
 13. Sokołowska-Wojdylo M, Roszkiewicz J. Pierowotne chłoniaki skóry. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008.
 14. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary 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.
 15. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 857-66.
 16. Stadler R. Optimal combination with PUVA: rationale and clinical trial update. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (2 Suppl 1): 29-32.
 17. Olsen EA. Endpoints and response criteria of MF/SS. Abstract book of the 4th International Symposium on the biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas, Berlin (Germany), January 10-12, 2008, Abstract 38.
 18. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (2 Suppl 1): 18-23.
 19. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998; 134: 949-54.
 20. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003; 139: 165-73.
 21. Zackheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 802-10.
 22. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007; 57: 433-40.
 23. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 305-11.
 24. Soung J, Muigai W, Amin N, et al. A chart review of patients with early stage mycosis fungoides treated with psoralen plus UVA (PUVA). *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 290-4.
 25. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 215-9.
 26. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al.; Worldwide Bexarotene Study Group. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 801-15.
 27. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, et al. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 600-7.
 28. Demierre MF, Vachon L, Ho V, et al. Phase 1/2 pilot study of methotrexate-laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2003; 139: 624-8.
 29. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, et al. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 275-80.
 30. Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 516-8.
 31. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. 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: 3578-81.
 32. Stadler R, Kremer A, Luger T, et al. Prospective, randomized, multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus PUVA versus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 Suppl): 7541.
 33. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al.; Marche Regional Multicentric Study Group of Cutaneous Lymphomas. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol* 2005; 75: 136-45.
 34. Singh F, Lebwahl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 570-3.
 35. Kreuter A, Altmeyer P. Rapid onset of CD8+ aggressive T-cell lymphoma during bexarotene therapy in a patient with Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1093-5.
 36. Kempf W, Kettelhack N, Duvic M, Burg G. Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1405-19.
 37. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. 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: 581-93.
 38. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al.; 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: 2456-71.
 39. Bouwhuis SA, Davis MD, el-Azhary RA, et al. Bexarotene treatment of late-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: development of extracutaneous lymphoma in 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 991-6.
 40. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003; 16: 311-21.
 41. Vegna ML, Papa G, Defazio D, et al. Interferon alpha-2a in cutaneous T-cell lymphoma. *Eur J Haematol Suppl* 1990; 52: 32-5.
 42. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999; 140: 427-31.
 43. Marolleau JP, Baccard M, Flageul B, et al. High-dose recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995; 131: 574-9.

44. Rook AH, Kuzel TM, Olsen EA. Cytokine therapy of cutaneous T-cell lymphoma: interferons, interleukin-12, and interleukin-2. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1435-48.
45. Duvic M, Sherman ML, Wood GS, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 807-13.
46. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 376-88.
47. Foss F. Clinical experience with denileukin diftitox (ONTAK). *Semin Oncol* 2006; 33 (1 Suppl 3): S11-6.
48. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2005; 106: 454-7.
49. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 1799-803.
50. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 375-9.
51. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603-6.
52. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7: 51-8.
53. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005; 104: 2437-41.
54. Mazur G, Maj J, Wrobel T, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphomas with purine analogues (fludarabine and 2-chlorodeoxyadenosine). *J BUON* 2003; 8: 247-51.
55. Wollina U, Graefe T, Karte K. Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 40-6.
56. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 993-1001.
57. Akpek G, Koh HK, Bogen S, et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999; 86: 1368-76.
58. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1010-5.
59. Zackheim HS, Epstein EH Jr. Low-dose methotrexate for the Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 757-62.
60. Allen C, Saigal K, Nottingham L, et al. Bortezomib-induced apoptosis with limited clinical response is accompanied by inhibition of canonical but not alternative nuclear factor-kappaB subunits in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4175-85.
61. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003; 101: 4267-72.
62. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003; 71: 250-6.
63. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92: 784-94.
64. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A. Low-dose intermittent alemtuzumab in Sézary syndrome: clinical activity, toxicity profile and immunological findings in 17 patients. Abstract book of the 4th International Symposium on the biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas, Berlin (Germany), January 10-12, 2008, Abstract 52.
65. Kim YH, Duvic M, Obitz E, et al. Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2007; 109: 4655-62.
66. Marks PA, Richon VM, Miller T, et al. Histone deacetylase inhibitors. *Adv Cancer Res* 2004; 91: 137-68.
67. Zhang C, Richon V, Ni X, et al. Selective induction of apoptosis by histone deacetylase inhibitor SAHA in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1045-52.
68. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 332-3.
69. Fantin VR, Loboda A, Paweletz CP, et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription predicts vorinostat resistance in cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res* 2008; 68: 3785-94.
70. van Kester MS, Out-Luiting JJ, von dem Borne PA, et al. Cucurbitacin I inhibits STAT3 and induces apoptosis in Sezary cells. Abstract book of the 4th International Symposium on the biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas, Berlin (Germany), January 10-12, 2008, Abstract 11.
71. Piekarczyk R, Frye R, Turner M, et al. Update on the Phase II trial and correlative studies of patients with cutaneous T-cell lymphoma and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 14 Suppl: 3028.
72. Piekarczyk RL, Robey RW, Zhan Z, et al. T-cell lymphoma as a model for the use of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: impact of depsipeptide on molecular markers, therapeutic targets, and mechanisms of resistance. *Blood* 2004; 103: 4636-43.
73. Dummer R. Future perspectives in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Semin Oncol* 2006; 33 (1 Suppl 3): S33-6.
74. Dummer R, Hassel JC, Fellenberg F, et al. Adenovirus-mediated intralésional interferon-gamma gene transfer induces tumor regressions in cutaneous lymphomas. *Blood* 2004; 104: 1631-8.
75. Stadler R. Targeted therapy in cutaneous T-cell lymphoma – fiction or reality. Abstract book of the 4th International Symposium on the biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas, Berlin (Germany), January 10-12, 2008, Abstract 41.
76. Girardi M, Knobler R, Edelson R. Selective immunotherapy through extracorporeal photochemotherapy: yesterday, today, and tomorrow. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 1391-403.
77. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1054-60.
78. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003; 16: 337-46.
79. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, et al. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001; 98: 1298-301.

80. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemo-immunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 81-9.
81. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 771-5.
82. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1057-76.
83. Dearden C. Is there a role for hemopoetic stem-cell transplantation in CTCL? *Oncology (Williston Park)* 2007; 21 (2 Suppl 1): 24-8.
84. Dummer R, Assaf C, Bagot M, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2321-9.