

KOŽNÍ T-LYMFOMY A SOUČASNÉ LÉČEBNÉ POSTUPY

CUTANEOUS T-LYMPHOMAS – THERAPEUTICAL APPROACHES

VAŠKŮ V.,¹ ADAM Z.,² KRÁL Z.²

¹I. DERMATOVENEROLOGICKÁ KLINIKA FN U SV. ANNY V BRNĚ

²II. INTERNÍ KLINIKA – HEMATOONKŮLOGICKÁ FN BRNO

Souhrn: Kožní T-lymfomy představují maligní expanzi klonů T-lymfocytů, jejichž vývoj byl zastaven ve fázi přechodu z dřevého prekursoru k funkčnímu T-helperu. Projevy malignity vznikají nebo jsou lokalizovány převážně v kůži. Hlavními zástupci této skupiny jsou mycosis fungoides a Sézaryho syndrom. Podle stupně rozvoje onemocnění se volí léčba: místní aplikace steroidních extern nebo cytostatik, fototerapie nebo fotochemoterapie, případně extrakorporální fotochemoterapie, radioterapie, modifikátory imunitní odpovědi, systémová chemoterapie a transplantační léčba. V léčbě je nutno důsledně přihlížet k typu a stupni rozvoje onemocnění. Je zdůrazněn význam kombinace fotochemoterapie s rekombinantními interferony nebo retinoidy, z novějších možností 2-chlorodeoxyadenosinu i vyvíjené cílené imunoterapie v podobě DAB-IL-2.

Klíčová slova: kožní T-lymfomy, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, léčebné možnosti, kombinovaná léčba, modifikátory imunitní odpovědi.

Summary: Cutaneous T-lymphomas are a malignant expansion of T-lymphocyte clones with interrupted development between bone marrow precursor and fully functional T-helper cell. These malignancies are mainly localised in the skin. The most important entities are mycosis fungoides and Sézary syndrome. It is necessary to choose treatment modalities according to stage – topically applied steroid hormones, topical cytostatics, phototherapy, photochemotherapy, extracorporeal photochemotherapy, radiotherapy, immune response modifiers, systemic chemotherapy – especially the new agent 2-chlorodeoxyadenosine, and targeting T-cell clones by fusion toxins (DAB-IL-2).

Key words: cutaneous T-cell lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome, therapeutic possibilities, combination of treatment, modifiers of the immune response.

Úvod

Kožní T-lymfomy vstoupily do povědomí lékařské veřejnosti počátkem 19. století v podobě mycosis fungoides, nové jednotky detailně popsané francouzským dermatologem *Alibertem* (1825). Od té doby je toto onemocnění i ostatní, později ve skupině kožních T-lymfomů definovaná, předmětem zájmu dermatologů, onkologů, patologů a dermatopatologů. V dlouhé historické perspektivě se pohled na chorobu mění, od prognózy neměnně fatální k současnému posouzení mycosis fungoides jako indolentního lymfomu u většiny nemocných (1, 3, 7, 9, 12, 17, 21).

Kožní T-lymfomy představují spektrum chorobných jednotek, které spojují 2 charakteristiky: 1. Reprezentují maligní expanzi klonů T-lymfocytů, jejichž vývoj byl zastaven ve fázi přechodu z dřevého prekursoru k funkčnímu T-helperu. 2. Projevy malignity vznikají a jsou převážně lokalizovány v kůži. Sjednocující terminologii zavedl v roce 1975 Edelson (kožní T-buněčné lymfomy, cutaneous T-cell lymphomas, CTCL). Z hlediska výskytu existují přesnější informace o mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (1:200 000), jejichž podíl mezi non Hodgkinskými lymfomy stále vzrůstá. Uvádíme zde výčet jednotek podle Burga, nejčastějším zástupcům – mycosis fungoides a Sézaryho syndromu se dále podrobněji věnujeme v textu (1, 3, 7, 8, 9, 12, 17, 18, 21, 54, 55, 58, 59, 60).

1. **Prelymfomy a pseudolymfomy:** lymfomatoidní klonální dermatitida, aktinický retikuloid, idiopatická folikulární mucinóza.

2. **Abortivní lymfomy:** papapsoriasis nummularis, syringolymfoidní hyperplazie s alopecií, Pagetoidní retikulóza.

3. **Latentní lymfomy:** parapsoriasis en plaques, lymfomatoidní papulomatóza, atypická regresivní histiocytóza.

4. **Nízce maligní kožní T-lymfomy:** mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, papuloderma Ofuji, folikulární mucinóza, epidermolytický lymfom, (peri-) folikulární kožní T-lymfom, subkutánní T-lymfom, angiotropní T-lymfom, granulomatózní syndrom volné kůže.

V tradičním pojetí se rozlišují CTCL též podle epidermotropismu (průniku buněk lymfomu do epidermis) na CTCL s epidermotropismem a CTCL non epidermotropní. I když toto dělení již plně neodpovídá, v praxi poskytuje užitečnou orientaci. U CTCL s epidermotropismem jsou v dermatologické praxi podle klinického obrazu rozlišována 3 stadia: I. *stadium – premykotické* („patch stage“, *stadium ekzematoidní*), II. *stadium infiltrativní* („plaque stage“, *stadium plak*), III. *stadium tumorózní*.

Mycosis fungoides (m. f.)

Jde většinou o indolentní, pomalu progredující, obvykle ve výše popsaných stadiích probíhající lymfom. Vrchol výskytu je mezi 40–60 léty, může se nicméně vyskytnout i u dětí v první dekádě života. Většinou dochází k progresi od jednoho stadia k druhému, lze však zachytit i projevy několika stadií simultánně.

Choroba může být rozsahem zcela limitována – jako projevy u *lymfomatoidní papulomatózy Winger-Kolopp*, někdy se extenzivně šíří do rozsáhlých ploch. V časných stadiích mycosis fungoides (stadiu IA) je nejasné, zda onemocnění reprezentuje malignitu nebo klonální odpověď T-buněk na stimulaci

specifickým antigenem. Pokud jde v patogeneze o klonální stimulaci především, je stimulans neznámé, předpokládá se však působení chemikálií nebo kožní flóry (1, 7, 8, 9, 12, 53, 55).

V klinice *premykotického stadia* se na kůži objevují první *projevy nespecifického charakteru*. Tyto imitují psoriázu, povrchní mykózy, ekzémy, případně i jiné dermatózy. Charakteristickým znakem změn je jejich prchavost, spontánní hojení bez následků, případně opětovný výskyt na stejném místě. Někdy je přítomen lehký pruritus. V důsledku nenápadného průběhu je onemocnění zachycováno poměrně pozdě, v rozmezí 4–6 let od počátku vývoje. Obdobné projevy jako *mycosis fungoides premykotického stadia* mohou mít i jiné kožní T-lymfomy, např. *parapsoriasis en plaques*, *parapsoriasis lichenoides*, *lymfomatoidní papulomatóza*, *aktinický retikuloid*, *Pagetoidní retikulóza* a další.

Parapsoriasis en plaques jako jednotku je možno v tomto smyslu užěji přiřadit k *mycosis fungoides*. Většina případů této *parapsoriázy* (přesněji jejího velkoplošného typu) v *mycosis fungoides* po delším intervalu přechází, což můžeme dokumentovat sekvenčními biopsiemi. Nález v nich se mění od nespecifického po změny odpovídající rozvíjející se a fixující se *mycosis fungoides*. Tomuto odpovídá i imunofenotypizace. Tyto mnohdy nejasné klinické obrazy zachycuje především dermatolog (1, 7, 9, 12, 15, 21, 24). S dalším rozvojem lymfomu se obraz na kůži mění. Projevy *infiltrativního stadia* se fixují, spontánní vymizení je vzácností. V kožních projevech se zvyrazňuje eymidrotropismus, plaky se postupně šíří a splývají. Někdy jejich atypický vzhled může připomínat psoriázu (obr. 1). Byly popsány i varianty bulózní a verukózní. Projevy jsou stále asymptomatické, jen někdy svědí. Ke spontánnímu ústupu dochází jen zřídka.

U některých pacientů jsou od samého počátku v krvi přítomny atypické lymfocyty, nález na kůži je přítom nevelký. Někdy se onemocnění prezentuje již v počátku erythrodermií, jindy se erythrodermie vyvine po 15–20 letech trvání choroby. Při obvyklém průběhu stadium plak přechází v tumorózní. Tumory vznikají v místech předešlých změn nebo se objevují v kůži předtím nepostížené v důsledku šíření maligních T-buněčných klonů. Někdy se tumory konfigurují do literárně populární podoby klobouků ryzců s elevovaným okrajem oproti středu tumoru, v jehož ploše se nacházejí soustředné kruhy združňující jeho hmotu, případně pigmentaci. Častěji se však tumory jeví jako erytematózní uzly s tenkou nebo exulcerující epidermis. Někdy se i tumorózní stadium může rozvinout v erythrodermií, obvykle však dochází k postupnému rozpadu tumoru (1, 12, 17, 21, 24).

U části nemocných dochází k infiltraci regionálních lymfatických uzlin a vnitřních orgánů. Nejčastěji jde o asymptomatické postižení plic, klinicky němou infiltraci jater a sleziny, osteolytické změny až fraktury kostí, makro či mikroskopické změny na myokardu (až 33 % při sekci), změny v nervovém systému, indurace až exulcerace v ústní dutině a horním respiračním traktu, rovněž tak i v GIT. Diskrepanci mezi minimálním nálezem v kostní dřeni a rozvinutým postižením kožním lze vysvětlit tím, že *mycosis fungoides*, jako i jiné CTCL, kostní dřeň postihuje sekundárně, nevzniká v ní. Vzhledem ke klíčové roli T-helperů v protinádorové imunitě a rozvratu jejich funkcí u CTCL, vzrůstá riziko vzniku dalších malignit, především plic, prostaty a močového měchýře (1, 12, 21).

V rámci *imunofenotypizace* *mycosis fungoides* i Sézaryho syndrom vycházejí z T-helperů. Klasickými znaky jsou tedy pan-T znaky (CD2+, CD3+, CD5+), dále CD4+, CD8-, CD25- a HLA DR- (1, 9, 11, 13, 15).

Klasifikace mycosis fungoides. Odráží průběh choroby a je základem pro terapii. Jednou z užitečných je klasifikace *Mycosis Fungoides Cooperative Group*. Tato se zakládá na klinickém hodnocení kůže a uzlin a na histopatologickém vyšetření uzlin. Klinické stadium I.–III. zahrnuje pacienty bez histologicky prokázané infiltrace uzlin a bez infiltrace viscerálních orgánů. Pacienti v prvních třech stádiích jsou stratifi-



Obr. 1: Pacient D. P., 33 let, Psoriáziformní morfologie mycosis fungoides.

kování dle případného zvětšení těchto uzlin, histologie však musí být negativní. Definice klinického stadia IV. A vyžaduje histologický průkaz infiltrace uzliny kožním T-lymfomem. Pacienti ve stadiu IV. B mají viscerální postižení. Klasifikace tedy rozlišuje lymfadenopatii bez nebo s prokázanou infiltrací lymfomem. Prognosticky významná je plocha postižené kůže. Pokud jde o méně než 10 % celkové plochy kůže, je prognóza nejlepší, nejhorší je u erythrodermií. Průměrná doba přežití od histologického zachycení je 5–10 let (7, 9, 10, 15, 24, 30, 36, 55).

Sézaryho syndrom

Jako Sézaryho syndrom se označuje maligní kožní T-lymfom, projevující se generalizovanou dermatitidou – erythrodermií, většinou exfoliativního typu s intenzivním pruritem. Atypické lymfocyty (Lutzner-Sézaryho buňky) jsou v periferní krvi přítomny v počtech nad 1000/ml. Podle International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) jde o leukemickou variantu CTCL s erythrodermií.

Onemocnění začíná jako dermatitida na akrech, méně často na trupu, rychle se rozvíjí do erythrodermie. Zábý dochází k infiltraci uzlin. Klinický obraz často doprovází facies leontina a palmoplantární hyperkeratózy. Sézaryho syndrom může regredovat v důsledku úspěšné léčby do projevů infiltrativního nebo tumorózního stadia *mycosis fungoides*.

Diferenciaci diagnosticky je nutno vyloučit erythrodermie z jiných příčin (např. u atopického ekzému, psoriázy, pityriasis rubra pilaris, případně erythrodermie paraneoplastické). Léčebné postupy se většinou shodují s *mycosis fungoides* (7, 8, 9, 10, 11, 12, 52, 54, 59).

Léčba kožních T-lymfomů

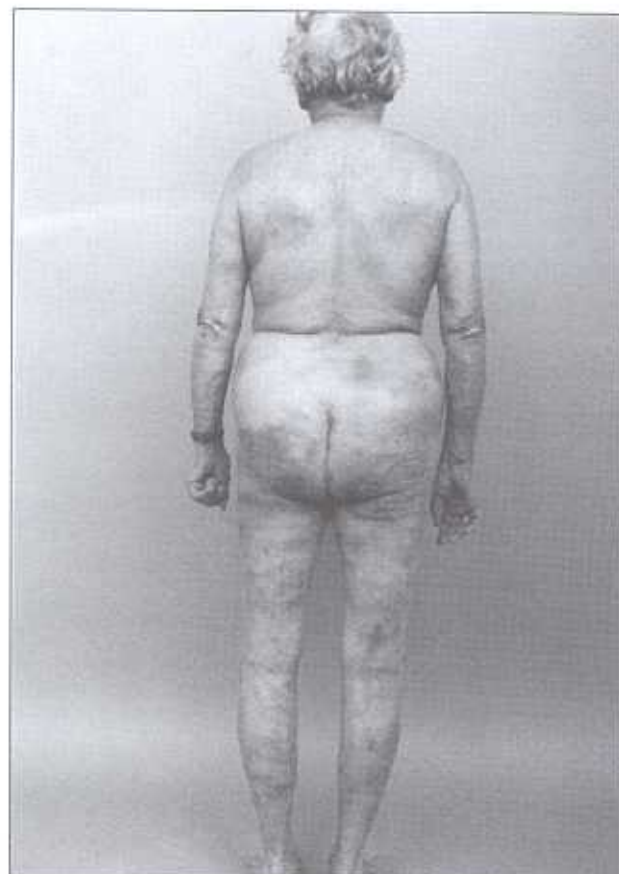
Přehled léčebných postupů lze najít v českých publikacích zejména Adama a Klenera (3, 23). Podrobný přehled publikovaných prací z této oblasti uvádí Zinzani (62) a Diamandidou (9). Pro volbu léčebného postupu je zásadní rozsah nemoci. Při postižení omezeném na kůži, bez histologicky zřejmé infiltrace uzlin, je základem lokální léčba, případně kombinovaná lokální a celková léčba. Při histologicky prokázaném postižení uzlin a viscerálních orgánů je hlavní celková forma léčby, doplněná případně o lokální terapii (1, 8, 10, 12, 54).

Lokální léčba

Projevy nevelkého rozsahu lze úspěšně léčit kortikosteroidními externy, nejlépe ve formě mastí. Jejich průnik, tedy i účinek, lze zvýšit aplikací masti pod okluzivní fólii s její fixací na dobu obvykle 8 hodin. V dermatologické praxi je tato léčba běžná. U iniciálních projevů CTCL je nutné volit kortikosteroidní externa nejvyšších tříd účinku (IV. a III. třídy). Po dosažení efektu lze přejít na jejich intermitentní podávání, eventuálně na steroidy nižších tříd (11, 12, 19, 62).



Obr. 2: Pacientka B. A., 77 let. Generalizované projevy mycosis fungoides limitované na kůži – stav před léčbou.



Obr. 3: Pacientka B. A., po 6 týdnech kombinované terapie: PUVA + Prednison.

U pokročilejších projevů jsou dalším stupněm místně aplikovaná cytostatika ve formě mastí či roztoků. Zde dominuje mechloethamin (Mustargen) v masti či roztoku. U Mustargenu se jeho vodný roztok jednoduše připravuje rozpuštěním 10 mg, tedy obsahu jedné ampulky ve 20–50 ml vody. Mastové základy obsahují 2,5 mg Mustargenu v jednom gramu (tedy 0,25 % koncentrace). Schéma aplikace neexistuje. Obvykle se aplikují na povrch ložisek na nejvýše 5 hodin, poté se pacient okoupe. Úspěšnost léčby je značná, 30–60 % remisí v případě jen kožního postižení. V rámci udržovací terapie se intermitentně pokračuje dále. V rámci nežádoucích účinků se lze setkat s toxickou iritativní dermatitidou, hyperpigmentacemi, telcangiektaziemi a zvýšeným rizikem vzniku kožních karcinomů. Byly popsány i reakce alergické (17). Pro lokální terapii lze použít i nitrosoureová cytostatika. Vzhledem k tomu, že se jedná o zcela jiné látky, doporučují se u pacientů s alergií na Mustargen nebo u pacientů na Mustargen nereagujících. Jsou také stabilnější a v našich podmínkách dostupnější (60, 62).

Purinová analoga jako Cladribin se v místní terapii zkoušejí, oproti Mustargenu jsou méně toxická a méně kancerogenní (60, 62).

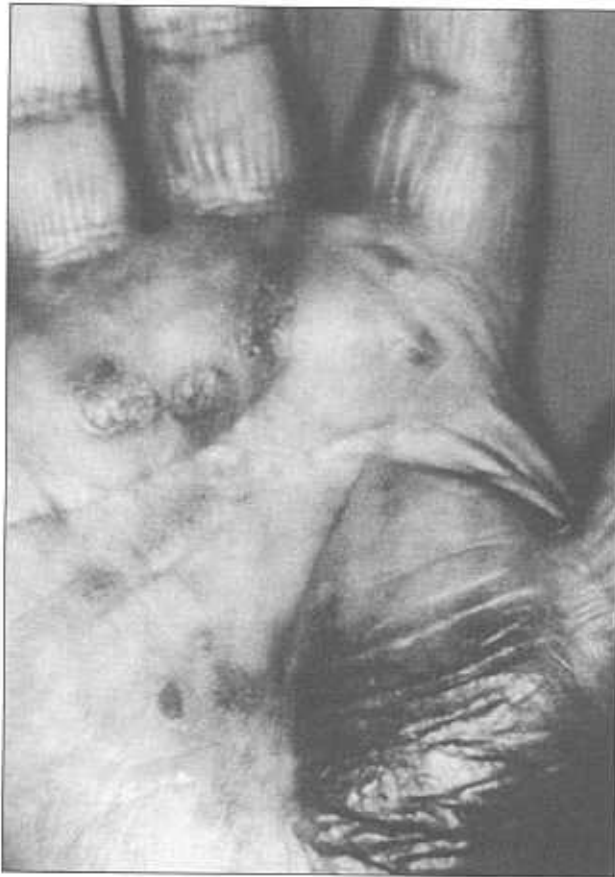
Fototerapie a fotochemoterapie

Bylo prokázáno, že ultrafialová oblast ve spektru sluneční radiace vyvolává apoptózu T-buněk, což může vysvětlit, proč se projevy časného stadia mycosis fungoides většinou objevují v oblastech, jež jsou před slunečním světlem kryty. Na druhé straně se však později v průběhu choroby velkobuněčná transformace u CTCL objevuje na hlavě a krku, tedy na místech, která před sluncem chráněna nejsou. Účinnost UV světla na programovanou buněčnou smrt se tedy patrně snižuje (12). V moderní fototerapii kožních T-lymfomů se využívá různých částí ultrafialového spektra, především však oblast UVB. UVB lze ovlivnit časně fáze kožních T-lymfomů s nevelkým

infiltrátem lokalizovaným v horní dermis. Osvědčují se lampy minimalizující zánětlivý doprovod ozáření, především „Selective Ultraviolet Phototherapy“ – metoda SUP s emisí mezi 300–325 nm, případně modernější lampa emitující „narrow band“, tedy emisí mezi 311–313 nm. V případě posledního typu lampy (v Evropě převažuje zdroj Philips TL-01) je cytotoxicita vůči buňkám lymfomu zachována, stejně jako selektivní postižení funkcí Langerhansových buněk. Erytém komplikující léčbu je však minimální (2, 4, 28).

Při velmi omezeném rozsahu T-lymfomu v kůži lze použít i lokální zářiče, např. CUP, „Concentrated Ultraviolet Phototherapy“, stejného vlnového rozsahu jako SUP.

Dalším stupněm světloléčby je **fototerapie**, PUVA, účinná i při rozsáhlejších infiltrátech CTCL. Principem metody je využití fotosenzitizujících účinků psoralenů v místní či celkové aplikaci. V terapii se používají syntetické psoraleny, nejčastěji 8-methoxypsoralen a 4, 5, 8-trimethylpsoralen. Jejich významnou vlastností je schopnost spojovat svými molekulami pyrimidinové části dvoušroubovice DNA. Při podání samotného psoralenu je tato vazba voňnější, není kovalentní a nemá biologický význam. Vlivem energie fotonů UVA vlnových délek mezi 340–370 nm se vazba fixuje jako kovalentní, „fotoadiční“. Důsledkem je ztráta schopnosti replikace. Účinky PUVA metody jsou širší – selektivní cytotoxicita vůči mononukleárním, navození apoptózy T-buněk aj. U PUVA terapie se v současné době nedoporučuje překročit kumulativní dávku 1000 J/cm², získanou v průběhu života, vzhledem k riziku kancerogeneze pro spinocelulární a bazocelulární karcinomy a melanomy. V léčbě CTCL však PUVA dosahuje tak vysokého procenta léčebných odpovědí (až 95 %) s 50–60 % kompetních remisí ve správně indikovaných případech, že je v USA považována za „zlatý standard“ léčby infiltrativních projevů mycosis fungoides (1, 8, 11, 12, 19, 54, 56, 62) (obr. 2, 3).



Obr. 4: Pacientka Po, M., 64 let, Mycosis fungoides – rozvíjející se tumorózní změny – stav z konce roku 1995, před léčbou.

Obr. 5: Současný stav u pacientky Po, M., remise od roku 1996, terapie: PUVA + interferon alfa-2b.

U tumorózních infiltrátů již selhává, může zde však být úspěšná v kombinaci s rekombinantními interferony (obr. 4, 5). Osvědčuje se zde také kombinace s retinoidy (rePUVA). Variantou PUVA léčby je **fotoféza** – extrakorporální fotochemoterapie. Princip je stejný jako u PUVA, buňky jsou však po separaci a přidání psoralenu zářeny mimo tělo a navraceny do oběhu. Hlavní indikací fotofézy je Sézaryho syndrom, případně jiné T-lymfomy se signifikantním množstvím Sézaryho buněk v periferní krvi. U těchto stavů významně prodlužuje přežití podle Edelsona a Hollowaye (14, 19). Fotoféza je nyní jedinou léčbou CTCL schválenou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Rozsah léčebných odpovědí je 60–90 % s kompletní odpovědí v 15–25 %. Odpověď může být spojena se zlepšením hypogamaglobulinemie, normalizací poměru CD4 : CD8, snížením hladin solubilního IL-2 receptoru a prodloužením přežitím.

Fotoféza může být kombinována s malými dávkami interferonů-alfa, methotrexátu, retinoidů a cíleným zářením tumorů. Může také prodloužit remisi po celotělovém záření elektrony. Tyto kombinace nebyly dosud systematicky studovány, takže není známo, která je nejvýhodnější (3, 36, 54).

Radioterapie

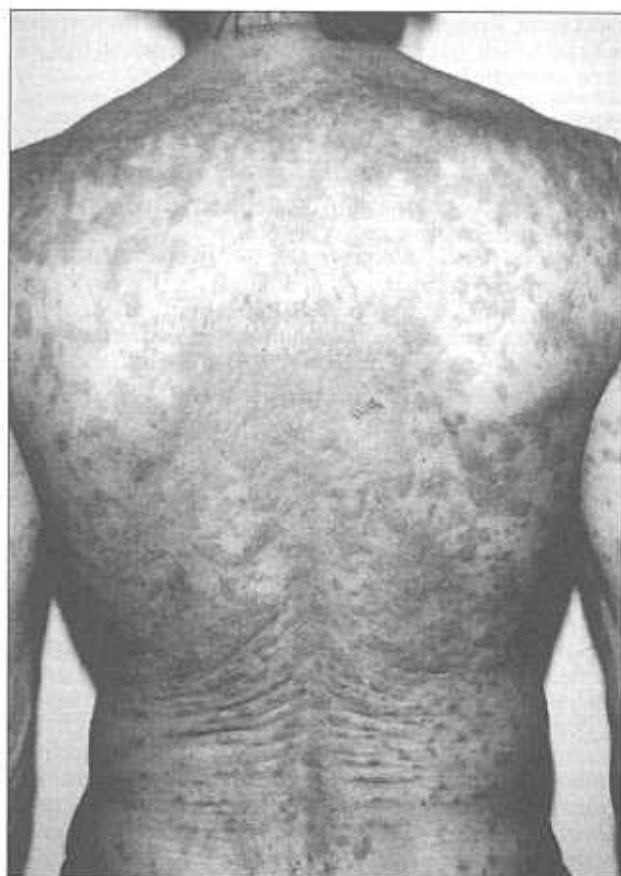
Kožní T-lymfomy jsou velmi radiosenzitivní. Efektivní je ozáření celého těla elektrony s nízkou energií, kdy účinek záření je omezen jen na kůži a podkoží – do hloubky několika milimetrů až jednoho centimetru. Hluběji uložené orgány jsou nežádoucích účinků záření ušetřeny. Ozáření kůže elektrony o nízké energii (elektronovou sprchou) lze v případě potřeby opakovat. V případě, že se v kůži nacházejí silnější tumorózní infiltráty, je pro jejich léčbu vhodnější ortovoltážní záření.

Podávání modifikátorů imunitní odpovědi

V počátcích onemocnění je účinná i monoterapie retinoidy (19). Možnost jejich kombinace s PUVA – tzv. rePUVA – u rozvíjející se mycosis fungoides byla již zmíněna. U pokročilejších stádií, zvláště s viscerálním postižením, lze kombinovat interferony-alfa s retinoidy (5, 11, 57). Nejpodrobněji informuje Adam a kol. publikací „Interferon-alfa v komplexní léčbě hematologických a onkologických onemocnění – v dílu Maligní lymfomy a monoklonální gamapatie“ (3). Retinoidy účinkují na úrovni receptorů. Retinoid acid receptor (RAR) má svým složením předpoklad ovlivňovat diferenciaci – což je zřejmě v leukemické linii HL-60. Retinoidy indukují metabolické enzymy, které je po určité době podávání inaktivují. U účinku na úrovni RXR receptoru byl rovněž prokázána apoptóza. Monoterapie retinoidy – isotretinoinem, etretinátem i acitretinem se ve výsledcích jeví jako srovnatelná. Léčebná odpověď je v literatuře uváděna mezi 40–100 %, ale obecně je trvání efektu krátké jako většinou i u každé jiné monoterapie (8, 12, 37).

Z různých schémat lze uvést podávání etretinátu (Tigasonu) v dávce 0,8 mg/kg/den po dobu 6 měsíců a interferonu-alfa v dávce 9 mil. IU 3x týdně. Tato léčba navodila 83 % kompletních remisí u pacientů s CTCL, u nichž předcházela spíše lokální než celková chemoterapie (5). Další možností je kombinace isotretinoinu (Roaccutane) v dávce 0,5 mg/kg/den s interferonem-alfa. U pacientů s omezením nemoci na kůži může být do léčebného postupu včleněno ozáření elektrony (obr. 6, 7, 8, 9).

U všech retinoidů pro celkové podání, nejméně u acitretinu (Neotigasonu) jsou nežádoucími projevy suchost kůže a sliznic, difúzní ztráta vlasů, hepatopatie, vzácněji změny na kostech a změny ve spektru sérových lipoproteinů se zvýšením aterogenního indexu a triacylglycerolů.

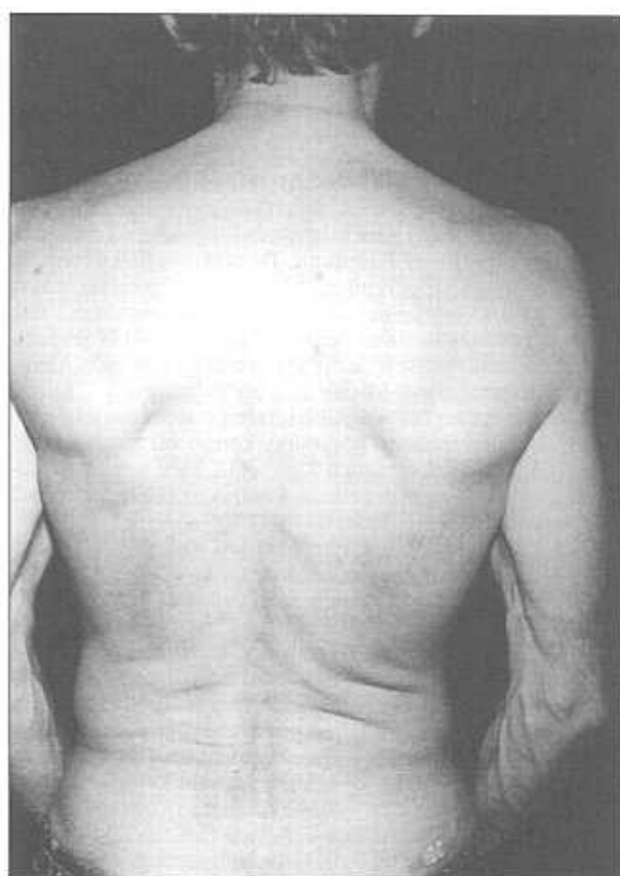


Obr. 6: Pacient O. Z., 52 let, *Mycosis fungoides* s přechodem do erythrodermie – stav z ledna 1994.

Do léčby modifikátory imunitní odpovědi lze snad zahrnout i podání cyklosporinu A, jehož inhibiční účinek na proliferaci je omezen na T-lymfocyty. Klinických zkušeností s cyklosporinem v léčbě kožních lymfomů je málo, většinou mají charakter kazuistik. Pro dokumentaci uvádíme výsledky, které publikoval Knüsl. Popisuje léčbu 12 mg/kg/den (900 mg per os) po dobu 3 týdnů a pak pokračování 500 mg denně po dobu 10 měsíců. Po zahájení léčby se stav na 3 týdny přechodně zhoršil, poté však následovalo výrazné zlepšení (22). Přehled publikovaných zkušeností s cyklosporinem A uvádí Diamandidou (9).

Systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována jednoznačně u nemocných s prokázanou infiltrací uzlin a viscerálních orgánů, u paci-



Obr. 7: Současný stav v rámci dlouhodobé remise u pacienta O. Z., léčba: od počátku kombinace interferonu alfa-2a s etretinídem, později s acitretinem.

entů s postižením limitovaným na kůži se před jejím nasazením snažíme vyčerpat jiné způsoby terapie.

Pacientům s viscerálním postižením jsou podávány chemoterapeutické kombinace stejného složení jako u B-lymfomů. Složení těchto kombinací lze najít v publikacích prof. Klenera (23). Polychemoterapie dosahuje léčebné odpovědi asi u 50 % případů. Trvání léčebných odpovědi však bývá krátkodobé, méně než 6 měsíců. Klasická chemoterapie tedy nepřinesla pro nemocné s kožními T-lymfomy zásadní prodloužení života (20).

Nadějným novým prostředkem je 2-chlorodeoxyadenosin se svou schopností dlouhodobě snižovat Th-lymfocyty, což při biologické charakteristice CTCL je teoretickým podkladem jeho aplikace v této indikaci.



Obr. 8: Pacientka Pe. M., 78 let, Tumorózní projevy u *mycosis fungoides* – stav z července 1998 – před léčbou.



Obr. 9: Pacientka Pe. M., současný stav, terapie: PUVa + interferon alfa-2b + acitretin + radioterapie největších tumorů.

Cílem dalšího textu je podat objektivní informaci o účinnosti 2-chlorodeoxyadenosinu u pacientů s kožními T-lymfomy. Prozatím všechny publikované zkušenosti uvádějí výsledky léčby u silně předléčených nemocných, takže nelze žádným způsobem ilustrovat případnou aktivitu tohoto léku u cytostatiky zatím neléčeného pacienta (34, 61).

První zkušenosti s léčbou kožních lymfomů cladribinem vyšly opět ze Scripts Clinic v USA. Jejich klinická studie zahrnovala 15 pacientů, z nichž 8 mělo mycosis fungoides a 7 mělo jiné T-lymfomy (periferní T-lymfom, T- imunoblastický lymfom a jeden T-supresorický lymfom). Cladribin byl podáván v dávce 0,05 až 0,15 mg/kg/den kontinuálními infusemi po 7 dní. Léčba zmenšila rozsah maligního onemocnění u 7 (47 %) pacientů, kompletní remise bylo dosaženo u 3 (20 %) z nich. Medián trvání léčebné odpovědi celé skupiny byl 5 měsíců. Z 8 pacientů s mycosis fungoides dosáhli léčebné odpovědi u tří. Jeden z nich dokonce splňoval podmínky kompletní remise, která trvala 1,5 měsíce. Z ostatních 7 pacientů, kteří neměli mycosis fungoides, se zlepšili celkem 4 nemocní (2 kompletní a 2 parciální remise).

Mezi pacienty s jinými T-lymfomy než m.f. udávají autoři několik velmi dlouhých remisí. Jeden z pacientů s T-lymfomem setrval v remisi 52 měsíců, další výjimečně dlouhé remise trvaly 38 a 29 měsíců (39). Další zkušenosti publikoval Lee (27). Léčil 20 pacientů s T-lymfomy, kteří měli pokročilou nemoc a kteří již nereagovali na lokální léčbu. Dosáhli 3 (15 %) kompletních a 3 (15 %) parciálních remisí. Průměrná délka remisí byla 4 měsíce. O'Brien podával svým 22 pacientům s kožními T-lymfomy 2-chlorodeoxyadenosin 4 mg/m² v kontinuální infuzi po 7 dnů. U 4 (18 %) dosáhl kompletní a u 5 (23 %) parciální remise, u jednoho pacienta s kompletní remisí došlo k relapsu v mediánu 7 měsíců (5–26). Tři pacienti, u nichž výsledkem léčby byla kompletní remise, v ní setrvávají 30, 36 a 54 měsíců od ukončení léčby (31).

Studii, která obsahovala 21 pacientů pouze s dg. mycosis fungoides a Sézaryho syndromu, publikoval Kuzel a Huria (25). Prvním 13 pacientům podávali cladribin 0,1 mg/kg v 7denních infuzích, u dalších 5 dávkou redukovali pro hematologickou toxicitu na 5 dnů. Ústupu nemoci dosáhli u 28 % pacientů. Kompletní remise popsána u 3 (14 %) s mediánem 4,5 měsíce (2,5, 4,5 a 16). U dalších 3 pacientů byl medián délky remise 2 měsíce (26).

Jak shrnout uvedená data? Všechny údaje byly získány od pacientů s předcházející málo úspěšnou léčbou klasickými chemoterapeutickými postupy. Dobře dokumentují, že část pacientů nereagující na klasickou chemoterapii reaguje na podání 2-chlorodeoxyadenosinu a u malého počtu těchto předléčených nemocných je 2-chlorodeoxyadenosin schopen navodit dlouhotrvající remise (25, 23, 27, 31, 32, 34, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 61).

Úspěšnější je léčba jiných forem T-lymfomů než m.f. Výše citovaní autoři doporučují testovat 2-chlorodeoxyadenosin jako chemoterapeutickou léčbu první volby u všech pacientů s T-lymfomy a porovnávat ji s chemoterapií. Dominujícím nežádoucím účinkem ve všech studiích byla myelosuprese, která byla podle většiny autorů výraznější než u nemocných s B-lymfocytárními lymfomy. Je otázkou, zda je to dáno charakterem onemocnění či předchozí léčbou.

Na základě citovaného lze cladribin pro běžnou léčbu doporučit jako lék druhé linie, který má potenciál dosáhnout u některých pacientů léčebné odpovědi i po neúspěchu předchozí klasické chemoterapie. Vzhledem k malé efektivitě klasické chemoterapie u generalizovaných forem kožních T-lymfomů je klinické testování cladribinu i v iniciační terapii velmi důležité.

Transplantační léčba

Zkušenosti s transplantační léčbou u mycosis fungoides je málo. Bigler použil tuto metodu u 6 pacientů s pokročilým one-

mocněním. Kompletní remise dosáhl u 5 nemocných, remise u 3 z nich však byla kratší než 3 měsíce. Dva pacienti byli ještě po roce stále bez známek recidivy nemoci (6).

Výhledy v terapii

Jak by měly být léčeny CTCL? Ideálně cíleným zásahem T-buněčných klonů. Pokud jsou tyto klony stimulovány antigenem, měly bychom je identifikovat a zničit, pokud to jde. Kůži bychom měli ovlivnit takovým způsobem, který by v čase neumožnil klonální expanzi buněk T-lymfomu, volit terapii, která upravuje imbalance v imunitním systému s navozením patřičné antitumorózní odpovědi. Touto cestou zčásti působí již používané modifikátory imunitní odpovědi – rekombinantní interferony a retinoidy. Toto souvisí s nyní diskutovanou *diferenciací Th buněk* směrem k Th1 nebo Th2 patogeneze mycosis fungoides a ostatních CTCL. Velmi zjednodušeně: podle vzorce Th1 produkují T-buňky interferon-gama, interleukin 2 (IL-2) a interleukin 12 nebo podle vzorce Th2 produkují cytokiny jiné, IL-4, IL-5 a IL-10. S těmito dvěma cytokinovými profily souvisí i klinické obrazy na kůži. U psoriázy hraje významnou roli interferon-gama, v celulární imunitě je jen velmi malý podíl Th2 cytokinů. Oproti tomu je atopická dermatitida charakterizována úbytkem interferonu-gama s eozinofilií a nadprodukcí IgE. Časná stadia mycosis fungoides často připomínají psoriázu, neboť pacient produkuje velké množství interferonu-gama charakteristického pro profil Th1. Sézaryho syndrom je klinicky podobný atopické dermatitidě s eozinofilií vycházející z vzorce cytokinů pro produkci Th2 (12, 29). Jedním z nových nadějných prostředků je *BCX-34*, selektivně inhibující kritický enzym pro T-buňky, purin nukleozid fosfatázu (PNP). Probíhá fáze I zkoušek u CTCL – eskalace perorálních dávek. Tato látka není významná pouze pro kožní T-lymfomy, ale také pro psoriázu a jiné kožní choroby mediované T-buňkami. *DAB-IL-2(ONTAK, denileukin difitox)* je fúzní protein kombinující složku IL-2 vážící se na receptor a diferický toxin.

V případě CTCL mohou být tumorózní buňky na působení fúzních proteinů vysoce senzitivní vzhledem k tomu, že nesou receptory s vysokou afinitou pro IL-2, jejichž hustota na tumorózních buňkách vzrůstá. V roce 1997 byly zveřejněny výsledky fáze III. klinických zkoušek *DAB-IL-2*, podle kterých je tento preparát efektivní v léčbě stadia IIB s léčebnými odpověďmi u některých pacientů dlouhého trvání (12, 33).

Ve II. a III. fázi zkoušek je v USA *bexarotene (Targretin)*, RXR selektivní retinoid k místní aplikaci ve formě gelu. Biopsie prokázaly, že tato léčba je významně spojena s úbytkem počtu lymfocytů. Bexarotene byl účinný i v případech refrakterních na jinou terapii, efekt přetrvával nejdéle 27 týdnů, 64 % pacientů mělo oploštělá ložiska, u 57 % ustoupil erytém a u 89 % se zlepšil pruritus (12).

Interleukin-12 je rovněž ve fázi zkoušek. Jeho aplikace si v budoucnu předpokládá u pacientů se Sézaryho syndromem u kterého dochází k poklesu produkce tohoto cytokinu monocytů (35). V oblasti fototerapie se v budoucnu snad uplatní fotodynamická fototerapie (16).

Závěr

Z našeho přehledu vyplývá, že dnes již existuje široká škála léčebných možností, které v monoterapii nebo multimodální léčebných režimech umožňují úspěšně zasáhnout ve všech stádiích CTCL. Stále však platí, že kožní T-lymfomy jsou pouze léčitelné, nikoliv vyléčitelné. Je nezbytné použít léčebné postupy vhodné pro danou fázi onemocnění a podle průběhu choroby je měnit a doplňovat. Pro co nejoptimálnější způsob léčby u pokročilých stavů nutná interdisciplinární spolupráce.

Uvedené snímky pocházejí z fotodokumentace nemocných I. de matovenerologické kliniky FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 5

Literatura

- Abel, E. A., Wood, G. S., Hoppe, R. T.: Mycosis fungoides: Clinical and Histologic Features, Staging, Evaluation and Approach to Treatment. *Ca Cancer J. Clin.* 43, 1993, 2, 93-115.
- Aberer, W., Stingl, G., Stingl-Gazze, L. A., Wolff, K.: Langerhans cells as stimulator cells in the murine primary epidermal cell-lymphocyte reaction: Alteration by UV-B irradiation. *J. Invest. Dermatol.* 79, 1982, 2, 129-135.
- Adam, Z., Vorlíček, J.: Interferon alfa v hematologii a onkologii. 1. díl: Obecné o interferonu alfa, 2. díl: Leukémie a ostatní myeloproliferativní nemoci, 3. díl: Maligní lymfomy a monoklonální gamapatie, 4. díl: Solidní nádory. Schering Plough, USA, Praha 1995, 23, 78, 52, 82.
- Alora, M. B., Taylor, C. R.: Narrow band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 13, 1997, 3, 82-84.
- Aviles, A., Guzman, R., Garcia, E. L. et al.: Biological modifiers (etretinate and interferon alfa-2a) in the treatment of refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biotherapy, Radiopharmaceuticals* 11, 1996, 1, 21-24.
- Bigler, R. D., Crilley, P., Micaly, B. et al.: Autologous bone marrow transplantation for advanced mycosis fungoides. *Bone marrow transplant.* 7, 1991, 2, 133-137.
- Burg, G., Dummer, R., Dommann, S. et al.: Pathology of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 961-994.
- Demierre, M. F., Foss, F. M., Koh, H. K.: Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) Treatment Recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 36, 1994, 3, 1, 460-466.
- Diamandidou, E., Cohen, P. R., Kurzrock, R.: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 88, 1996, 7, 2385-2409.
- Duncan, K. O., Heald, P. W.: T-cell technology in the diagnosis and management of cutaneous T-cell lymphoma. *Compr. Ther.* 24, 1998, 3, 117-122.
- Duvic, M., Lemak, N. A., Redman, J. R.: Combined modality treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 34, 1996, 1022-1029.
- Duvic, M.: Mycosis fungoides and Cutaneous T-cell Lymphoma, Pathogenesis and Treatment: An Overview, Supplement to Skin and Allergy News from 15th Annuale Colloquium on Clinical Dermatology of Dermatology Foundation 1998, 9-11.
- Edelson, R. L.: Cutaneous T-cell lymphoma: a model for selective immunotherapy. *Cancer J. Sci. Am.* 4, 1998, 2, 62-71.
- Edelson, R. L., Heald, P., Perez, M.: Photopheresis update. *Prog. Dermatol.* 25, 1991, 3, 1-6.
- Foss, F. M., Sausville, E. A. et al.: Prognosis and staging of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 1011-1019.
- Fritsch, C., Goerz, G., Ruzicka, T.: Photodynamic therapy in dermatology. *Arch. Dermat.* 134, 1998, 2, 207-214.
- Helm, F.: *Cancer Dermatology*. Lea and Febiger, Philadelphia 1979, 501.
- Hilbrich, D., Ackerman, B.: Mycosis fungoides is common, rarely fatal and diagnosable when lesions are flat. *Dermatopathology: Practical and Conceptual* 3, 1997, 1, 24-37.
- Holloway, K. B., Flowers, F. P., Ramos-Caro, F. et al.: Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 27, 1992, 367-378.
- Kaye, F. J., Bunn, P. A., Steinberg, M. S. et al.: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 1784-1790.
- Kerl, H., Volkenandt und Cerroni, L.: Maligne Lymphome der Haut. *Hautartz* 45, 1994, 421-443.
- Kušlí, C., Blüchler, S., Gugat, F. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with cyclosporin-A. Case report and literature review. *Leukemia lymphoma* 4, 1991, 4, 285-293.
- Kleiner, P.: Protinádorová chemoterapie. *Galén* 1996, 614.
- Koh, H. K., Charif, M., Weinstock, M. et al.: Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 943-959.
- Kuzel, T. M., Hurria, A., Samuelson, E. et al.: Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 87, 1996, 3, 906-911.
- Kuzel, T. M.: 2-chlorodeoxyadenosine treatment in Sézary syndrome. *Blood* 89, 1997, 4, 1463-1464.
- Lee, T. C., Kuzel, T., Samuelson, E. et al.: Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 82, 1993, 1, 142A.
- Milstein, H. J., Vonderheid, E. C., VanScott, E. J., Johnson, W. C.: Home ultraviolet phototherapy of early mycosis fungoides: Preliminary results. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6, 1982, 3, 355-362.
- Modlin, R. L.: TH1-TH2 paradigm: Insights from leprosy. *J. Invest. Dermatol.* 102, 1994, 828-832.
- Monterosso, V., Bujan, W., Jaramillo, O. et al.: Subcutaneous tissue involvement by T-cell lymphoma. *Archives Dermatology* 132, 1996, 1345-1350.
- O'Brien, S., Kantarjian, H., Estey, E. et al.: Lack of effect of 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine therapy. *N. Engl. J. Med.* 330, 1994, 312-322.
- O'Brien, S., Kurzrock, R., Duvic, M. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine therapy in patients with T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood* 84, 1994, 3, 733-738.
- Olsen, E. A., Duvic, M., Martin, A.: DAB-IL-2 Lymphoma Group. Pivotal phase III trial of DAB 389-IL-2 (ONTAK) for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma (abstract). *J. Invest. Dermatol.* 678, 1998, Abstract 1234.
- Rondelli, L. F.: 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of relapsed / refractory chronic lymphoproliferative disorders. *Eur. J. Haematol.* 58, 1997, 46-50.
- Rook, A. H., Kubin, M., Fox, F. E., Niu, Z. et al.: The potential therapeutic role of interleukin-12 in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann. NY Acad. Sci.* 31, 1996, 795, 310-318.
- Rook, A. H., Gottlieb, S. L., Wolfe, J. T. et al.: Pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma: implications for the use of recombinant cytokines and photopheresis. *Clin. Exp. Immunol.* 107, 1997, 1, 16-20.
- Rook, A. H., Yoo, E. K., Grossman, D. J., Kao, D. M. et al.: Use of biological response modifiers in treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Cur. Opin. Oncol.* 10, 1998, 2, 170-174.
- Saven, A., Carrera, C. J., Carson, D. A. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine: An active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 371.
- Saven, A., Carrera, C. J., Carson, D. A. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine: An active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 80, 1992, 3, 587-592.
- Saven, A., Piro, L. D.: Treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 79, 1992, 5, 1111-1120.
- Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine: A new nucleoside agent effective in the treatment of lymphoid malignancies. *Leukemia Lymphoma* 10, 1993, 43-49.
- Saven, A., Kawasaki, H., Carrera, C. J. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine dose escalation in nonhematological malignancies. *J. Clin. Oncol.* 11, 1993, 671-678.
- Saven, A., Lemon, R. H., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine for patients with chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine. *N. Engl. J. Med.* 328, 1993, 11, 813, 818.
- Saven, A., Piro, L. D.: The newer purine analogs. *Cancer* 72, 1993, 1, 3470-3483.
- Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine a newer purine analogue active in the treatment of indolent lymphoid malignancies. *Ann. Internal. Med.* 120, 1994, 784-791.
- Saven, A., Piro, L. D.: 2-chlorodeoxyadenosine therapy in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. Med. J.* 330, 1994, 1829-1833.
- Saven, A., Piro, L. D., Lemon, R. H. et al.: Complete hematologic remission in chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine. *Cancer* 73, 1994, 12, 2953-2963.
- Saven, A.: 2-chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated indolent non-Hodgkins lymphoma. *Blood* 86, 1995, 5, 1710-1716.
- Saven, A., Emanuele, S., Kosty, M. et al.: 2-chlorodeoxyadenosine activity in patient with untreated indolent non-Hodgkins lymphoma. *Blood* 86, 1995, 5, 1710-1716.
- Saven, A.: 2-chlorodeoxyadenosine: A potent antimetabolite with major activity in the treatment of indolent lymphomas. *Hematol. Cell. Ther.* 38, 1996, 93-101.
- Saven, A., Lee, T., Kosty, M., Piro, L.: Cladribine and mitoxantrone dose escalation in indolent non-Hodgkins lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 2139-2144.
- Semrádová, V.: Sézaryho syndrom. *Čs. Derm.* 54, 1979, 215-218.
- Semrádová, V., Bumogová, L.: Plantární lokalizace pagetoidní retikulózy léčené pomocí PUVA. *Čs. Derm.* 64, 1989, 272.
- Skarin, A. D., Dorfman, D. M.: Non-Hodgkins Lymphomas: Current Classification and Management. *Ca. Cancer. J. Clin.* 47, 1997, 351-372.
- Smith, N. P.: Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol. Clin.* 12, 1994, 2, 315-322.
- Song, P. S.: Photoreactive States of Furcoumarins. In *Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens* 1984, U.S. Department of Health and Human Services, Monograph 66, 15-20.
- Vašká, V., Lorencová, S., Semrádová, V.: Mycosis fungoides léčená kombinací interferonu alfa 2a a etretinátu. *Čs. Dermatol.* 70, 1995, 2, 87-89.
- Vonderlic, P.: Subcutaneous T-cell lymphoma. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 36, 1997, 2, 285-289.
- Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., Berti, E., Cerroni, L., Chimenti, S., Diaz-Perez, J. L., Geerts, M. L., Goos, M., Knobler, R., Ralfkiaer, E., Santucci, M. et al.: EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas Proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 90, 1997, 1, 354-371.
- Zackheim, H. S., Howard, K. K., Weinstock, M. A. et al.: Assessing of clinical outcomes in cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clinics North America* 9, 1995, 5, 1021-1029.
- Zauch, J. M.: 2-chlorodeoxyadenosine treatment in Sézary syndrome. *Blood* 89, 1997, 4, 1462-1463.
- Zinzani, P. L., Gherlizoni, F., Zinzani, R. et al.: Mycosis fungoides: A therapeutic review. *Haematologica* 76, 1991, 150-161.