

# CHŁONIAKI PIERWOTNIE SKÓRNE-

---

*PRIMUM NON NOCERE*

Dr hab. n. med. Joanna Maj, prof. nadzw., dr n. med. Alina Jankowska-Konsur

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM im. Piastów Śląskich

# ETIOPATOGENEZA

- Częstość zachorowań na CTCL szacuje się na 0,6-0,8: 100 000, a CBCL 0,3: 100 000 rocznie
- Czynniki przyczynowe w dalszym ciągu pozostają nieznane
- W niektórych badaniach obecne cząsteczki wirusa HTLV-1 oraz sekwencja DNA wirusa w komórkach krwi obwodowej i wycinkach skórnych
- Rola *Borrelia burgdorferi* w niskozłośliwym chłoniaku t.B
- Rola chlamydii w zespole Sezary'ego
- Hydrochlorotiazyd jako czynnik promujący rozwój ziarniniaka grzybiastego

# ETIOPATOGENEZA

- Jahan-Tigh R.R. i wsp. przeprowadzili analizę u 1443 ( z MF lub SS) . W tej grupie 56,5% leczonych było z powodu nadciśnienia (815 pacjentów).Podzielono badanych na 2 grupy : leczonych hydrochlorotiazylem (HCTZ) i nie leczonych ww. lekiem.

*Jahan-Tigh R.R.,Huen A.O.,Lee G.L. et al.:Hydrochlorothiazid and cutaneous T cell lymphoma : prospective analysis and case series.Cancer 2013,15,825 - 831*

# ETIOPATOGENEZA

## WYNIKI ANALIZY

- 63,8% rozpoczęło leczenie HCTZ przed pojawieniem się pierwszych zmian skórnych
- u 28% włączono HCTZ w pierwszym roku trwania choroby
- po odstawieniu HCTZ u 28,8 % obserwowano całkowitą lub częściową remisję MF
- u pacjentów przyjmujących lek rzadziej obserwowano progresję do stadium IV
- **CZY HCTZ TO LEK PROMUJĄCY CHŁONIAKA CZY PSEUDOLYMPHOMA?**

# KLASYFIKACJA – PODSTAWĄ WYBORU LECZENIA

- Przed podjęciem decyzji o terapii należy chorobę odpowiednio zakwalifikować
- W nowej klasyfikacji : zróżnicowanie MF od zespołu Sezary'ego ( wymaga od początku agresywnej terapii)
- Wprowadzenie terminu: pierwotnej skórnej choroby limfoproliferacyjnej CD30+ i wyróżnienie w niej lymphomatoid papulosis i pierwotnie skórniego anaplastycznego chłoniaka wielkomórkowego
- Wprowadzenie 3 nowych rzadkich typów CTCL

# Klasyfikacja chłoniaków pierwotnie skórnych według World Health Organization — European Organization for Research and Treatment (WHO-EORTC)

## Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T i NK

Ziarniniak grzybiasty

Rzadkie odmiany ziarniniaka grzybiastego

Odmiana folikulotropowa

Siatkowica pagetoidalna

Skóra obwisła i ziarniniakowa

Zespół Sézary'ego

Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+

Lymphomatoid papulosis

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+

Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych

Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej

Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typu nosowego

Pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T, odmiany rzadkie

Pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+

Pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$

Pierwotny chłoniak skóry z małych /średnich komórek T CD4+

# PRIMUM NON NOCERE

- Należy pamiętać, że we wczesnych fazach CTCL mogą przypominać wyprysk rozsiany, łuszczycę zwykłą, atopowe zapalenie skóry
- Biopsyty do diagnostyki histologicznej pobieramy kilkakrotnie
- Skóra przed biopsją nie powinna być przez 2-4 tyg. smarowana preparatami ze steroidami
- Poszukiwanie złotego środka: **skuteczne wywołanie remisji przy minimalnej toksyczności leku**
- Wyleczenie występuje niezmiernie rzadko, ale udaje się osiągnąć dłuższe remisje

# LECZENIE-PODSTAWOWE ZAŁOŻENIA

- Powinno być rozpoczęte we wczesnych stadiach choroby w celu indukcji remisji lub opóźnienia progresji do stadiów wyższych
- Zaleca się leczenie sekwencyjne, dostosowane do stadium choroby, o możliwie najmniejszej toksyczności !
- Polichemioterapia we wczesnych stadiach choroby może spowodować immunosupresję i mielosupresję
- Polichemioterapia we wczesnych stadiach choroby może być przyczyną przedwczesnych zgonów



# ROKOWANIE W CTCL

- W MF stadium IA : zmiany rumieniowe, grudki lub nacieki zajmujące poniżej 10% powierzchni skóry 10-letnie przeżycie u 97-98%pacjentów
- Preferowane leczenie miejscowe



# ROKOWANIE W CTCL

- MF stadium IB, IIA- zmiany skórne : rumienie, grudki, nacieki zajmujące ponad 10% powierzchni skóry
- W IIA-węzły chłonne twarde, pakiety lub o średnicy >1,5 cm
- 10-letnie przeżycie u około 83% pacjentów

# ZIARNINIAK GRZYBIASTY STADIUM IB



# ZIARNINIAK GRZYBIASTY IIA



# LECZENIE MF STADIA IA,IB,IIA

- Terapia ukierunkowana na skórę (*skin directed therapy*)
  - Glikokortykosteroidy - zewnętrznie
  - Mechloreتامina roztwór 10-20 mg/ml lub 0,02% żel lub maść 1xdz.
  - Karmustyna maść 20-40% lub roztwór 1xdz.
  - Fototerapia : w MF stadium IA- można rozważyć UVB
  - Terapia UVA1(wysokie dawki) CR u 84,6% leczonych
  - Terapia PUVA ( zmiany rumieniowo-naciekowe zajmujące około 30% powierzchni skóry)

# TERAPIA PUVA

- Doustnie 8-metoksypsoralen lub 5-metoksypsoralen + UVA 2-3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian skórnych, zwykle 2-3 miesiące
- Po osiągnięciu remisji przez dalsze 2-3 miesiące np. raz w tygodniu
- Całkowita remisja u 58-83%, częściowa u 95% leczonych w stadiach IA,IB,IIA
- Czas trwania remisji około 3-4 lat
- Terapia PUVA w połączeniu z interferonem alfa lub beksarotenem jest także wskazana w MF stadium IIB oraz III

# TERAPIA PUVA

- Metoda z wyboru we wczesnych postaciach CTCL
- Mechanizm działania nie do końca poznany
  - Hamowanie podziałów komórkowych i/lub
  - Wywołanie apoptozy nowotworowych limfocytów T
  - Zmniejszenie liczby komórek Langerhansa
  - Zwiększenie stężenia IL-10 ( efekt immunosupresyjny)

# TERAPIA CTCL

- Działanie PUVA można wspomóc beksarotenem lub interferonem alfa
- Przy p/wskazaniach do PUVA rozważyć terapię TSEB (total skin electron beam) około 3 zabiegi
- Beksaroten i interferon alfa można stosować w monoterapii
- W leczeniu drugiej linii można rozważyć terapię metotreksatem doustnie w 3 dawkach co 12 godz.raz w tygodniu lub domięśniowo 25-75 mg raz w tygodniu
- Mtx można łączyć z PUVA oraz interferonem alfa i miejscowymi glikokortykosteroidami



# NOWY PROGRAM LEKOWY

- Beksaroten ( hematolog, onkolog, dermatolog)
- Wykazuje aktywność we wszystkich stadiach MF
- W opracowanym schemacie leczenia zakłada się wstępną normalizację poziomu lipidów i tyroksyny oraz profilaktyczne stosowanie fibratów (przez 7 dni do 200 mg/dobę)
- Wstępna dawka beksarotenu to 150 mg/m<sup>2</sup>/dobę ( 2-3 tyg.) a następnie 300 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez 6 miesięcy lub rok lub tak długo, jak długo przynosi efekty
- We wczesnych stadiach odpowiedź na leczenie u 100% chorych
- W stadiach IIIB-IVA odsetek odpowiedzi od 48-55%

# BEKSAROTEN- doświadczenia dermatologów

- Poprawa( spłaszczenie nacieków, ustąpienie zmian rumieniowych) po 3-4 tygodniach stosowania
- Po 2-3 miesiącach stosowania choroba przebiega bezobjawowo
- Stosować jak najdłużej, przy odstawieniu nawrót zmian skórnych po 2-3 tyg. próby ponownego włączenia nieefektywne

## Ziarniniak grzybiasty – przed beksaroteniem



# ZIARNINIAK GRZYBIASTY- PRZED LECZENIEM BEKSAROTENEM

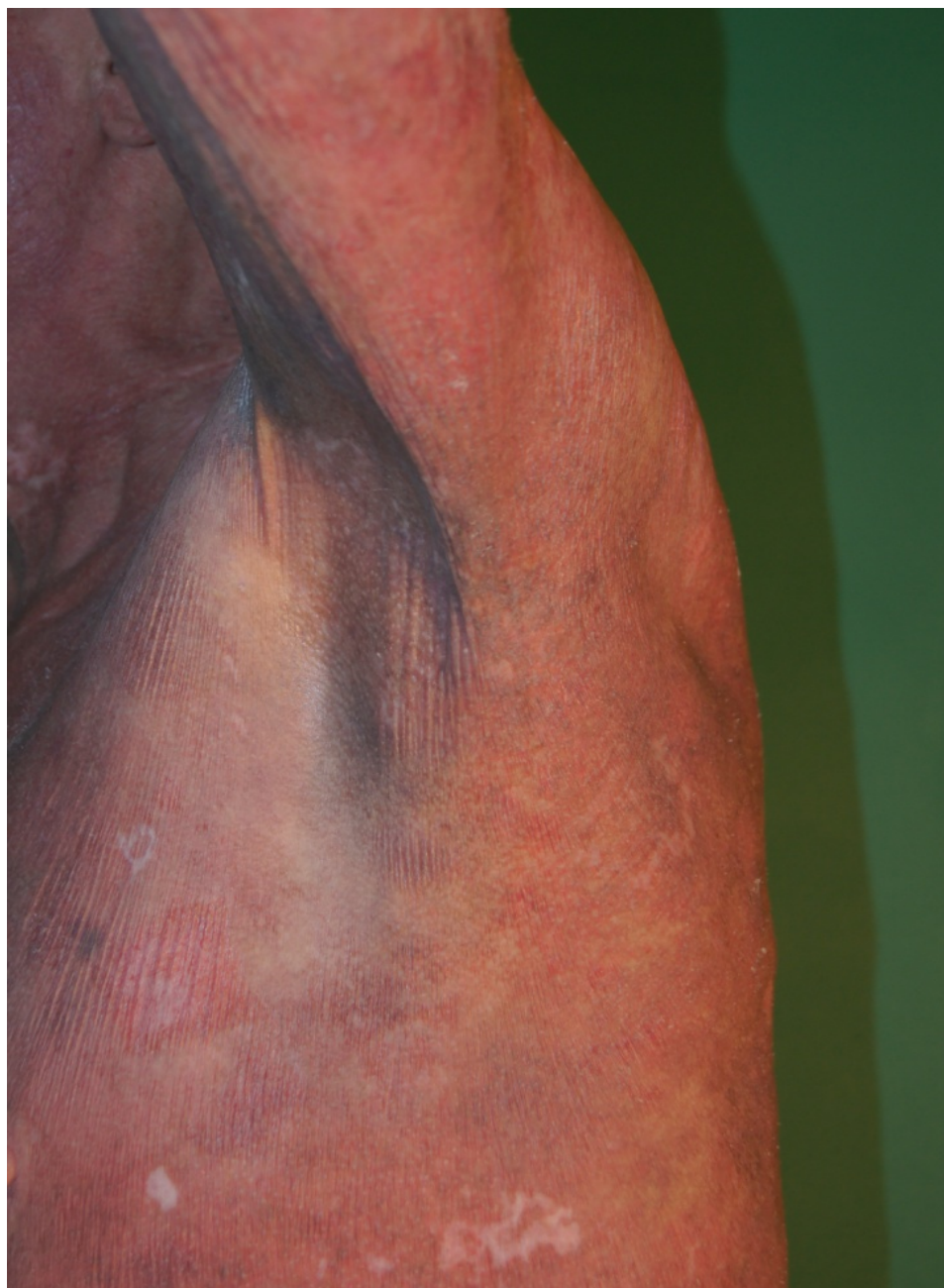




Stan po leczeniu  
beksarotenem



Stan po leczeniu  
beksarotenem



# BEZPIECZNA TERAPIA W CHŁONIAKACH

- W MF IIB (guzy: pojedyncze o średnicy >1cm obok innych zmian skórnych lub liczne o średnicy poniżej 1 cm, N węzły:N0-N2)- **radioterapia**
- Zmiany skórne pojedyncze i ograniczone – 10-letnie przeżycie u 100% leczonych; 10-letni okres wolny od wznowy u 80% chorych
- W okresie remisji:
  - odstąpić od leczenia
  - zastosować beksaroten lub interferon alfa
  - zastosować terapię PUVA



# MYCOSIS FUNGOIDES STADIUM IIB



# LECZENIE CTCL I CBCL

- Terapie o niskiej toksyczności należy stosować w :
  - SIATKOWICY PAGETOIDALNEJ ( odmianie ograniczonej) – 5-letnie przeżycie u 100% chorych
  - MF TYPU SKÓRY OBWISŁEJ I ZIARNINIAKOWEJ- 5-letnie przeżycie u 100 % chorych
  - LYMPHOMATOID PAPULOSIS – 5-letnie przeżycie u 100% chorych
  - C-ALCL- 5-letnie przeżycie u 95%
  - CBCL: POZAWĘZŁOWY CHŁONIAK STREFY BRZEŻNEJ- 5-letnie przeżycie u 99% oraz CHŁONIAKU Z OŚRODKÓW ROZMNAŻANIA- 5-letnie przeżycie u 95%

# PAGETOID RETICULOSIS



Wolno powiększające się ogniska łuszczycopodobne lub hiperkeratotyczne, głównie obejmujące kończyny dolne

# Ziarniniakowe zwiotczenie skóry



# Ziarniniakowe zwiotczenie skóry

- Wolno rozrastające się fałdy skóry w obrębie pach i pachwin, z powodu ziarniniakowych nacieków fagocytowanych przez wielojądrzaste komórki olbrzymie (uszkodzenie włókien sprężystych)
- Chorują zwykle mężczyźni
- U 30% chorych dochodzi do rozwoju klasycznej postaci MF lub choroby Hodgkina

# LYMPHOMATOID PAPULOSIS

- histologicznie złośliwy, klinicznie łagodny;
- występuje głównie u dorosłych w 4-5 dekadzie życia,
- 1,5-2 x częściej u mężczyzn (dzieci też)



# LYMPHOPATOID PAPULOSIS

- OBRAZ KLINICZNY :

w ciągu 2-8 tyg. wysiew grudek , guzków i większych nacieków barwy różowej lub czerwonej (przypomina PLEVA)

część zmian ma tendencję do rozpadu , obecne nadżerki i ciemne strupy, pozostawia bliznki i przebarwienia.

- LOKALIZACJA :

tułów i pośladki, rzadziej kończyny, sporadycznie błony śluzowe jamy ustnej i narządów płciowych



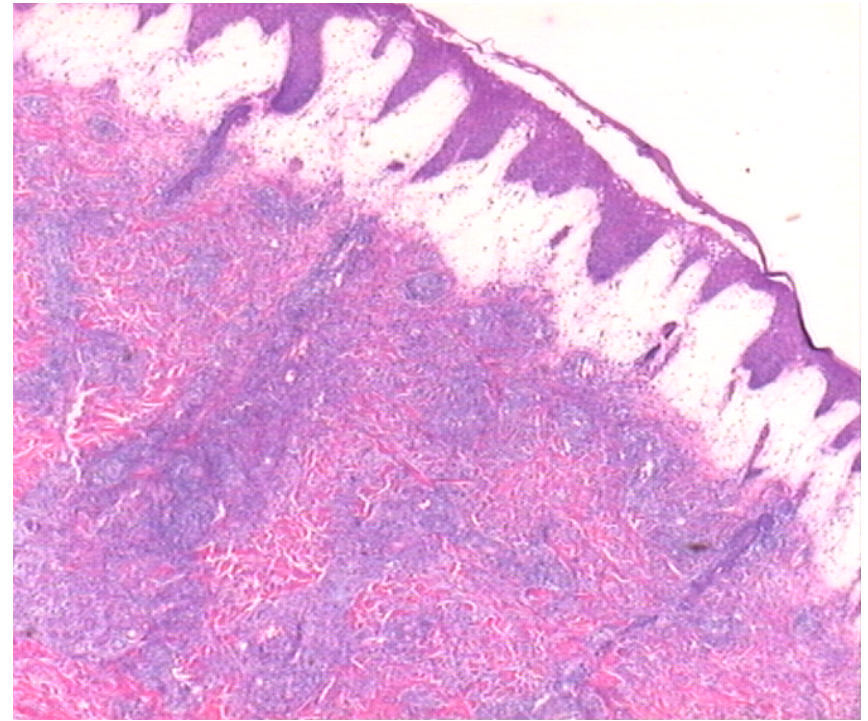
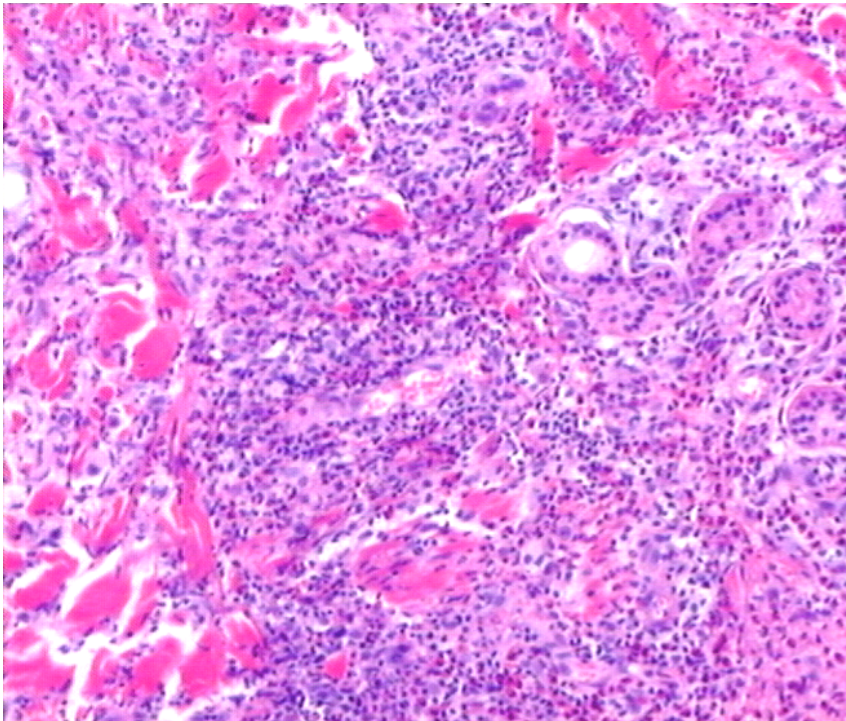
# Lymphomatoid papulosis





# LyP -badanie histopatologiczne

- podtyp A – z atypowymi komórkami CD30+, komórki przypominające Reeda – Sternberga, ale z CD15-;



# LyP-Badanie histopatologiczne

- podtyp B – epidermotropowy naciek, komórki CD30-  
małe, przemieszane z dużymi CD30+,  
przypomina MF;
- podtyp C – monotonna populacja dużych atypowych  
komórek CD30+.

# LYMPHOMATOID PAPULOSIS

- Leczenie : mało agresywne, miejscowe: steroidy, karmustyna i 5% imiquimod w kremie
- Obserwacja i wyczekiwanie
- fototerapia (PUVA i UV – B, UV – A 1);
- retinoidy ogólnie;
- przeciwwskazana chemioterapia systemowa;
- długotrwała obserwacja, w 20 % współistnieją chłoniaki, głównie MF lub ALCL, ziarnica złośliwa

# Skórny wielkokomórkowy chłoniak anaplastyczny (Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma c-ALCL)

- u starszych osób, częściej mężczyźni;
- klinicznie: pojedyncze guzki lub guzy o zabarwieniu czerwonym lub fioletowym często wrzodziejące, zlokalizowane na głowie i kończynach;
- w 25 – 42% spontaniczna remisja częściowa lub całkowita, jednak częste nawroty;





# PIERWOTNIE SKÓRNY ANAPLATYCZNY Z DUŻYCH KK.CD30+



# Stan po radioterapii



# C-ALCL zmiany skórne w trakcie ustępowania





# Leczenie ALCL

- wyczekiwanie na spontaniczną remisję 4-8 tyg.;
- radioterapia, wycięcie chirurgiczne z następczą radioterapią,
- niskie dawki metotreksatu;
- retinoidy.

## Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania, grudkowy Primary cutaneous follicular center lymphoma (PCFCL)

- Najczęstszy wśród CBCL
- lokalizacja na czole, owłosionej skórze głowy i tułowi
- Rzadko na kończynach dolnych
- średnia wieku ok. 60 lat
- niewielka przewaga liczby mężczyzn
- rokowanie bardzo dobre: 5-letnie przeżycie 95%



Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania,  
grudkowy  
Primary cutaneous follicular center lymphoma (PCFCL)  
leczenie

- Radioterapia: dawka całkowita 20-30 Gy
- wycięcie chirurgiczne + radioterapia
- antybiotykoterapia (infekcja B.burgdorferi)
- polichemioterapia
- przeciwciało anty-CD20 (rituximab)

## Pierwotnie skórny chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej (Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma, PCMZL)

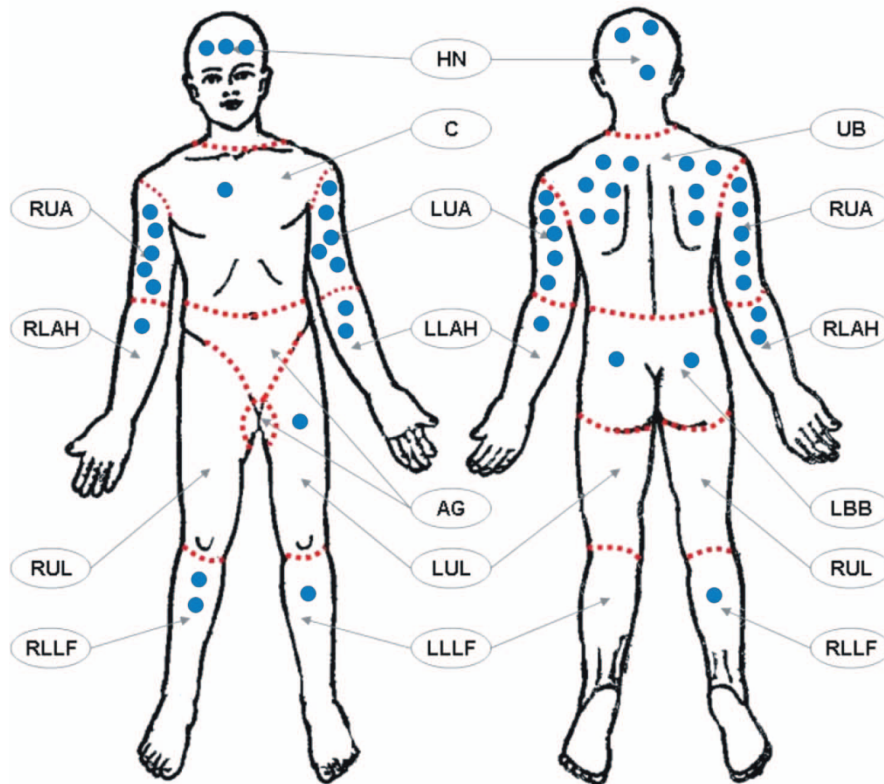


- Stanowi 6,7% skórnych chłoniaków
- starsze osoby
- przewaga liczby kobiet
- Wiek ok. 50 lat
- rokowanie b.dobre
- 5-letnie przeżycie 99%

# PCMZL



(a)



(b)

- Klinicznie: liczne, niekiedy wrzodziejące, czerwono-sine grudki, nacieki lub guzy
- Samoistna regresja z pozostawieniem ognisk anetoderмии, duża nawrotowość

# CHŁONIAK B TYPU STREFY BRZEŻNEJ ( PCMZL)

## □ immunofenotypowanie

CD20+CD79a+CD43+bcl-2+ CD5-CD10-CD23-bcl-6-

## □ leczenie

- miejscowa radioterapia,
- wycięcie chirurgiczne,
- Steroidy doogniskowe
- Antybiotykoterapia
- rituksymab

# Pierwotnie skórny rozlany chłoniak wielkokomórkowy z limfocytów B, typu nogi



- Lokalizacja – dowolna
- Częściej u starszych kobiet
- Uogólnienie procesu chorobowego
- Histologicznie: destrukcyjny naciek skóry i tkanki podskórnej, bez zajęcia naskórka
- Fenotyp: CD20+CD79a+bcl-2+CD10-bcl-6+/-

## Pierwotnie skórny rozlany chłoniak wielkokomórkowy z limfocytów B, typu nogi

- Rokowanie zależy od liczebności zmian skórnych:
  - Zmiany pojedyncze: 5-letnie przeżycie 100%
  - Zmiany mnogie: 5-letnie przeżycie 36%
- Leczenie
  - Zmiany pojedyncze: radioterapia
  - Zmiany mnogie: chemioterapia systemowa



„Ponieważ dla większości typów chłoniaków pierwotnie skórnych nie dysponujemy środkami umożliwiającymi całkowite wyleczenie, celem terapii powinna być efektywna paliacja”

*(Bunn P.A. 1994)*

Dziękuję za uwagę

