

# Chłoniaki pierwotne skóry. Rekomendacje diagnostyczno- -terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) i Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>1,2</sup>, Berenika Olszewska<sup>1,2</sup>, Ewa Chmielowska<sup>2,3,4</sup>, Ewa Robak<sup>5</sup>,  
Monika Prochorec-Sobieszek<sup>6,7</sup>, Grażyna Kamińska-Winciorek<sup>8</sup>, Joanna Maj<sup>9</sup>, Anna Kowalczyk<sup>10</sup>, Adam Reich<sup>11</sup>,  
Aleksandra Lesiak<sup>12,13</sup>, Joanna Narbutt<sup>12</sup>, Jacek Szepietowski<sup>9</sup>, Anna Jolanta Woźniacka<sup>5</sup>,  
Agnieszka Barbara Owczarczyk-Saczonek<sup>14</sup>, Joanna Romejko-Jarosińska<sup>15</sup>, Agnieszka Giza<sup>2,16</sup>, Roman J. Nowicki<sup>1</sup>,  
Andrzej Kazimierz Jaworek<sup>16</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>2,17</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>2</sup>Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)

<sup>3</sup>Centrum Onkologii, Bydgoszcz, Polska

<sup>4</sup>Specjalistyczny Szpital Onkologiczny, Tomaszów Mazowiecki, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>6</sup>Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

<sup>7</sup>Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

<sup>8</sup>Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach, Polska

<sup>9</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław, Polska

<sup>10</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>11</sup>Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

<sup>12</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>13</sup>Pracownia Dermatologii Autozapałnych, Genetycznych i Rzadkich, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>14</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

<sup>15</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa, Polska

<sup>16</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

<sup>17</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Tłumaczenie: Sokołowska-Wojdyło M., Olszewska B., Chmielowska E., Robak E., Prochorec-Sobieszek M., Kamińska-Winciorek G., Maj J., Kowalczyk A., Reich A., Lesiak A., Narbutt J., Szepietowski J., Woźniacka A.J., Owczarczyk-Saczonek A.B., Romejko-Jarosińska J., Giza A., Nowicki R.J., Jaworek A.K., Zaucha J.M.: Primary cutaneous lymphomas. Diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Lymphoma Research Group (PLRG).

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2023, 110, ?????.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.138937>

## STRESZCZENIE

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr n. med. Berenika Olszewska  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Wydział Lekarski  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
Gdańsk, Polska  
Polish Lymphoma Research Group  
(PLRG)  
e-mail: berenika.olszewska@  
gumed.edu.pl

Chłoniaki pierwotne skóry to heterogenna grupa rzadkich rozrostów limfoproliferacyjnych pierwotnie zajmujących skórę, które mogą obejmować również węzły chłonne, krew i niekiedy narządy wewnętrzne. Wywodzą się one z dojrzałych limfocytów T, komórek B oraz komórek NK. Klasyfikacja obejmuje liczne jednostki chorobowe, zróżnicowane pod względem objawów klinicznych i przebiegu choroby. Chłoniaki skóry mają zwykle przebieg przewlekły, przy czym całkowite wyliczenie chorego rzadko jest możliwe. Rzadkość oraz różnorodność wariantów chłoniaków pierwotnych skóry stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne wymagające współpracy interdyscyplinarnej między dermatologami, patomorfologami, hematologami i onkologami. Przedstawiamy uaktualnione rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia chłoniaków pierwotnych skóry, których celem jest ułatwienie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w codziennej praktyce. W przedstawionych rekomendacjach omówiono obraz kliniczny, patomorfologiczny i dermoskopowy zmian, postępowanie diagnostyczne oraz lecznicze w przebiegu chłoniaków pierwotnych skóry. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej dla poszczególnych pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka pierwotnego skóry powinien być oparty głównie na klinicznym stadium choroby. Należy również uwzględniać inne czynniki, takie jak wiek, ogólny stan zdrowia pacjenta i obciążenia

internistyczne, przy wyborze kierując się najlepszą skutecznością i profilem bezpieczeństwa leczenia. W zaleceniach uwzględniono także metody terapeutyczne stanowiące standardowe postępowanie stosowane na świecie, jednak obecnie niedostępne w Polsce. Rekomendacje oparte są na obowiązujących rekomendacjach polskich, światowych oraz wiedzy eksperckiej.

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, leczenie, rekomendacje, ziarniniak grzybiasty, chłoniaki pierwotne skóry.

## STANDARDY DIAGNOSTYCZNE

Pierwotne chłoniaki skóry T- i B-komórkowe (*primary cutaneous T-cell lymphomas* – pCTCL, *primary cutaneous B-cell lymphomas* – pCBCL) cechuje odmienny przebieg kliniczny i odrębności postępowania diagnostycznego. Diagnostyka i klasyfikacja typu chłoniaka skóry muszą być podjęte na podstawie obrazu klinicznego, badania histologicznego wycinka skóry, węzła chłonnego (biopsja wycinająca), rzadziej – fragmentu innego zajętego narządu, immunofenotypowania i niezbędnych w wybranych typach chłoniaków badań genetycznych. Wymienione badania diagnostyczne pozwalają na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [1]. Klasyfikację WHO/EORTC (*WHO/European Organization for Research and Treatment of Cancer*) chłoniaków skórnych przedstawiono w tabeli 1.

Pierwszym etapem diagnozy klinicznie podejrzanych zmian jest pobranie wycinka skóry (w przypadku jednej biopsji uzyskanej z najbardziej naciekowego ogniska). W pewnych przypadkach należy pobrać kilka wycinków [według *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w razie braku potwierdzenia histopatologicznego CTCL, podejrzenia transformacji wielkokomórkowej (*large cell transformation* – LCT) lub folikulotropizmu oraz agresywnego przebiegu klinicznego]. Gdy stwierdza się ogniska o dużym zróżnicowaniu morfologicznym, zaleca się pobranie do badania próbek z każdego typu morfologicznego zmian lub jeśli jest to niemożliwe – z jednego o największym nacieku. Wskazane jest przerwanie terapii celowanej na skórę co najmniej 2–3 tygodnie przed wykonaniem biopsji skóry. Takie postępowanie może ułatwić ustalenie diagnozy patomorfologicznej.

W przypadku najczęściej występującego ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides* – MF) badania obrazowe u pacjentów z wczesnym MF (IA i IB z ograniczonym zajęciem skóry oraz brakiem objawów limfadenopatii w badaniu fizykalnym i zajęcia narządów wewnętrznych) uznawane są za opcjonalne, ale

zdaniami autorów wskazane jest ich wykonanie – bez nich nie można jednoznacznie określić kryteriów N i M. Warto pamiętać o wyższej częstości współistnienia innych nowotworów w MF oraz w *lymphomatoid papulosis* (LyP) i możliwości opóźnienia ich rozpoznania bez wykonania badań obrazowych [2]. Wszystkim pacjentom z chorobą w stadium innym niż IA oraz IB zaleca się wykonanie badań obrazowych za pomocą tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) w celu precyzyjnej oceny stopnia zaawansowania TNM.

Badanie szpiku (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) nie jest konieczne w MF w stopniach IA–IIA, ale zasadne są badanie rozmazu krwi obwodowej i immunofenotypowanie komórek krwi obwodowej do różnicowania zaawansowanych stadiów od wczesnych (obecność klonu nowotworowego pogarsza rokowanie). Utrata antygenu CD26 na ponad 30% komórek CD4+ i/lub CD7 na ponad 40% komórek jest jednoznaczna z zajęciem krwi obwodowej, podobnie jak stosunek CD4 : CD8 większy niż 10 : 1 oraz bezwzględna liczba komórek Sézary’ego > 1000/μl we krwi obwodowej są typowe dla zespołu Sézary’ego (*Sézary syndrome* – SS). Rozpoznanie SS wymaga spełnienia przynajmniej jednego z powyższych kryteriów hematologicznych zajęcia krwi obwodowej.

W przebiegu CTCL można stwierdzić wysokie całkowite stężenie IgE we krwi (zwykle < 1000) i wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH), które stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne. W przypadkach wątpliwych diagnostycznie należy wykonać badanie rearanżacji genów receptora T-komórkowego (*T-cell receptor* – TCR) w kilku wycinkach skóry z różnych rodzajów zmian, krwi i węzłów chłonnych u tego samego pacjenta. Gdy stwierdza się erytrodermię, zasadne jest wykonanie wymazu ze skóry, nosa, krwi na badanie bakteriologiczne z antybiogramem oraz rozważenie antybiotykoterapii. Pomimo znanego problemu opóźnienia rozpoznania – szczególnie w MF – trzeba się liczyć z ryzykiem nadrozpoznowalności z powo-

**Tabela 1.** Klasyfikacja WHO/EORTC chłoniaków skórnych

<b>Pierwotne skórne chłoniaki z komórek T/NK</b>
ziarniak grzybiasty i warianty (MF, <i>mycosis fungoides and variants</i> ) – odmiana folikulotropowa ( <i>folliculotropic</i> ) – siatkowica pagetoidalna ( <i>pagetoid reticulosis</i> ) – ziarniakowe zwiótczenie skóry ( <i>granulomatous slack skin</i> )
zespół Sézary’ego (SS, <i>Sézary syndrome</i> ) (uwaga: w 5. edycji klasyfikacji WHO SS zaliczono do białaczek z dojrzałych komórek T i NK) [4]
pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ ( <i>primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders</i> ): – <i>lymphomatoid papulosis</i> (LyP) – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (CALCL, <i>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> )
chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej (SPTCL, <i>subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i> )
pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ (PCGD-TCL, <i>primary cutaneous <math>\gamma\delta</math> T-cell lymphoma</i> )
choroba limfoproliferacyjna typu opryszczki ospówkowatej (HV-like LPD, <i>hydrao vacciniiforme-like lymphoproliferative disorder</i> )
pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (AECTCL, <i>primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> )
pierwotnie skórny chłoniak z komórek T CD8+ okolic dystalnych ( <i>primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma</i> )
pierwotnie skórna choroba limfoproliferacyjna z małych lub średnich komórek T CD4+ ( <i>primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder</i> )
białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych (ATLL, <i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i> )
chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL, NOS, <i>peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i> )
pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (ENKTCL, <i>extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type</i> )
<b>Pierwotne skórne chłoniaki z komórek B</b>
pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej (PCMZL, <i>primary cutaneous marginal zone lymphoma</i> )
pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL, <i>primary cutaneous follicle center lymphoma</i> )
pierwotny chłoniak skórny z dużych komórek B, typu kończynowego (PCLBCL – leg type, <i>primary cutaneous large B-cell lymphoma-leg type</i> )
wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B (IVLBCL, <i>intravascular large B-cell lymphoma</i> )
wrzody śluzówkowo-skórne z dodatnim wynikiem EBV (EBV+ <i>mucocutaneous ulcer</i> )
<b>Inne chłoniaki z komórek T z często występującą pierwotną lub wtórną lokalizacją w skórze</b>
nowotwór blastyczny z plazmocytoidnych komórek dendrytycznych (BPDCN, <i>blastic plasmacytoid dendritic neoplasm</i> )
chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T (AITL, <i>angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i> )
chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK (+) (ALCL, <i>anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive</i> )
chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, ALK (–) (ALCL, <i>anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative</i> )
anaplastyczny chłoniak z dużych komórek związany z implantami piersi ( <i>breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i> )

du możliwości uzyskania pozytywnego wyniku biopsji skóry („chłoniak”) w przewlekłych dermatozach zapalnych o ciężkim przebiegu (w ciężkim atopowym zapaleniu skóry i innych, głównie z ekspresją CD30+). W każdym przypadku należy ocenić immunofenotyp nieprawidłowych komórek metodą immunohistochemii lub cytometrii przepływowej. Badania te pozwalają dokonać selekcji danego klonu chłoniaka do limfocytów linii T (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 oraz CD30) lub do linii limfocytów B (CD19, CD20). We wszystkich podtypach CTCL i CBCL wyżej wymienione badania są również niezbędne do różnicowania z chłoniakami pozaskórnymi oraz ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego TNMB (*tumor-node-metastasis-blood*) odmiennego dla różnych podtypów CTCL (tab. 2 i 3 dla MF/SS, tab. 4 dla pozostałych CTCL) [3, 4]. Zakres diagnostyki koniecznej do ustalenia stopnia zaawansowania obejmuje: badanie przedmiotowe z określeniem

typu zmian skórnych, biopsję skóry, badania krwi obwodowej (w tym LDH), badanie cytometryczne krwi obwodowej i badania obrazowe. W podtypach chłoniaków skóry o agresywnym przebiegu preferowane jest wykonanie badania PET/CT do oceny stopnia zaawansowania. Ocenę rozległości zmian skórnych u dorosłych przeprowadza się zgodnie z regułą dziewiątek Wallace’a i/lub regułą dłoni (1% powierzchni ciała, *body surface area – BSA*). Tabele 5 i 6 przedstawiają kryteria *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) służące do oceny progresji lub remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała).

#### **STANDARDY ROZPOZNANIA HISTOPATOLOGICZNEGO**

W większości przypadków rozpoznanie CTCL ustala dermatolog wraz z patomorfologiem. Podsta-

**Tabela 2.** Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i w krwi obwodowej w przebiegu ziarniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* i klasyfikacji *tumor–node–metastasis–blood (TNMB)*

Zmiany skórne	
T1	tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe** pokrywające < 10% powierzchni skóry
T1a	tylko zmiany rumieniowe (< 10% powierzchni skóry)
T1b	zmiany rumieniowe i naciekowe (< 10% powierzchni skóry)
T2	zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥ 10% powierzchni skóry
T2a	tylko zmiany rumieniowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T2b	zmiany rumieniowe i naciekowe (≥ 10% powierzchni skóry)
T3	co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)
T4	zlewne zmiany rumieniowe pokrywające ≥ 80% powierzchni skóry

\*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczenie, strupy, poikilodermię; \*\*każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej, oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (> 25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3; \*\*\*zmiana lita o średnicy ≥ 1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęty obszar ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa).

Zmiany węzłowe	
N0	w badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych* obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana
N1	w badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. (Dutch 1) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0–2
N1a	poliklonalne**
N1b	monoklonalne**
N2	w badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. (Dutch 2) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2a	poliklonalne**
N2b	monoklonalne**
N3	w badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.–4. (Dutch 3–4) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; poli- lub monoklonalne**
Nx	w badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego

\*Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach, albo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy ≥ 1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji; \*\*klonalność komórek T określa się metodą PCR lub Southern Blot, oceniając klonalność rearanżacji genów TCR.

Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Klasyfikacja ISCL/ EORTC (TNMB)	System holenderski (Dutch system)	NCI-VA
N1	stopień 1.: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL, <i>dermatopathic lymphadenopathy</i> )	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nie tworzące grup) LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3–6 komórek
N2	stopień 2.: DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgowkształtnych jąder komórkowych > 7,5 μm)	LN3: skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego
N3	stopień 3.: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs, <i>cerebriform mononuclear cells</i> ) stopień 4.: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	LN4: częściowe lub całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe

Zmiany w narządach wewnętrznych	
M0	bez zajęcia narządów wewnętrznych
M1	zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne* oraz wskazanie zajętego narządu)

\*W przypadku wątroby i śledziony można stosować kryteria obrazowe.

### Zmiany we krwi obwodowej

B0	bez cech zajęcia krwi obwodowej lub $\leq 5\%$ limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)
B0a	poliklonalne*
B0b	monoklonalne*
B1	$> 5\%$ limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2
B1a	poliklonalne*
B1b	monoklonalne*
B2	$\geq 1000$ monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/ $\mu\text{l}^{**}$

\*Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub Southern Blot, oceniając klonalność rearanżacji genów TCR; \*\*w przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofaldowane, mózgokształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym  $> 10$  albo 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26).

MF (mycosis fungoides) – ziarniniak grzybiasty, NCI – National Cancer Institute, NCI-VA – National Cancer Institute-Veterans Affairs, PCR (polymerase chain reaction) – reakcja polimerazy łańcuchowej, TCR (T-cell receptor) – receptor T-komórkowy.

wą diagnozy są badanie kliniczne, badanie histopatologiczne wycinka ze skóry chorobowo zmienionej, uwzględniające morfologię i immunofenotyp nacieku nowotworowego, a w uzasadnionych przypadkach również badania molekularne. W wybranych przypadkach w diagnostyce oceniane są także węzły chłonne lub fragmenty innych zajętych narządów. Nie należy pobierać wycinka ze skóry brzucha (jeśli nie jest to jedyna lokalizacja zmian skórnych), okolic łojotokowych, z ognisk martwicy, gdyż takie lokalizacje statystycznie częściej cechują się niecharakterystycznym obrazem histopatologicznym mimo prawidłowo wykonanego badania (40–50% we wczesnym stadium MF i w SS). Miejsce biopsji można wybrać po ocenie dermatoskopowej zmian (szczegółowy opis zmian w MF – na końcu rekomendacji). W przypadku limfadenopatii zaleca się pobranie całego węzła chłonnego lub wycinka klinowego w celu oceny stopnia zaburzenia jego architektury przez potencjalny naciek nowotworowy. Gdy węzeł chłonny jest trudno dostępny w diagnostyce, można połączyć biopsję gruboigłową z aspiracyjną biopsją cienkoigłową, cytometrią i badaniami molekularnymi. W każdym przypadku należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić na skrojonej tkance (immunohistochemia) lub w zawiesinie komórek w cytometrii przepływowej.

Zalecany panel immunofenotypowy w diagnostyce chłoniaków z komórek T/NK obejmuje następujące przeciwciała: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, białka ziarnistości cytotoksycznych (granzym B, perforyna, TIA1), CD30, CD56, CD16, ALK1, EBV-LMP1/EBER-ISH, CD25, bF1, TCR $\beta$ , TCR $\delta$ ). Dodatkowy panel immunofenotypowy – CCR4, CXCL13, ICOS, PD-1 – jest szczególnie przydatny w diagnostyce różnicowej m.in. z niedawno opisanym *primary cutaneous T-follicular helper (TFH) lymphoma* [5, 6]. Chłoniak ten zaliczany jest do wariantu PTCL-NOS i klinicznie objawia się

**Tabela 3.** Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według *International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*

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

nagłym wysiewem zmian naciekowych oraz guzków wykazujących ekspresję markerów grudkowych komórek T-pomocniczych. Obraz kliniczny przypomina MF, dlatego określenie fenotypu w badaniu histopatologicznym jest kluczowe w diagnostyce różnicowej [7, 8]. W diagnostyce chłoniaków z komórek B polecany jest panel: CD19, CD20, Ki-67, CD5, CD43, CD21, CD23, cyklina D1, CD138, kappa/lambda, CD10, Bcl6, Bcl2, MUM1, EBV-LMP1/EBER-ISH. Immunofenotypową diagnostykę różnicową chłoniaków skórnych z komórek T i B według NCCN (wersja 1.2023 z 5 stycznia 2023 roku) przedstawiono na rycinach 1–3. W wątpliwych przypadkach badania te mogą być uzupełnione o szerszy i bardziej specyficzny panel przeciwciał monoklonalnych oraz badania molekularne

**Tabela 4.** Klasyfikacja TNM chłoniaków skóry innych niż MF/SS wg ISCL/EORTC

T	N	M
<b>T1:</b> pojedyncza zmiana skórna	<b>N0:</b> brak klinicznego lub patologicznego zajęcia węzłów chłonnych	<b>M0:</b> brak zajęcia narządów poza skórą i węzłami chłonnymi
<b>T1a:</b> pojedyncza zmiana o średnicy < 5 cm		
<b>T1b:</b> pojedyncza zmiana o średnicy > 5 cm		
<b>T2:</b> miejscowe zajęcie skóry: liczne zmiany ograniczone do 1 obszaru ciała lub 2 przyległych obszarów ciała*	<b>N1:</b> zajęcie 1 regionu węzłów chłonnych obwodowych, drenujących obszar obecnego lub wcześniejszego zajęcia skóry	<b>M1:</b> zajęcie narządów poza skórą i węzłami chłonnymi
<b>T2a:</b> wszystkie zmiany zajmują obszar o średnicy < 15 cm	<b>N2:</b> zajęcie co najmniej 2 regionów obwodowych węzłów chłonnych lub zajęcie dowolnego regionu węzłów chłonnych**, który nie drena obszar obecnego lub wcześniejszego zajęcia skóry	
<b>T2b:</b> wszystkie zmiany zajmują obszar o średnicy > 15 i < 30 cm		
<b>T2c:</b> wszystkie zmiany zajmują obszar o średnicy > 30 cm		
<b>T3:</b> uogólnione zajęcie skóry		
<b>T3a:</b> liczne zmiany obejmujące 2 nieprzylegające obszary ciała	<b>N3:</b> zajęcie centralnych węzłów chłonnych	
<b>T3b:</b> liczne zmiany obejmujące ≥ 3 obszary ciała		

\*Definicja obszarów ciała (patrz ryc. 1 w pracy źródłowej [Kim i wsp. 2007]). \*\*Definicja regionów węzłów chłonnych jest zgodna z systemem Ann Arbor; lokalizacje obwodowe: łokciowe, szyjne, nadobojczykowe, pachowe, pachwinowo-udowe i podkolanowe; ośrodki centralne: śródpiersiowe, wnęk płucnych, przyaortalne, biodrowe.

ISCL/EORTC – International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

**Tabela 5.** Kryteria *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT) i ocena progresji lub remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała)

Region ciała	BSA w obrębie regionu (%)	Ocena zmian skórnych		
		zmiany rumieniowe*	zmiany naciekowe**	guzy***
głowa	7			
szyja	2			
tułów – przód	13			
ramiona	8			
przedramiona	6			
ręce	5			
tułów – tył	13			
pośladki	5			
uda	19			
podudzia	14			
stopy	7			
pachwiny	1			
suma zmian w kolumnie (% BSA)	100	A	B	C
współczynnik	ND	× 1	× 2	× 4
suma zmian (% BSA) × współczynnik	ND	A × 1	B × 2	C × 4

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

**Tabela 6.** Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu skóry według kryteriów *modified Severity Weighted Assessment Tool* (mSWAT)

Definicja	Odpowiedź
całkowita remisja (CR, <i>complete remission</i> )	ustąpienie zmian skórnych* w 100%
częściowa odpowiedź (PR, <i>partial response</i> )	ustąpienie zmian skórnych w 50–99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
stabilizacja choroby (SD, <i>stable disease</i> )	ustąpienie zmian skórnych < 50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i> )**	pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT albo nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry) lub utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR albo PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej
nawrót	jakiegokolwiek zmiany u pacjenta z CR

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

[rearanżacji genu TCR i/lub rearanżacji łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH)].

## CHŁONIAKI PIERWOTNE SKÓRY T-KOMÓRKOWE (PRIMARY CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS – PCTCL)

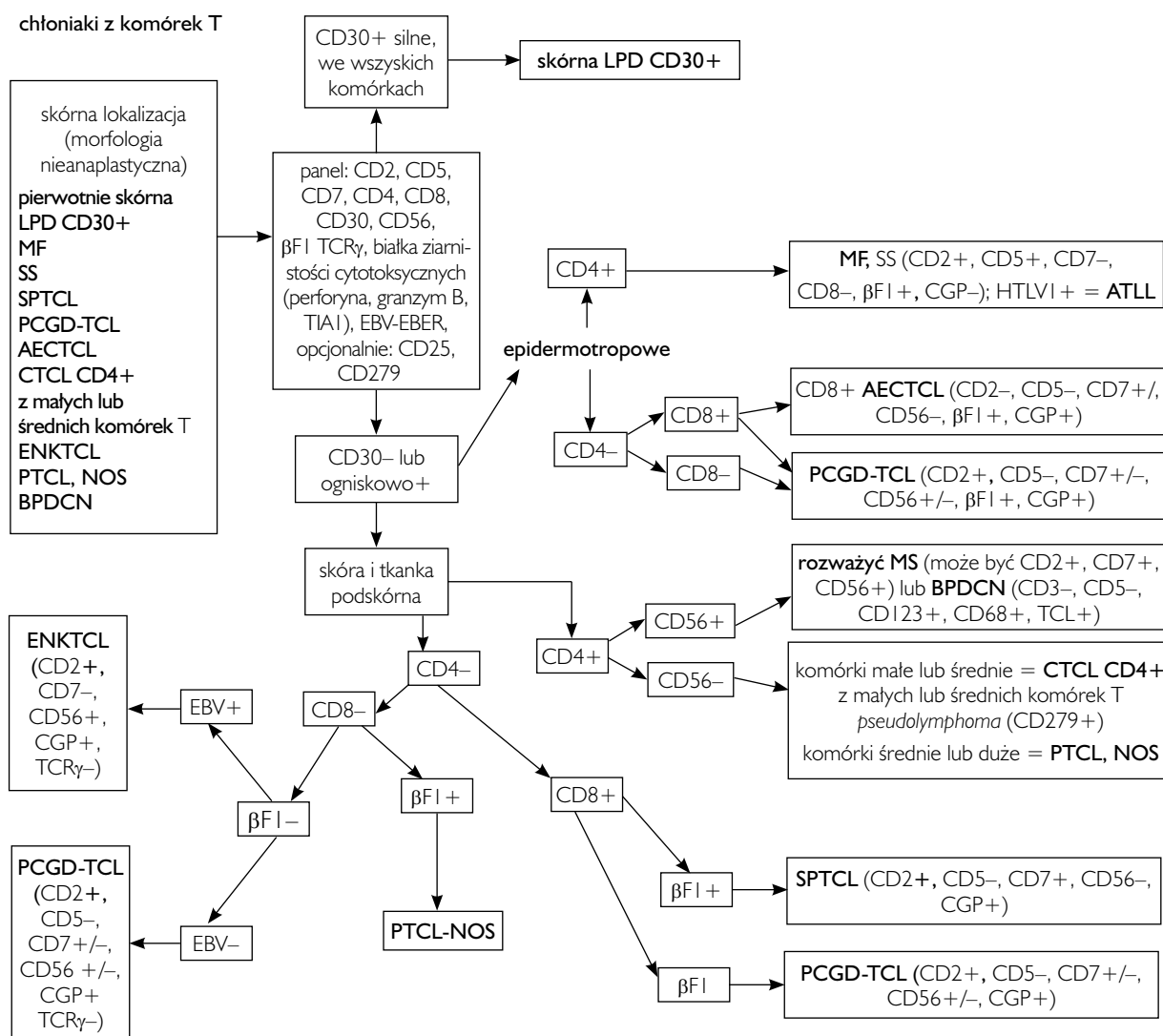
### Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF)

CTCL stanowią 75–80% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry, a MF jest najczęściej występującym chłoniakiem skórnym z limfocytów T. Charakteryzuje się łagodnym przebiegiem, przy czym w zaawansowanych stadiach może występować zajęcie narządów, takich jak węzły chłonne, krew obwodowa lub rzadko inne narządy wewnętrzne. Zgodnie z klasyfikacją WHO-EORTC wyróżnia się kilka wariantów histoklinicznych MF: postać folikulotropową (*folliculotropic MF* – FMF), siatkowicę pagetoidalną (*pagetoid reticulosis*) oraz MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej (*granulomatous slack skin*).

MF stwierdza się głównie u osób dorosłych, nieznacznie częściej mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. W okresie wstępnym MF (stopień I według TNM) pojawiają się zmiany rumieniowe, które zajmują mniej niż 10% BSA (ryc. 4). Najczęściej lokalizują się w okolicach zasłoniętych na tułowie i pośladkach. W stadiach MF IB–IIA przeważają nacieki w obrębie zmian rumieniowych i poza nimi (ryc. 5). Zmiany mogą się uogólniać, zajmując ponad 80% powierzchni skóry (erythrodermia, MF III, ryc. 6). Okres guzowaty MF IIB cechuje się obecnością guzów (ryc. 7) z tendencją do rozpadu. W stadiach zaawansowanych (MF IV) zajęte są węzły chłonne oraz czasami narządy wewnętrzne. Cechą charakterystyczną MF jest współwystępowanie

nie na skórze wszystkich rodzajów wykwitów, które pojawiają w miarę postępu na przestrzeni lat trwania choroby. Rokowanie u pacjentów z MF zależy od fazy, podtypu choroby, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. Pięć lat w MF stadium IA przeżywa 95,2% osób, stadium IB 83,9% osób. W MF IIA 5-letnie przeżycie osiąga 68,3% chorych. W stadiach zaawansowanych 5 lat przeżywa 45,9% chorych w MF IIB, 62,8% chorych w IIIA, 44,6% chorych w IIIB, 45,9% chorych w IVA1, 29,9% chorych w IVA2 i 36,5% chorych w IVB [9].

Świadomość różnych wariantów histoklinicznych może pomóc w procesie diagnostycznym. Zmiany mogą charakteryzować się hiperpigmentacją lub hipopigmentacją. Postać folikulotropową MF (ryc. 8) cechuje występowanie głębokiego nacieku w okolicach mieszków włosowych w miejscach narażonych na działanie promieniowania słonecznego, takich jak głowa i szyja. Często wiąże się z łysieniem oraz świądem będącym miernikiem aktywności choroby. Jednoogniskowa siatkowica pagetoidalna i warianty CD8+ MF są zwykle związane z powolnym przebiegiem klinicznym. Ziarniniakowata wiotkość skóry występuje rzadko i objawia się obwisłą skórą w okolicach dołów pachowych i pachwin. Należy również pamiętać o MF z transformacją wielkokomórkową (*large cell transformation* – LCT) definiowaną jako obecność dużych komórek (> 4-krotnie większych w porównaniu z komórkami prawidłowymi z ekspresją CD30+ lub bez niej, stanowiących ponad 25% nacieku lub tworzących skupiska dużych komórek w badaniu histopatologicznym). Ekspresja CD30 może być widoczna, ale jej występowanie nie jest objęte definicją LCT. MF-LCT nie jest ujęty w klasyfikacji WHO-EORTC. LCT może wystąpić niezależnie od stadium zaawansowania, przy czym jest częściej



**Rycina 1.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków skórnych z komórek T wg *National Comprehensive Cancer Network* (na podstawie [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) (rycina z „Chłoniaki pierwotne skóry z komórek T” Poradnik, Takeda). Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org))

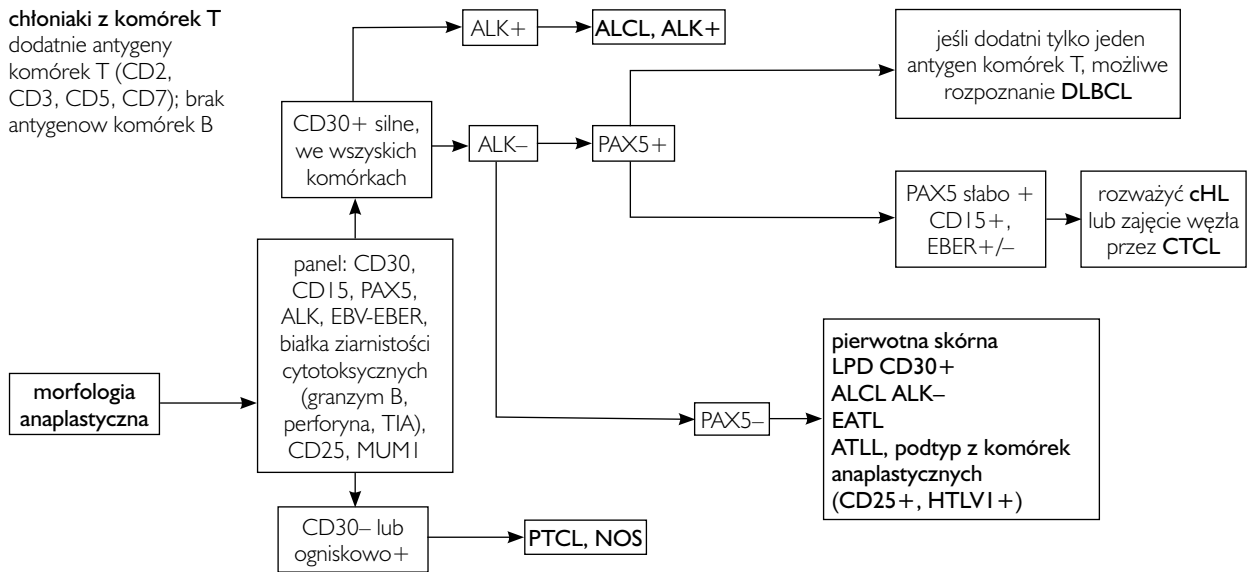
AECTCL (*primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*) – pierwotny agresywny skórny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+, ATLL (*adult T-cell leukemia/lymphoma*) – białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych, BPDCN (*blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) – nowotwór blastyczny z plazmacytoidnych komórek dendrytycznych, CGP (*cytotoxic granule proteins*) – białka ziarnistości cytotoksycznych, CTCL CD4+ (*cutaneous T-cell lymphoma CD4+*) – pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD4+, ENKTCL (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type*) – pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego, LPD CD30+ (*lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells*) – choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+, MF (*mycosis fungoides*) – ziarniniak grzybiasty, MS (*myeloid sarcoma*) – mięsak mieloidalny, PCGD-TCL (*primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma*) – pierwotny skórny chłoniak z komórek T $\gamma\delta$ , PTCL, NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*) – chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony, SPTCL (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*) – chłoniak z komórek T tkanki podskórnej typu zapalenia tkanki podskórnej, SS (*Sézary syndrome*) – zespól Sézary’ego.

obserwowana w stadiach zaawansowanych (1% we wczesnych stadiach zaawansowania w porównaniu z 27% w stadium IIB i 56–67% w stadium IV) [10, 11]. LCT jest często, ale nie zawsze, czynnikiem niekorzystnym rokowniczo. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych w MF zalicza się: wiek powyżej 60 lat, wysokie stężenie LDH we krwi obwodowej, niską ekspresję CD30+ < 10%, MF-LCT

w skórze lub węzłach w momencie diagnozy, dużą rozległość zmian skórnych, obecność pozaskórnej MF-LCT (węzły chłonne) oraz zaawansowane stadium MF-LCT [1, 12–19].

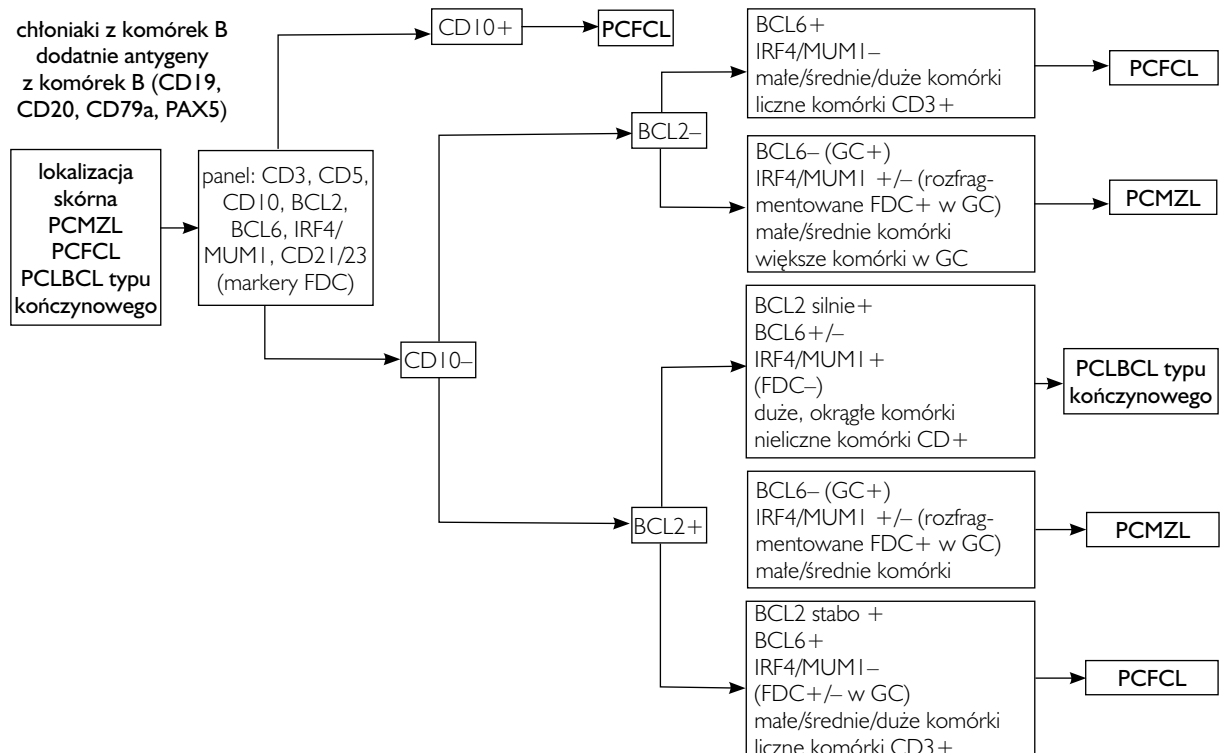
Obraz histopatologiczny MF we wczesnych stadiach przypomina przewlekły stan zapalny. Z czasem pojawiają się podnaskórkowe nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o mózgowkształt-





**Rycina 2.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków z komórek T o morfologii anaplastycznej według *National Comprehensive Cancer Network* (na podstawie [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) (rycina z „Chłoniaki pierwotne skóry z komórek T” Poradnik, Takeda). Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org))

*ALCL* (anaplastic large cell lymphoma) – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, *ATLL* (adult T-cell leukemia/lymphoma) – białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych, *cHL* (classical Hodgkin lymphoma) – klasyczny chłoniak Hodgkina, *CTCL* (cutaneous T-cell lymphoma) – skórny chłoniak T-komórkowy, *DLBCL* (diffuse large B-cell lymphoma) – chłoniak rozlany z dużych komórek B, *EATL* (enteropathy-associated T-cell lymphoma) – chłoniak z komórek T związany z enteropatią, *LPD CD30+* (lymphoproliferative disorder of CD30+ T-cells) – choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+, *PTCL, NOS* (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified) – chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony.



**Rycina 3.** Immunofenotypowa diagnostyka różnicowa chłoniaków skórnych według *National Comprehensive Cancer Network*. Interpretacja immunofenotypu powinna być skorelowana z obrazem klinicznym i cechami morfologicznymi chłoniaków (na podstawie: [www.nccn.org](http://www.nccn.org))

*FDC* (follicular dendritic cell) – komórki dendrytyczne grudek chłonnych, *GC* (germinal center) – ośrodek rozmnażania, *PCLBCL* (primary cutaneous DLBCL) – pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, *PCFCL* (primary cutaneous follicle center lymphoma) – pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania, *PCMZL* (primary cutaneous marginal zone lymphoma) – pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej komórek B



Rycina 4. Okres wstępny ziarniniaka grzybiastego – zmiany rumieniowe



Rycina 5. Zmiany naciekowe w ziarniniaku grzybiastym



Rycina 6. Erythrodermia w ziarniniaku grzybiastym



Rycina 7. Okres guzowaty ziarniniaka grzybiastego



Rycina 8. Postać folikulotropowa ziarniniaka grzybiastego

nych jądrach, częściowo wnikające do naskórka (epidermotropizm), formujące mikroropnie Pautiera (obecnie proponuje się zmianę na mikroropnie Dariera, który pierwszy je opisał). Typowy immunofenotyp MF/SS obejmuje: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8- (rzadko CD8+), CD30+, ziarnistości cy-

totoksyczne (-), TCR beta+, TCR gamma-. W fazie MF IIB nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry właściwej, czasem tkankę podskórną. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygeny CD30. W czasie ustalania rozpoznania wskazane jest pobranie co najmniej dwóch wycinków do badania histopatologicznego. W raporcie histopatologicznym należy umieścić informację o transformacji wielkokomórkowej i folikulotropizmie ze względu na znaczenie takiej informacji przy wyborze terapii i rokowaniu. Zalecany panel immunohistochemiczny

**Tabela 7.** Diagnostyka MF/SS wg zaleceń NCCN z 2023 roku

wywiad medyczny
badanie skóry: ocena powierzchni zmienionej chorobowo (BSA) oraz morfologia zmian skórnych (rumieniowe lub naciekowe, guzy, erythrodermia)
ocena obwodowych węzłów chłonnych oraz organomegalii
biopsja zmian skórnych: <ul style="list-style-type: none"><li>• badanie histopatologiczne z określeniem immunofenotypu :<ul style="list-style-type: none"><li>– zawsze: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30</li><li>– w niektórych przypadkach dodatkowo: CD25, CD56, TIA1, granzym B, TCR beta, TCR gamma, CXCL 13, ICOS, PD-1</li></ul></li><li>• ocena rearanzacji genów receptora TCR</li></ul>
biopsja wycinająca powiększonych węzłów chłonnych lub zajętego narządu – badanie histopatologiczne z określeniem immunofenotypu, ocena rearanzacji genów receptora TCR
badania laboratoryjne: morfologia krwi, cytometria przepływową krwi obwodowej (opcjonalnie w T1), stężenie LDH, ocena klonalności rearanzacji genów receptora TCR limfocytów krwi obwodowej (zalecana przy podejrzeniu zajęcia krwi obwodowej)
tomografia komputerowa z kontrastem szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub PET/CT całego ciała – rekomendowane u pacjentów z T3 lub T4 (wg TNMB) oraz należy rozważyć w przypadku T2a (zmiany rumieniowe; $\geq 10\%$ BSA), T2b (zmiany rumieniowe i naciekowe; $\geq 10\%$ BSA), FMF, LCT, wyczuwalnej adenopatii lub nieprawidłowych badań laboratoryjnych

w podejrzeniu MF obejmuje antygeny powierzchniowe: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30. Zaleca się ocenę cząsteczki CD30 we wszystkich przypadkach MF/SS, szczególnie w przypadku histologicznej transformacji wielkokomórkowej. Oznaczenie antygeny CD30 można wykonać w momencie ustalania rozpoznania lub później – w chwili modyfikacji leczenia. Niekiedy poszerzenie panelu immunohistochemii o przeciwciała CD25, CD5, TIA1, granzym B, TCR beta, TCR delta może być pomocne w diagnostyce różnicowej z innymi chłoniakami.

W wątpliwych przypadkach zaleca się badania molekularne w celu identyfikacji klonalnej ekspansji limfocytów T i określenia rearanzacji TCR metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR). Ocenę klonalności można również potwierdzić takimi metodami, jak kariotyp, fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescent in situ hybridization* – FISH), sekwencjonowanie następnej generacji (*next-generation sequencing* – NGS) w celu stwierdzenia mutacji somatycznych lub zmian genetycznych. Klonalna ekspansja limfocytów T może być także wykazana we krwi obwodowej i tkankach metodą cytometrii przepływową przy użyciu paneli przeciwciał obejmujących rodzinę receptora V beta. Interpretacja wyników badania klonalności wymaga ostrożności ze względu na występowanie monoklonalnych rearanzacji TCR w zmianach nienowotworowych. Brak stwierdzenia monoklonalnych rearanzacji TCR przy dużym podejrzeniu klinicznym MF/SS nie wyklucza rozpoznania tych chorób. Wykazanie zgodnych rearanzacji klonalnych w więcej niż jednej lokalizacji skórnej, w skórze i krwi obwodowej, i/lub węzłach chłonnych jest pomocne w ustaleniu diagnozy w przypadkach różnicowania chłoniaka z dermatozami zapalnymi [12, 15–17, 20, 21].

Poza kluczowymi w diagnostyce MF badaniami histopatologicznym oraz immunohistochemicznym

skóry, wycinek pobiera się również z powiększonych węzłów chłonnych (wyczuwalne palpacyjnie o średnicy  $> 1,5$  cm; nieregularne, twarde, w pakietach, a także nieruchome względem podłoża lub skóry) oraz z innych narządów, w przypadku podejrzenia chłoniaka w lokalizacji pozaskórnej. Preferowana jest biopsja chirurgiczna całego węzła lub wycinek klinowy.

Ocena zajęcia krwi obwodowej metodą cytometrii przepływową jest zalecana w celu ustalenia stadium zaawansowania choroby, ale konieczna jest również w diagnostyce różnicowej z innymi chłoniakami z odczynem białaczkowym we krwi, np. białaczką lub chłoniakiem dorosłych z komórek T (ATLL). Cytometria przepływową umożliwia ocenę ilościową komórek chłoniaka o nieprawidłowym fenotypie ( $CD4 : CD8 \geq 10$ ,  $CD4+/CD26-$  lub  $CD4+/CD7-$ ). W ocenie krwi obwodowej wykorzystuje się również rozmaz krwi obwodowej w celu identyfikacji komórek Sézary'ego, badania molekularne oraz badanie rearanzacji TCR. Podsumowanie procesu diagnostycznego w MF/SS przedstawiono w tabeli 7.

### Zespół Sézary'ego (Sézary syndrome – SS)

SS definiuje współwystępowanie erythrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecność atypowych limfocytów T o mózgowkształtnym jądrze w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej. Zgodnie z kryteriami ISCL, aby rozpoznać SS, musi być spełnione przynajmniej jedno z następujących kryteriów: bezwzględna liczba komórek Sézary'ego powyżej  $1000/mm^3$  w krwi obwodowej; obecność nieprawidłowych antygenów na powierzchni limfocytów T, tj. zwiększenie populacji limfocytów  $CD4+$  z przesunięciem proporcji  $CD4+/CD8+$  powyżej 10 i/lub utrata jednego lub wszystkich antygenów typowych dla limfocytów T ( $CD2$ ,  $CD3$ ,  $CD4$ ,  $CD5$ ,  $CD7$  i/lub



Rycina 9. Pogrubiała skóra ze złuszczeniem w zespole Sezary'ego

CD26); wykazanie klonalności limfocytów T w krwi obwodowej za pomocą metod molekularnych lub cytogenetycznych.

Rozpoznanie SS powinno być odróżniane od erythrodermicznej postaci MF, gdyż są to odrębne choroby. SS występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn; mediana wieku wynosi 63 lata. Początkowo zmiany skórne nie są charakterystyczne; przypominają wyprysk alergiczny. Następnie stan zapalny uogólnia się na całą skórę, przyjmując obraz erythrodermii. Skóra staje się pogrubiała i zaczerwieniona, z tendencją do złuszczenia (ryc. 9). Zmianom towarzyszy silny świąd. Inne objawy to: łysienie, onychodystrofia, hiperkeratoza dłoni i podeszew stóp. Obraz histologiczny przypomina MF,

ale naciek nowotworowy jest bardziej subtelny i monomorficzny, często nie wykazuje epidermotropizmu. Nowotworowe limfocyty T w większości przypadków wykazują ekspresję CD3+ CD4+ CD8-, a także KIR3DL2/CD158k, a krążące we krwi komórki Sézary'ego cechuje utrata antygenu CD7 (na 40% komórek) i CD26 (na 30%) [1, 12–15, 18, 22, 23].

### Leczenie MF i SS

W przypadku MF wybór terapii zależy od stadium choroby. Wczesne stadia zaawansowania MF leczone są głównie z wykorzystaniem terapii ukierunkowanej na skórę (*skin directed therapy* – SDT). W MF IA–IIA leczenie prowadzą głównie dermatolodzy. W przypadku pojedynczych zmian rumieniowych zaleca się miejscowo glikokortykosteroidy klasy I (dipropionian betametazonu w stężeniu 0,05% lub pirośluzanometazonu w stężeniu 0,1%) – minimum 3 miesiące. Można również stosować 0,02% mechloretaminę w żelu lub w maści 1 raz dziennie codziennie lub 2–6 razy w tygodniu, w zależności od typu skóry lub rozwoju wyprysku z podrażnienia jako działania niepożądanego [w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), ale w USA mechloretamina jest leczeniem pierwszego wyboru, w Izraelu drugiego wyboru, ma najwyższy stopień rekomendacji w zakresie badań klinicznych; można łączyć z glikokortykosteroidami w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych; można stosować też w terapii łączonej z lekami systemowymi], karmustynę (BCNU) w formie maści lub roztworu 1 raz dziennie, tazaroten w kremie lub żelu (*off-label*, aktualnie w Polsce niedostępny, zastosowanie znajduje miejscowa izotretynoina *off-label* – także w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami), imikwimod (*off-label*), a także radioterapię. Napromienianie izolowanych guzów w MF jest jedną z podstawowych metod w leczeniu zmian ograniczonych. Stosuje się ją również w chłoniaku anaplastycznym wielkomórkowym oraz chłoniakach B-komórkowych. Dawkowanie różni się w zależności od podtypu chłoniaka i efektu docelowego – dawka radykalna *vs* paliatywna. Podstawowe dawki radioterapii zmian izolowanych przedstawiano w tabeli 8 [16, 18, 24].

Kolejną metodą leczenia MF jest napromienianie elektronami całego ciała (*total skin electron beam therapy*).

Tabela 8. Dawki radioterapii zmian pojedynczych według zaleceń International Lymphoma Radiation Oncology Group

Podtyp chłoniaka skóry	Leczenie radykalne	Leczenie paliatywne
ziarniak grzybiasty	20–24 Gy (po 1,8–2,0 Gy dziennie)	8 Gy w 1 frakcji (w przypadku rozległych zmian w dawkach podzielonych)
chłoniaki CD30+	20 Gy (po 1,8–2,0 Gy dziennie)	2 × 2 Gy
chłoniaki B-komórkowe	24–30 Gy (po 1,8–2,0 Gy dziennie)	4 Gy w 1 frakcji
chłoniaki ultrazadkie	ustalane indywidualnie	ustalane indywidualnie

py - TSEBT), najczęściej w dawce 30–36 Gy [całkowita remisja (*complete remission* - CR) u 60–90% w stadium T2–T4; 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu w stadiach IB–III obserwuje się u 10–25% chorych]. Po zastosowaniu dawki 10 Gy w cotygodniowych frakcjach 1 Gy odpowiedź na leczenie występuje u 90% chorych, w tym CR lub VGPR (*very good partial remission* - bardzo dobra częściowa odpowiedź) u 70% chorych (< 1% powierzchni skóry zajęte przez zmiany rumieniowe lub naciekowe). Średni czas odpowiedzi utrzymuje się 5,2 miesiąca. Zastosowanie mniejszej dawki umożliwia powtórzenie napromieniania w przypadku nawrotu lub progresji choroby. Po leczeniu TSEB zaleca się terapię podtrzymującą beksarotenem lub pegylowany interferon  $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ).

Jeśli zmiany skórne mają charakter rumieniowo-naciekowy i zajmują ponad 30% powierzchni skóry, wskazane jest naświetlanie UVB 311 nm - także w ciąży (zmiany rumieniowe), UVA1 lub PUVA (zmiany rumieniowo-naciekowe lub naciekowe). Całkowitą remisję (*complete remission* - CR) obserwuje się u 58–83% chorych, a częściowe remisje (*partial remission* - PR) u 95% chorych. Czas trwania remisji wynosi średnio 43 miesiące. Po uzyskaniu odpowiedzi, fototerapię stosuje się przez kolejne 2–3 miesiące z mniejszą częstością. Jeżeli w MF stadium IA stwierdza się zmiany we krwi B1, można rozważyć leczenie typowe dla MF stadium III. Skuteczność PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiego wyboru retinoidy (acetyretyna, izotretynoina - *off-label*), reksynoidy (beksaroten) lub PEG-IFN- $\alpha$  w dawce od 90  $\mu$ g 1 raz w tygodniu. Zastosowanie metotreksatu (MTX) ma wartość udokumentowaną klinicznie. Według zaleceń NCCN [24] oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [17] stanowi opcję terapeutyczną kolejnych linii leczenia, a według polskich publikacji także pierwszej linii [20, 21]. Beksaroten w postaci doustnej, w dawce do 300 mg/m<sup>2</sup>, znajduje zastosowanie u chorych na MF, którzy nie odpowiedzieli na inną terapię ogólną [1, 3, 12–18, 22]. W MF stadium IIB należy powtarzać biopsję ze względu na możliwość wystąpienia transformacji wielkokomórkowej. W MF stadium IIB–IVB bez transformacji wykazano, że zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia całkowitego przeżycia (*overall survival* - OS). W leczeniu drugiej linii chorych na MF można zastosować doustnie lub podskórnie MTX w dawce 20–100 mg tygodniowo (w 3 dawkach podzielonych co 12 godzin, najczęściej 25–30 mg tygodniowo). Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA i PEG-IFN- $\alpha$ . W MF stadium IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od PUVA w skojarzeniu z beksarotenem, PEG-IFN- $\alpha$  lub MTX. Leki te można stosować samodzielnie. W przypadku ekspresji CD30 należy wdrożyć brentuksymab wedotin (BV) w kolejnych liniach leczenia po nieskutecznej wcześniejszej terapii, w tym w MF do stadium IIA.

Od stadium IIB MF nie ma konieczności wcześniejszej terapii beksarotenem. Dyskusyjny co do skuteczności w zakresie działań niepożądanych jest alemtuzumab (anty-CD52). Nie osiągnięto CR w badaniach klinicznych I i II fazy u pacjentów leczonych duwelisibem (NCT02567656), ewerolimusem (NCT01637090), fondezyna (NCT00501735), zatwierdzoną przez Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency* - EMA) jako lek sierocy (*orphan drug*), ani lenalidomidem (NCT00466921) [19, 24–28]

Z powodu braku możliwości wyleczenia pacjentów z MF (z wyjątkiem allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych) należy zawsze rozważać udział pacjentów w badaniach klinicznych przed wdrożeniem chemioterapii systemowej. Klasyczna chemioterapia może być stosowana w przypadku wyczerpania możliwości stosowania PEG-INF, MTX, beksarotenu i BV. Lekami zalecanymi są gemcytabina oraz doksorubicyna liposomalna. Preparaty te wskazane są także w pierwszej linii leczenia u pacjentów w IV stadium zaawansowania. Dopuszcza się również stosowanie chlorambucylu, etopozydu i cyklofosfamidu. Czas leczenia zależy od skuteczności i tolerancji. U chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się gemcytabinę (6 cykli 1200 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co tydzień) lub doksorubicynę liposomalną (40 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co miesiąc). Stosowanie tego ostatniego leku pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 56% pacjentów, jednak tylko z 5-miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby. Forma pegylowana doksorubicyny liposomalnej, stosowana w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* 1 raz w miesiącu, umożliwia uzyskanie CR i PR u 88% chorych. Łączenie gemcytabiny z beksarotenem nie prowadzi do uzyskania lepszej odpowiedzi terapeutycznej niż zastosowanie wyłącznie gemcytabiny. Także terapia beksarotenem po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej nie wydłużyła okresu remisji ani nie zwiększyła jej skuteczności (badanie II fazy, NCT00255801) [1, 13–17, 25].

Chemioterapia wielolekowa nie jest zalecana i może być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów wewnętrznych (IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza. Zastosowanie polichemioterapii, np. CHOP, EPOCH, ESHAP, pozwala na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi (kilka tygodni). Stosowanie analogów zasad purynowych i polichemioterapii u chorych na CTCL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji i zgonu. U młodych pacjentów z MF w stadiach III–IV, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu m.in. PEG-IFN- $\alpha$ , beksarotenu, przed rozpoczęciem leczenia cytostatykami należy rozważyć przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell*

*transplantation* – allo-HSCT). Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie CR.

W przypadku ekspresji CD30, szczególnie w przypadkach transformacji wielkomórkowej, należy zastosować BV. Zalecane dawkowanie tego leku to 1,8 mg/kg m.c./dobę *i.v.* co 3 tygodnie, z koniecznością uwzględnienia modyfikacji zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL), np. w przypadku niewydolności wątroby, nerek. W badaniu ALCANZA (NCT01578499) dotyczącego zastosowania BV w CTCL (BV *vs* wybór badacza: MTX lub beksaroten) wykazano w MF przewagę BV [ORR4 (*objective global response lasting at least 4 months*) 50% *vs* 10%], PFS (*progressive-free survival*) 15,9 *vs* 3,5 miesiąca po 17,5 miesiącu obserwacji [1, 12–15, 17, 22].

BV, mogamulizumab, worinostat i romidepsyna są lekami zarejestrowanymi przez Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w terapii MF oraz SS. Denileukin diftitoks, inhibitory deacetylazy histonowej (*histone deacetylase inhibitors* – HDACi): depsiptyd/romidepsyna, worinostat, belinostat, a także mogamulizumab (przeciwciała monoklonalne anty-CCR4) zatwierdzone zostały do stosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia chorych na MF przez FDA, EMA i *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA). W badaniu MAVORIC (NCT01728805) wykazano przewagę mogamulizumabu (1 mg/kg m.c. co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie) nad worinostatem (400 mg/dobę), ORR (*objective response rate*) 21% *vs* 4%, a najwyższą skuteczność stwierdzono w przypadku zajęcia krwi. W 2018 roku FDA i EMA zatwierdziły mogamulizumab do terapii CTCL po minimum jednej nieskutecznej terapii ogólnej. Zbliży się ku końcowi badanie kliniczne II fazy (NCT2953301) z zastosowaniem resminostatu jako terapii podtrzymującej u pacjentów z MF IIB–IV/SS. Kolejny lek to pralatreksat stosowany w terapii opornych na leczenie MF w stadium IIB–IV (ORR 45%, w większości PR) oraz w MF-LCT (ORR 58%) 15 mg/m<sup>2</sup>/tydzień przez 3 tygodnie, powtarzane po tygodniowej przerwie. W badaniu fazy I/II (NCT01134341) pralatreksat w powyższej dawce z beksarotemem 150 mg/m<sup>2</sup> wykazał niską toksyczność przy ORR 60% (zatwierdzony w CTCL przez FDA i PMDA). Stosując pembrolizumab w badaniu klinicznym II fazy (NCT03385226) w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie przez 24 miesiące w MF IIB–IV/SS, spośród pacjentów z progresją, którzy nie odpowiedzieli na minimum 1 terapię, ORR osiągnięto u 38% (u 9 z 24 pacjentów – zarówno MF, jak i SS) z długotrwałą odpowiedzią. Nawroty obserwowano u pacjentów, którzy przegrali terapię (co oznacza konieczność terapii podtrzymującej). Pembrolizumab według zaleceń NCCN 2023 jest opcją dodatkową w leczeniu MF stadium IIB, III, MF-LCT oraz w przypadkach

nawrotów i opornych MF na wiele wcześniejszych terapii. W badaniu I fazy z niwolumabem osiągnięto ORR równe 15% (tylko PR), mediana PFS wynosiła 10 tygodni. W toku jest badanie I fazy z zastosowaniem duwelizybu z niwolumabem (NCT04652960). Dalszych badań wymaga zastosowanie ibrutynibu (faza I, NCT02309580), RP6530 (faza I, NCT02567656) oraz resimune (anty-CD3; faza II, NCT00611208), jednak wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań okołoprzeszczepowych i zgonu. Wykorzystanie allo-SCT ze zredukowaną intensywnością mieloablacji cechuje się niższą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy [1, 12–17, 22].

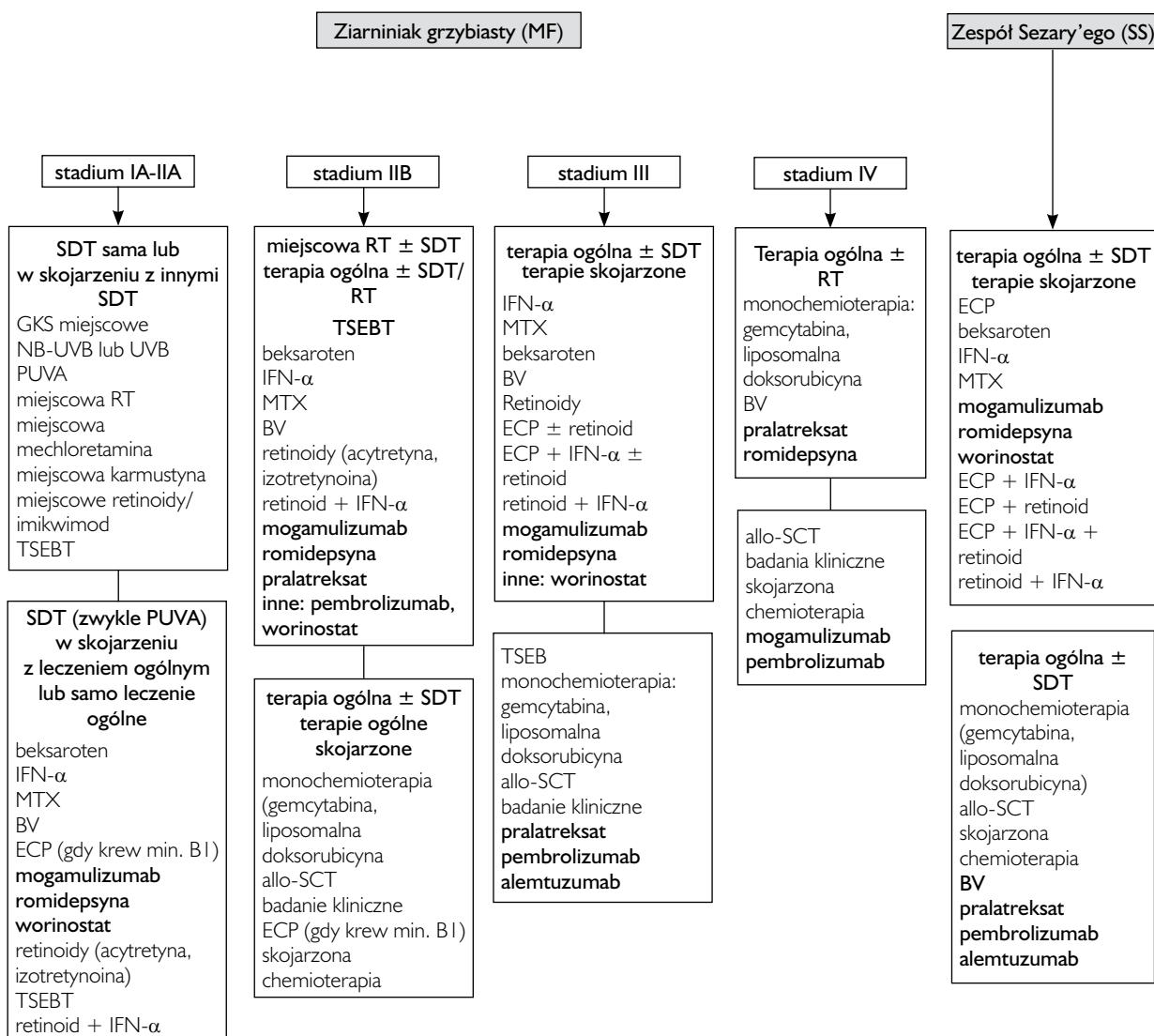
Ze względu na głębokość nacieku odmiana FMF we wczesnych stadiach może słabiej odpowiadać na leczenie ograniczone do skóry, np. mechloretaminą i fototerapią. Jeśli choroba jest ograniczona (zmiany pojedyncze, rumieniowe), rokowanie jest dobre i można stosować leczenie podobnie jak w postaci bez folikulotropizmu. W przypadku licznych zmian fototerapia powinna być stosowana tylko w połączeniu z PEG-IFN- $\alpha$ , retinoidami (*off-label*) lub reksynoidami. Rekomendowaną metodą leczenia jest TSEB, a w przypadku pojedynczych guzów radioterapia na obszar przetrwałych zmian. Terapią z wyboru w siatkowicy pagetoidalnej są miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, mechloretamina, ewentualnie fototerapia. Odmiana MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z ziarniniakowym naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą leczenia jest radioterapia. Zgodnie z zaleceniami NCCN w przypadku MF-LCT terapia ogólna (BV, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, pralatreksat, romidepsyna oraz pembrolizumab) wraz z terapią miejscową stanowią leczenie wstępne w przypadku uogólnionych zmian skórnych oraz zmian pozaskórnych. Pacjenci z ograniczonymi zmianami MF-LCT (ograniczone do jednej lub kilku zmian T3 lub stadium naciekowe IA–IIA) mogą być poddani TSEB wraz z jednoczesnym leczeniem współistniejącej choroby w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.

W przypadku SS leczeniem z wyboru jest terapia ogólna. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i światowymi leczeniem pierwszego wyboru powinna być fotoforeza pozaustrojowa (*extracorporeal photophoresis* – ECP) połączona z INF- $\alpha$  lub beksarotemem, PUVA w połączeniu z INF. ECP w połączeniu z beksarotemem lub PEG-IFN- $\alpha$  pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 30–80% chorych, w tym CR u 14–25% pacjentów. Należy wspomnieć, że ECP poza SS rekomendowana jest również do leczenia w stadium erytrodermicznym MF bez zajęcia i z zajęciem krwi obwodowej (IV B), jak również w wy-

branych przypadkach wczesnych stadiów MF, gdy zajęta jest krew obwodowa B1. W SS można stosować również niskie dawki MTX 15–25 mg tygodniowo. Chorym z progresją zaleca się gemcytabinę lub doksorubicynę liposomalną. Nie istnieją badania kliniczne oceniające wartość tych metod, dlatego rekomendacje mają siłę IVB. Alemtuzumab ma siłę rekomendacji IIA według NCCN [24]. U młodych chorych warto rozważyć allo-SCT, ponieważ rokowanie u pacjentów z SS jest niepomyślne, z medianą przeżycia wynoszącą 2–4 lata. Chorzy umierają głównie z powodu infekcji. Stwierdzono długotrwałe remisje u pacjentów z SS leczonych pembrolizumabem (badanie kliniczne II fazy NCT03385226) opornych na leczenie lub z postępującą progresją po nieskutecznej przynajmniej pierwszej linii leczenia (u 2 spośród 15 pacjentów uzyskano CR, u 2 – PR). W badaniu

klinicznym fazy Ib z niwolumabem wykazano ORR 15% (u wszystkich PR) i 59% SD (*stable disease*, stabilizacja choroby). Mediana PFS wyniosła 10 tygodni. W badaniu klinicznym I fazy z anty-KIR3DL2/CD158 15 spośród 35 pacjentów uzyskało odpowiedź. Badanie II fazy (TELOMAK NCT03902184) jest w toku [1, 13–18, 28, 29].

Należy podkreślić, że wiele ze wspomnianych metod terapeutycznych wskazanych w rekomendacjach europejskich i światowych (NCCN oraz ESMO) jest niedostępnych w Polsce z uwagi na ograniczenia w refundacji (ryc. 10). W tabeli 9 podsumowano rekomendacje terapeutyczne oparte na polskich warunkach refundacyjnych. Przebieg kliniczny klasycznej postaci MF jest zwykle przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. W MF stadium IA wystarczająca jest kliniczna ocena efektów leczenia,



Rycina 10. Rekomendacje dotyczące leczenia MF/SS zgodnie z wytycznymi ESMO 2018 i NCCN 2023

BV – brentuksymab wedotin, ECP – fotofereza pozaustrojowa, IFN- $\alpha$  – interferon  $\alpha$ , MTX – metotreksat, TSEBT – napromienianie elektronami całego ciała, **pogrubione** nazwy leków – brak refundacji w Polsce.

**Tabela 9.** Zalecenia dotyczące leczenia MF, MF-LCT, SS na podstawie polskich warunków refundacyjnych. Opracowano na podstawie ESMO 2018 i NCCN 2023

Terapia ukierunkowana na skórę (SDT)	
zmiany skórne ograniczone lub zlokalizowane	zmiany skórne uogólnione
radioterapia na obszar zmian skórnych 20–24 Gy fototerapia: • UVB lub wąskopasmowe UVB (NB-UVB) miejscowe glikokortykosteroidy miejscowy imikwimod ( <i>off-label</i> ) miejscowa mechlorektamina (RDTL) miejscowe retinoidy ( <i>off-label</i> ) miejscowa karmustyna (kategoria IIB) <b>użyteczne w niektórych przypadkach:</b> miejscowe inhibitory kalcyneuryny (pimekrolimus)	Fototerapia: • UVB lub NB-UVB • PUVA, UVA1 miejscowe glikokortykosteroidy miejscowa mechlorektamina (RDTL) napromienianie elektronami całego ciała (TSEBT, <i>total skin electron beam therapy</i> ) (12–36 Gy)
Schematy leczenia według stadium zaawansowania	
MF stadium IA–IIA	
<b>I linia:</b> terapia ukierunkowana na skórę (SDT) sama lub połączona z innymi SDT:	<b>II linia:</b> SDT (najczęściej PUVA) + terapia ogólna:
glikokortykosteroidy miejscowe o najwyższej sile działania NB-UVB (gdy zmiany rumieniowe) PUVA (jesli zmiany uogólnione lub naciekowe) miejscowa mechlorektamina (w ramach RDTL) miejscowy imikwimod ( <i>off-label</i> ) miejscowe retinoidy ( <i>off-label</i> ) miejscowa RT TSEBT (gdy zmiany uogólnione)	beksaroten (zgodnie z programem lekowym) retinoidy: acytretyna, izotretynoina INF- $\alpha$ metotreksat brentuksymab wedotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym) TSEBT badanie kliniczne <b>użyteczne w niektórych przypadkach:</b> ECP (nie jest powszechnie dostępna; zarezerwowana dla IA/IB/IIA z zajęciem krwi obwodowej B1)
MF stadium IIB	
<b>I linia:</b> miejscowa RT sama $\pm$ inne SDT (najczęściej PUVA) terapia ogólna $\pm$ SDT terapia ogólna $\pm$ RT TSEB (gdy zmiany uogólnione)	<b>II linia:</b> terapia ogólna $\pm$ SDT lub terapie skojarzone
miejscowa RT sama $\pm$ SDT <b>retinoidy (acytretyna, izotretynoina)</b> IFN- $\alpha$ metotreksat beksaroten (zgodnie z programem lekowym) brentuksymab wedotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym) retinoid + INF- $\alpha$	monochemioterapia: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych) – w uzasadnionych przypadkach, np. oporność na wcześniejsze terapie badanie kliniczne skojarzona chemioterapia <b>użyteczne w niektórych przypadkach:</b> ECP (aktualnie nie jest powszechnie dostępna; wskazana w przypadku B1 lub B2)
MF stadium III	
<b>I linia:</b> terapia ogólna + SDT (najczęściej PUVA)	<b>II linia:</b>
retinoidy: acytretyna, izotretynoina IFN- $\alpha$ metotreksat beksaroten (zgodnie z programem lekowym) $\pm$ SDT brentuksymab wedotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym) ECP (aktualnie nie jest powszechnie dostępna) terapie skojarzone: – ECP + IFN- $\alpha$ lub retinoid – ECP + IFN- $\alpha$ + retinoid – retinoid + IFN- $\alpha$	TSEBT monochemioterapia: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych) – w uzasadnionych przypadkach, np. oporność na wcześniejsze terapie badanie kliniczne
MF stadium IV (z wyłączeniem SS)	
<b>I linia:</b> terapia ogólna $\pm$ RT (w celu kontroli stanu miejscowego) monochemioterapia: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna brentuksymab wedotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym)	<b>II linia:</b> skojarzona chemioterapia (zgodnie ze schematem dla PTCL-NOS wg NCCN) allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych) – w uzasadnionych przypadkach, np. oporność na wcześniejsze terapie badanie kliniczne



Tabela 9. Cd.

Schemat leczenia według stadium zaawansowania	
SS (IVA1 lub IVA2)	
<p><b>I linia:</b> terapia ogólna + SDT                      beksaroten (zgodnie z programem lekowym)                      ECP (aktualnie nie jest powszechnie dostępna)                      IFN-<math>\alpha</math>                      metotreksat                      terapie skojarzone:                      – ECP + IFN-<math>\alpha</math> lub retinoid                      – ECP + IFN-<math>\alpha</math> + retinoid                      – retinoid + IFN-<math>\alpha</math></p>	<p><b>II linia:</b> terapia ogólna + SDT                      monochemioterapia: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna                      allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych) –                      w uzasadnionych przypadkach, np. oporność na wcześniejsze                      terapie                      badanie kliniczne                      skojarzona chemioterapia</p>
MF-LCT	
<p>TSEBT lub terapia ogólna + SDT                      brentuksymab wedotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym)                      gemcytabina                      liposomalna doksorubicyna                      skojarzona chemioterapia (zgodnie ze schematem dla PTCL-NOS wg NCCN)                      allo-SCT (allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych) – w uzasadnionych przypadkach, np. oporność na wcześniejsze terapie</p>	

natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych, gdy zmiany ustępują z pozostawieniem przebarwień, należy rozważyć weryfikację histopatologiczną w celu oceny stopnia ustępowania zmian [1, 3, 12–17].

#### Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne komórek T CD30+ (*primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders* – PCTLD)

PCTLD CD30+ reprezentują spektrum obejmujące pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (*cutaneous anaplastic large cell lymphoma* – PC-ALCL), *lymphomatoid papulosis* (LyP) i przypadki „graniczne” z nakładającymi się cechami klinicznymi i histopatologicznymi. Korelacja obrazu klinicznego z cechami histopatologicznymi jest kluczowa do ustalenia rozpoznania PCTLD. Nie można postawić diagnozy na podstawie tylko obrazu histopatologicznego.

#### *Lymphomatoid papulosis* (LyP)

LyP jest przewlekłą, nawracającą chorobą, w której na skórze pojawiają się grudki z niewielkim złuszczeniem oraz z rozpadem i tworzeniem powierzchniowych owrzodzeń (ryc. 11). Grudki mogą samoistnie zanikać w czasie 3–12 tygodni. Choroba ta występuje głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku chorych wynosi 45 lat. LyP ma bardzo dobre rokowanie (5-letnie przeżycie 100%), mimo braku możliwości wyleczenia choroby. U 20–40% chorych współistnieją inne nowotwory układu chłonnego, najczęściej o typie chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (*anaplastic large cell lymphoma* – CALCL), MF, chłoniaka Hodgkina (HL) lub chłoniaka nie-Hodgkina (NHL). Z tego względu chorzy na LyP powinni być regularnie monitorowani. Nie ma ustalonej częstości wykonywania badań obra-

zowych i badań krwi. Decyduje stan pacjenta i ewentualne objawy subiektywne [1, 12–18, 23, 24, 30].

Obraz histopatologiczny jest heterogenny z obecnością 6 podtypów LyP zgodnie z klasyfikacją WHO-EORTC z 2018 roku (tab. 10). Fenotyp jest podobny do występującego w cALCL, a w podtypie D, E i z re-aranżacją DUSP22 występuje ekspresja CD8+. Poszczególne typy histologiczne LyP mogą naśladować chłoniaki o znacznie bardziej agresywnym przebiegu, przy czym w tych przypadkach istotna dla posta-



Rycina 11. Grudki z rozpadem i tworzeniem powierzchniowych owrzodzeń w *lymphomatoid papulosis*

Tabela 10. Typy histopatologiczne LyP i diagnostyka różnicowa ze względu na obraz histopatologiczny

Typy histologiczne LyP	Diagnostyka różnicowa
<b>A</b> (najczęstszy, > 80%) rozproszone lub drobne nacieki z dużych atypowych limfocytów CD30+, z obecnością nacieku zapalnego z neutrofilów, eozynofiliów, histiocytów i małych limfocytów dominujący immunofenotyp: CD4+, CD8-	pc-ALCL MF stadium guzowate chłoniak Hodgkina
<b>B</b> (< 5%) epidermotropizm z naciekiem z małych i średnich atypowych limfocytów dominujący immunofenotyp: CD4+, CD8-	MF stadium naciekowe
<b>C</b> (10%) gęsty monomorficzny naciek z dużych atypowych limfocytów CD30+, stosunkowo niewielka liczba komórek zapalnych dominujący immunofenotyp: CD4+, CD8-	pc-ALCL MF z transformacją wielkokomórkową CD30+ białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych
<b>D</b> (< 5%) wyraźny epidermotropizm atypowych limfocytów z hiperchromatycznymi jądrami i skąpą cytoplazmą oraz ekspresją CD8+, CD30+ dominujący immunofenotyp: CD4-, CD8+	pierwotny skórnym agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+ siatkowica pagetoidalna
<b>E</b> (< 5%) angioinwazyjne i angiodestrukcyjne nacieki atypowych małej i średniej wielkości limfocytów CD30+; obecna martwica, krwotok, owrzodzenie dominujący immunofenotyp: CD4-, CD8+	pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego pierwotny skórnym chłoniak z komórek T $\gamma/\delta$
<b>Z rearanżacją DUSP22-IRF4</b> (< 5%) dominujący immunofenotyp: CD4-, CD8+ lub CD4-, CD8-	MF z transformacją wielkokomórkową CD30+

wienia diagnozy jest korelacja obrazu kliniczno-patologicznego. Stopień zaawansowania LyP definiuje klasyfikacja przedstawiona w tabeli 4. W typowych przypadkach badania obrazowe nie są wykonywane w celu ustalenia stopnia zaawansowania TNM (gdyż choroba nie zajmuje narządów wewnętrznych), tylko do wykluczenia współistniejących rozrostów limfoproliferacyjnych.

#### Pierwotny skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (*primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma – PC-ALCL*)

Pierwotny skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek dotyczy głównie dorosłych mężczyzn. Manifestuje się pojedynczymi (80%) lub



Rycina 12. Pojedynczy guz w przebiegu pierwotnie skórnego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

mnogimi (20%) guzami o średnicy 1–10 cm (klasyfikacja TNM – tab. 4) (ryc. 12). Pojedyncze guzy ulegają samoistnej involucji w 1/3 przypadków; po uzyskaniu remisji nie ma konieczności dalszego leczenia. U około 10% chorych może dochodzić do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych. Należy wówczas wykluczyć możliwość wtórnego zajęcia skóry przez układową postać ALCL, HL lub MF CD30+.

Korelacja obrazu klinicznego z histopatologicznym jest niezbędna do ustalenia rozpoznania PC-ALCL. W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję CD2, CD3 i/lub CD5. W CALCL 75% komórek nacieku wykazuje ekspresję antygenu CD30+. Komórki nowotworowe cechuje ekspresja CLA, przy braku EMA (*epithelial membrane antigen*) i ALK. Zmiany genetyczne obejmują rearanżację TCR, typowo brak rearanżacji ALK oraz rearanżację DUSP22-IRF4 w *locus* 6p25.3 w 25% przypadków. Rokowanie w PC-ALCL jest dobre: 5-letnie przeżycie w stadium T1 i T2 wynosi 93%, w stadium T3 77%. Gorzej rokują pacjenci z rozległymi zmianami na kończynach dolnych (*extensive limb disease – ELD*).

#### Leczenie pierwotnie skórnym chorób limfoproliferacyjnych komórek T CD30+

LyP z uwagi na łagodny, nawrotowy przebieg nie wymaga leczenia. Terapia zwykle nie ma wpływu na rokowanie – tylko niweluje występujące objawy. Zgodnie z rekomendacjami NCCN, oprócz postawy wyczekującej, w przypadku ograniczonych zmian, ale z towarzyszącymi objawami, można stosować miej-

scowe glikokortykosteroidy lub fototerapię, chętniej NB-UVB niż PUVA. Jeśli zmiany skórne są nasilone lub zlokalizowane w miejscach ekspozycyjnych na promieniowanie UV (dłonie, twarz), poprawę kliniczną uzyskuje się po MTX (10–35 mg 1 raz tygodniowo) z suplementacją kwasem foliowym 5 mg raz w tygodniu, dzień po MTX. Inne metody leczenia to: PUVA, re-PUVA (PUVA w skojarzeniu z retinoidami lub reksynoidami), PUVA w połączeniu z PEG-IFN- $\alpha$ . Oporne, pojedyncze zmiany, najczęściej o średnicy > 2 cm można usunąć chirurgicznie lub poddać radioterapii. W rozrostach CD 30+ nieodpowiadających na leczenie miejscowe lub MTX można stosować BV, ale nie znajduje się on dotychczas w rekomendacjach ESMO z 2018 roku, a jedynie w NCCN, podobnie w Polsce nie jest uwzględniony w programie lekowym B66.

Wybór terapii PC-ALCL zależy od obrazu klinicznego. W przypadku pojedynczego guza zaleca się chirurgicznie usunięcie lub radioterapię dawką 24–50 Gy, najczęściej 24–30 Gy (frakcja 2 Gy) z 2–3-centymetrowym marginesem skóry niezmięnionej wokół guza. Całkowite remisje osiąga się w 95% przypadków. Można rozważyć również MTX w dawce do 30 mg tygodniowo, PEG-IFN- $\alpha$  lub beksaroten (program lekowy w Polsce nie przewiduje tego wskazania). Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. W przypadku braku odpowiedzi lub nawrotu po 1 terapii ogólnej należy rozważyć BV w dawce 1,8 mg/kg m.c. *i.v.* co 3 tygodnie (dawkę należy modyfikować zgodnie z ChPL, np. w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby). W rekomendacjach NCCN z 2023 roku BV jest metodą preferowaną w przypadku wieloogniskowych zmian. Inne zalecane schematy to: MTX, retinoidy, pralatreksat, PEG-IFN- $\alpha$  w skojarzeniu lub bez terapii ukierunkowanej na skórę

(*skin directed therapy* – SDT). W PC-ALCL z zajęciem węzłów chłonnych, po wykluczeniu systemowego ALCL, rekomendowany jest BV z miejscową radioterapią (RT) oraz inne schematy BV z polichemioterapią (CHP – cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), MTX  $\pm$  miejscowa RT, pralatreksat  $\pm$  miejscowa RT, CHOP lub CHOEP  $\pm$  miejscowa RT w wybranych przypadkach. Polichemioterapia stanowi wybór ostateczny w przypadku zajęcia narządów wewnętrznych, braku odpowiedzi na wcześniejsze metody terapii [1, 12–16, 18, 22, 30]. Podsumowanie rekomendacji terapeutycznych w PCTLD przedstawiono w tabeli 11.

### Chłoniak pierwotny skóry T-komórkowy typu zapalenia tkanki podskórnej (*subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma* – SPTCL)

SPTCL jest rzadkim nowotworem dorosłych i dzieci, występującym z taką samą częstością u obu płci. Charakteryzuje się pojedynczymi lub mnogimi guzami i/lub naciekami typu zapalenia tkanki podskórnej w obrębie kończyn i tułowia. Zmianom często towarzyszą: podwyższona temperatura, uczucie zmęczenia, utrata masy ciała, cytopenia we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia enzymów wątrobowych. SPTCL może być powikłany zespołem hemofagocytarnym (*hemophagocytic syndrome* – HPS). Współwystępowanie HPS pogarsza rokowanie, 5 lat przeżywa 91% chorych bez HPS i 46% z HPS.

W badaniu histopatologicznym dominuje nacieki z komórek chłoniakowych o immunofenotypie ab CD3+, CD4-, CD5-, CD7+, CD8+, CD56-, CGP+, w którym nacieki zajmują wyłącznie tkankę podskórną, bez zmian w skórze właściwej i naskórku.

W leczeniu zalecane są glikokortykosteroidy systemowe (prednizon 30–50 mg/dobę), w przypadkach opornych: w skojarzeniu z małymi dawkami MTX lub beksarotenenem albo cyklosporyną, choć ta metoda jest

Tabela 11. Leczenie PCTLD na podstawie polskich warunków refundacyjnych na podstawie zaleceń ESMO 2018 i NCCN 2023

LyP	
<b>I linia:</b> postawa wyczekująca – preferowana miejscowe glikokortykosteroidy	<b>II linia:</b> MTX fototerapia (NB-UVB, PUVA) w rozsiałym LyP: retinoidy ogólne (ograniczone dane) miejscowa mechloretamina
PC-ALCL	
Pojedyncze lub skupione guzki: miejscowa radioterapia wycięcie chirurgiczne	
Wieloogniskowe zmiany:	
<b>I linia</b> MTX RT	<b>II linia</b> brentuksymab w edotin (gdy CD30+; zgodnie z programem lekowym) inne schematy $\pm$ SDT: retinoidy (ograniczone dane) IFN- $\alpha$ obserwacja, gdy asymptomatyczne

dyskusyjna ze względu na znany prolimfoproliferacyjny charakter leku (zdolność cyklosporyny do wyindukowania lub progresji procesów limfoproliferacyjnych). W przypadku HPS konieczne może być zastosowanie strategii leczenia jak w agresywnych chłoniakach z dojrziałych komórek T: chemioterapii (CHOP) i/lub RT (do 40 Gy). W przypadkach z HPS opornych na CHOP znajdują zastosowanie: kladrybina, DHAP, ESHAP, FLAG, mini-BEAM oraz allo-HSCT [1, 13–18, 22].

### Ultrazadkie chłoniaki skóry z komórek T

Z powodu braku badań klinicznych i prac z udziałem dużych grup pacjentów zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne, niebędące rekomendacjami obejmują postępowanie w zależności od oceny przebiegu klinicznego i podtypu chłoniaka. Chłoniaki o dobrym rokowaniu są leczone najczęściej miejscowo, chirurgicznie, ewentualnie z użyciem RT. Choroby o agresywnym przebiegu są leczone systemowo w sposób podobny do terapii innych chłoniaków T-komórkowych.

### Pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna z małych i średnich komórek T CD4+ (*primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder – PCSMP-TLPD*)

To chłoniak o łagodnym przebiegu. Klinicznie objawia się pojedynczymi naciekami lub guzkami, zwykle na skórze twarzy lub szyi i górnej części tułowia. Diagnozę można postawić tylko przy braku (także w wywiadzie) obecności zmian typowych dla MF. Charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem – 5-letnie przeżycie wynosi 100%.

W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się gęsty, rozlany nacieki złożony z małych i średnich limfocytów T o fenotypie CD3+, CD4+, CD8–, CD30–, przy znaczącym udziale limfocytów B i histiocytoz. Pleomorficzne, duże limfocyty T stanowią mniej niż 30% komórek. Nacieki nowotworowe wnika do głębszych warstw skóry właściwej i tkanki podskórnej, czasem ogniskowo występuje epidermotropizm. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych (choroba nie zajmuje narządów wewnętrznych).

Terapia obejmuje wycięcie chirurgiczne, radioterapię miejscową lub doogniskowo podawane glikokortykosteroidy [13–15, 18, 31]. Zmiany czasem ulegają samoistnej regresji po biopsji i nie wymagają leczenia.

### Pierwotny skórny agresywny chłoniak epidermotropowy z cytotoksycznych komórek T CD8+ (*primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma – AECTCL*)

AECTCL klinicznie manifestuje się występowaniem na skórze ograniczonych lub rozsianych guzków, guzów, często z centralną martwicą. Nacieki chłoniakowe stwierdza się również w płucach,

jądrach, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), na śluzówce jamy ustnej, ale węzły chłonne są zwykle niepowiększone. Mediana przeżycia wynosi 32 miesiące [13–15, 17, 25, 32, 33]. Rokowanie jest niekorzystne, a 5-letnie przeżycie wynosi 31–32% [32, 33].

Nacieki nowotworowe w badaniu histopatologicznym charakteryzuje się obecnością epidermotropowych limfocytów T o fenotypie CD3+, CD8+, bF1+, granzym B+, perforyna+, TIA-1+, CD45RA+, CD45RO–, CD2–, CD4–, CD5–, CD7+/- . Chłoniaka AECTCL należy różnicować z łagodnie przebiegającym pierwotnym skórnym chłoniakiem z komórek T CD8+ okolic dystalnych (zmiany guzowate w obrębie ucha, nosa), który charakteryzuje się podobną histopatologią i fenotypem. Przebieg kliniczny AECTCL jest agresywny (konieczna ocena TNM).

Większość ośrodków przyjmuje strategię leczenia opartą na wielolekowej chemioterapii w połączeniu z radioterapią. U młodych chorych i pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-SCT (rekomendacja IVB).

### Pierwotny skórny chłoniak z komórek T gamma/delta (*primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma – PCGD-TCL*)

PCGD-TCL klinicznie charakteryzuje się rozsianymi (głównie na kończynach) naciekami i/lub grudkami oraz guzkami z tworzeniem owrzodzeń na powierzchni. Często (w 50% przypadków) obserwuje się zajęcie błon śluzowych i innych lokalizacji pozawęzłowych, ale rzadko zajęte są węzły chłonne, śledziona lub szpik kostny. Przebieg kliniczny jest bardzo agresywny. Zalecane stopniowanie: Ann Arbor. Rokowanie jest niekorzystne, 5-letnie przeżycie wynosi 11% [32, 33], a mediana przeżycia 15 miesięcy [13–16, 18, 32, 33].

W badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się nacieki z komórek T o fenotypie: CD2+ CD3+, CD5+, CD7+/-, CD56+, bF1–, gamma/delta+ oraz CD4– i CD8–, które mogą występować w naskórku, skórze właściwej lub tkance podskórnej.

Optymalna terapia nie jest znana. Większość ośrodków przyjmuje strategię opartą na wielolekowej chemioterapii w połączeniu z radioterapią pojedynczych zmian (24–30 Gy). W badaniach klinicznych w leczeniu wymieniane są ruksolitynib, cerdulatynib, dufwelizyb (NCT02974647, NCT01994382, NCT02783625). U młodych chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć allo-SCT (rekomendacja IVB).

### Pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego (*extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type – ENKTCL*)

ENKTCL jest rzadkim chłoniakiem o agresywnym przebiegu, wiązanym z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV). Charakteryzuje się mnogimi naciekami lub guzami na skórze tułowia i kończyn lub pojedyn-

czym guzem w jamie nosowo-gardłowej z tendencją do niszczenia otaczających tkanek (ryc. 13). Skóra jest drugą pod względem częstości występowania pozawęzłową lokalizacją ENKTCL. W badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki z komórek NK/T w skórze właściwej i tkance podskórnej, niekiedy z epidermotropizmem. Pięcioletnie przeżycie ogólne wynosi od 38% do 55% [32, 33]. Zmiany ograniczone wyłącznie do skóry mają lepsze rokowanie, mediana przeżycia wynosi 27 miesięcy, w przypadku zmian pozaskórnych – 5 miesięcy [32, 33].

Leczeniem z wyboru w przypadku choroby ograniczonej (I-II wg skali Ann Arbor) jest terapia sekwencyjna polegająca na chemioterapii, a następnie na radioterapii konsolidacyjnej lub jednoczesna chemioterapia i radioterapia. W przypadkach zaawansowanego ENKTCL (III-IV wg skali Ann Arbor) oraz w okresie nawrotów stosuje się chemioterapię obejmującą schematy terapeutyczne zawierające L-asparaginazę, etopozyd [33].

#### Pierwotny skórny chłoniak z komórek T CD8+, akralny (acral CD8+ TCL)

Chłoniak ten przebiega łagodnie, zajmując stopy, dłonie, małżowiny uszne lub nos. Klinicznie objawia się wystąpieniem wolno rosnącej grudki lub guzka w jednej lokalizacji.

Histopatologicznie stwierdza się rozlany monomorficzny naciek z małych i średniej wielkości limfocytów T w skórze, rzadziej w tkance podskórnej, o immunofenotypie CD3+ CD8+  $\beta$ F1+ CD4- CD30- CD56- CD20-. Rearanżacja TCR najczęściej wykazuje monoklonalność. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych (choroba nie zajmuje narządów wewnętrznych).

Terapia obejmuje miejscowe lub stosowane w iniekcjach doogniskowych glikokortykosteroidy, usunięcie chirurgiczne i radioterapię [16, 31–33]. Pięcioletnie przeżycie wynosi 100% [32, 33].

### PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRY

#### B-KOMÓRKOWE (PRIMARY CUTANEOUS B-CELL LYMPHOMA – PCBCL)

W grupie CBCL w klasyfikacji WHO-EORTC z 2005 roku wyróżniono trzy główne typy: pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej (*primary cutaneous marginal zone lymphoma* – PCMZL), pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (*primary cutaneous follicle center lymphoma* – PCFCL) i pierwotny chłoniak skórny z dużych komórek B, typu kończynowego (*primary cutaneous diffuse large cell B cell lymphoma, leg type* – PCDLBCL, LT). W klasyfikacji WHO z 2008 roku oraz w modyfikacji z 2016 roku postaci PCFCL i PCDLBCL, LT zostały uwzględnione jako oddzielne jednostki. Chłoniak PCMZL został natomiast zaliczony



Rycina 13. Nacieki i owrzodzenia w jamie nosowo-gardłowej z niszczeniem otaczających tkanek w pozawęzłowym chłoniaku z komórek NK/T typu nosowego

do grupy pozawęzłowych chłoniaków strefy brzeżnej tkanki limfoidalnej związanej z błoną śluzową (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT), pomimo różnic w obrazie histologicznym, profilu genetycznym i przebiegu klinicznym. Typ ostatni, wrzód śluzówkowo-skórny z dodatnim wynikiem EBV został wyodrębniony jako nowa tymczasowa jednostka w nowelizacji klasyfikacji WHO z 2017 roku i w zaktualizowanej klasyfikacji WHO-EORTC 2018 [34]. Charakterystykę trzech najczęstszych CBCL podsumowano w tabeli 12.

#### Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej (primary cutaneous marginal zone lymphoma – PCMZL)

Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (PCMZL) jest chłoniakiem o powolnym przebiegu. Powszechnie występuje w błonie śluzowej i określany jest jako chłoniak MALT (tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową) [1].

PCMZL stanowi około 7% wszystkich pierwotnie skórnych chłoniaków z komórek B i pod względem częstości jest drugim po PCFCL rodzajem PCBCL. Zwykle pojawia się u osób w średnim wieku (mediana 3.–6. dekada życia), przeważnie u mężczyzn.

Choroba cechuje się wysiewem grudek, tarczki lub guzków barwy czerwonej lub fioletowej na skórze tułowia i ramion, rzadziej kończynach dolnych (ryc. 15 A, patrz w „Diagnostyka dermoskopowa”). Wysiewy są zwykle wielogniskowe rzadziej w postaci pojedynczej zmiany. U niewielkiej liczby pacjentów można zaobserwować zmiany uogólnione. Charakterystyczną cechą w przebiegu choroby są nawroty wysiewu zmian skórnych, szczególnie u pacjentów z postaciami wielogniskowymi. Rzadko obserwuje się rozsiew do okolic pozaskórnych.

PCMZL ma bardzo powolny przebieg kliniczny i doskonałe rokowanie z 5-letnim okresem przeżycia, w zależności od typu, zbliżonym do 100%. W niektórych przypadkach obserwuje się spontaniczne ustąpienie zmian skórnych z rozwojem wtórnej anetodermy spowodowanej utratą włókien elastynowych w okolicy nacieku guza. Związek zakażenia *Borrelia*

Tabela 12. Różnicowanie najczęstszych CBCL

Parametr	Pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej (PCMZL, <i>primary cutaneous marginal zone lymphoma</i> )	Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania, (PCFCL, <i>primary cutaneous follicle center lymphoma</i> )	Pierwotny skórny chłoniak z dużych komórek B typu kończynowego, (PCLBCL, <i>leg type, primary cutaneous diffuse large cell B cell lymphoma, leg type</i> )
objawy	średni wiek: ok. 55 lat pojedyncze lub mnogie grudki albo guzki zlokalizowane najczęściej na kończynach; opisywano związek z infekcją <i>Borrelia burgdorferi</i>	średni wiek: 50 lat kobiety i mężczyźni z tą samą częstością pojedyncze lub skupione mnogie guzy najczęściej na głowie lub tułowiu	średni wiek: 76 lat częściej kobiety pojedyncze lub skupione mnogie guzy najczęściej na kończynach dolnych, rzadziej w innej lokalizacji
obraz histopatologiczny	naciek skóry bez zajęcia naskórka z małych limfocytów B, w tym komórek typu centrocytów, komórek limfoplazmocytoïdnych i plazmocytów	naciek grudkowy i/lub rozlany głównie z centrocytów i centroblastów	rozlany naciek z centroblastów i immunoblastów
fenotyp	CD79a+, Bcl-2+, CD5-, Bcl-6-, CD10-, MUM-1- możliwa translokacja IgH/MALT-1	CD20+, CD79a+, Bcl-6+, Bcl-2-, MUM-1-, CD5-, CD10-, FOXP1-(±)	CD20+, CD79a+, Bcl-6+/-, CD10-, CD5-, Bcl-2+, MUM-1+, FOXP1+ delecja CDKN2A, translokacja IgH/MYC, amplifikacja bcl2 i MALT1, mutacja MUD88
określenie stopnia zaawansowania	morfologia krwi z rozmazem, LDH, elektroforeza białek w surowicy, TK od szyi po miednicę, USG węzłów chłonnych	morfologia krwi z rozmazem, LDH, elektroforeza białek w surowicy, TK od szyi po miednicę, USG węzłów chłonnych, biopsja szpiku	morfologia krwi z rozmazem, LDH, elektroforeza białek w surowicy, TK od szyi po miednicę, USG węzłów chłonnych, biopsja szpiku, esofagogastroduodenoskopia
rokowanie	częste nawroty bez pogorszenia, rokowanie, 5-letnie przeżycie > 95%	częste nawroty bez pogorszenia, rokowanie, 5-letnie przeżycie > 95%, ale w przypadku zajęcia kończyn dolnych: 40%, gdy zajęte narządy wewnętrzne: 5-10%	5-letnie przeżycie 60%; negatywne czynniki prognostyczne: liczne zmiany, mutacja MYD88, translokacja IgH/MYC

*burgdorferi* z rozwojem tego chłoniaka wykazano u części chorych w krajach europejskich [1, 35].

W badaniu histopatologicznym PCMZL wykazują nacieki guzkowe lub rozlane z oszczędzeniem naskórka. Nacieki składają się z małych limfocytów, komórek strefy brzeżnej B (komórki podobne do centrocytów), komórek limfoplazmocytoïdalnych i komórek plazmatycznych, zmieszanych z niewielką liczbą komórek centroblastopodobnych lub immunoblastopodobnych oraz wielu reaktywnych komórek T. Często obserwuje się reaktywne ośrodki rozmnażania, które mogą być otoczone populacją małych lub średnich komórek.

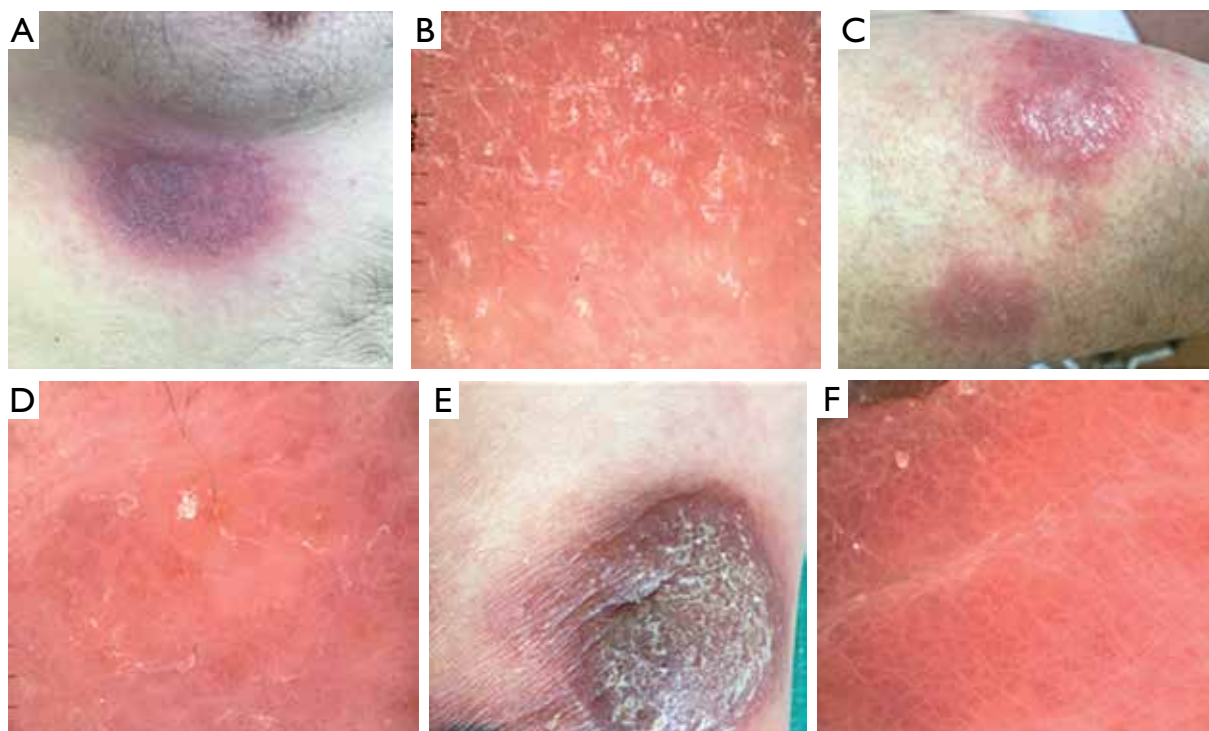
W ocenie immunofenotypu komórki B strefy brzeżnej wykazują ekspresję antygenów CD20, CD79a i bcl-2, ale są negatywne pod względem CD5, CD10 i bcl-6. W komórkach plazmatycznych stwierdza się obecność markerów CD138 i CD79a oraz monotypową ekspresję łańcucha lekkiego immunoglobuliny cytoplazmatycznej na skrawkach parafinowych.

### Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (*primary cutaneous follicle center lymphoma* – PCFCL)

PCFCL jest definiowany jako nowotworowa proliferacja komórek centrów rozrodczych ograniczona do

skóry. W obrazie klinicznym u pacjentów na skórze wysiewają się pojedyncze lub zgrupowane grudki, tarczki lub guzy w kolorze różowym zwykle otoczone czerwoną obwódką (ryc. 15 C, patrz w „Diagnostyka dermoskopowa”). W rzadszych przypadkach na powierzchni zmian obserwuje się rozpad i tworzenie owrzodzeń. Zmiany najczęściej lokalizują się na skórze głowy, zwłaszcza czoła, tułowiu i na plecach. Choroba zwykle nie powoduje żadnych objawów klinicznych. Stężenie LDH w surowicy jest zazwyczaj prawidłowe. Rokowanie jest korzystne. Nawroty obserwuje się wprawdzie u około 50% pacjentów, ale rozsiew do węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych jest rzadki.

W badaniu histopatologicznym w PCFCL widoczne są nacieki guzkowe lub rozproszone na całej szerokości skóry właściwej, często sięgające do podskórnej tkanki tłuszczowej. Naskórek jest zwykle wolny od zmian. Tylko w nielicznych przypadkach (25%) obserwowano wyraźny obraz grudkowy z tworzeniem się nowotworowych ośrodków rozmnażania. Częściej stwierdza się tylko pewne elementy układu grudkowego. U osób z wzorem grudkowym grudki nowotworowe mają typowe cechy morfologiczne złośliwości. Fenotyp: CD20+, CD10-, BCL6+, BCL2-, MUM1-, FOXP1-.



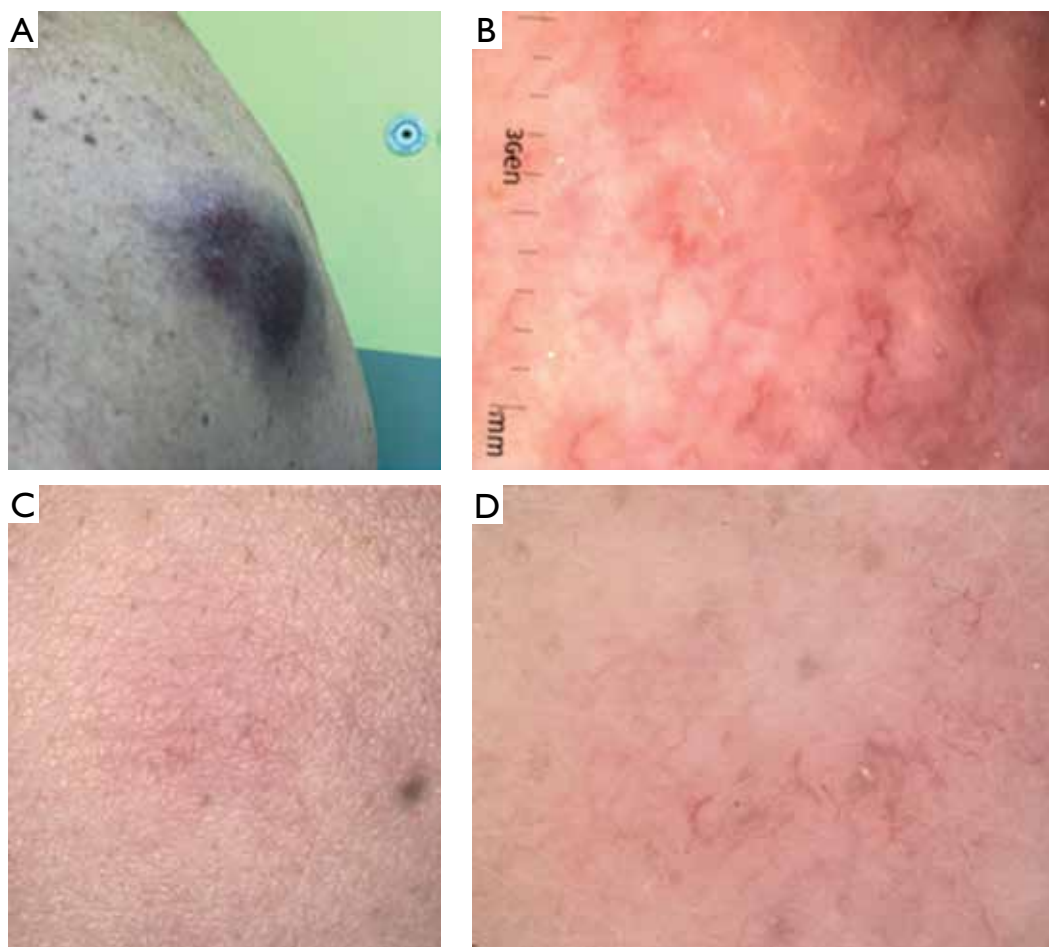
**Rycina 14.** A – Obraz kliniczny ziarniniaka grzybiastego (MF) w postaci pojedynczej plamy rumieniowej (stadium rumieniowe, IA). B – Obraz MF w stadium rumieniowym w dermoskopii ze światłem spolaryzowanym wskazuje na obecność białej łuski i naczyń liniowych zakrzywionych. C – Obraz kliniczny stadium naciekowego MF (IB). D – Dermoskopia ze światłem spolaryzowanym naciezonego ogniska MF uwidacznia obecność naczyń zgrupowanych typu kropek. E – Obraz kliniczny stadium guzowatego MF (IIB). F – Obraz dermoskopowy guza w przebiegu MF w dermoskopii ze światłem spolaryzowanym wykazał obecność czerwonych ciałek podzielonych przez białe linie

### Pierwotny chłoniak skórny z dużych komórek B typu kończynowego (*primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type* – PCDLBCL, *leg type*)

PCDLBCL-LT jest bardziej agresywnym typem CBCL, charakteryzującym się proliferacją centroblastów i/lub immunoblastów. Ten typ chłoniaka pojawia się prawie wyłącznie u starszych pacjentów, głównie kobiet. W porównaniu z PCFCL zmiany częściej rozprzestrzeniają się do miejsc pozaskórnych i mają bardziej niekorzystne rokowanie. Klinicznie u pacjentów występuje na skórze szybko rosnący, różowo-czerwony lub czerwono-brązowy, pojedynczy guz lub ich skupienie. Zmiany lokalizują się głównie na dystalnej części kończyny dolnej. U niektórych pacjentów zmiany chorobowe mogą pojawić się na obu kończynach dolnych jednocześnie lub dołączyć się do drugiej kończyny w krótkim czasie. Na powierzchni guza może wytworzyć się owrzodzenie. W sąsiedztwie większych guzów czasami pojawiają się małe, rumieniowe grudki. W około 20% przypadków guzy o podobnych cechach morfologicznych i fenotypowych mogą wystąpić w lokalizacji innej niż kończyny dolne [36, 37]. Rokowanie w DLBCL-LT jest mniej korzystne niż w przypadku innych typów PCBCL, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia około 50%.

W obrazie histopatologicznym rozlany naciek chłoniakowy (głównie z immunoblastów i centroblastów) widoczny jest w całej skórze właściwej i tkance podskórnej, sięgając do granicy skórno-naskórkowej. Reaktywne małe limfocyty są nieliczne lub nieobecne, a mitozy częste. Immunofenotyp komórek nowotworowych charakteryzuje się ekspresją monoklonalnych immunoglobulin powierzchniowych i/lub immunoglobulin cytoplazmatycznych. Obecne są markery komórek B (CD20, CD79a), MUM1 i FOX-P1. U wszystkich chorych z pierwotnym skórnym DLBCL-LT występuje ekspresja Bcl-2. W rzadkich przypadkach typowego skórnego DLBCL-LT komórki nowotworowe wykazują ekspresję cząsteczki CD30 [38, 39]. W procesie diagnostycznym zalecany jest skan całego ciała (PET-CT).

Chorzy na PCMZ z pojedynczymi lub kilkoma zmianami mogą być poddani radioterapii (dawka 24–30 Gy) lub wycięciu chirurgicznemu. Zgodnie z zaleceniami NCCN, poza wyżej wymienionymi metodami, rekomendowane są SDT, glikokortykosteroidy stosowane doogniskowo oraz obserwacja w wybranych przypadkach. U pacjentów z towarzyszącą infekcją wywołaną przez *Borrelia burgdorferi* należy wdrożyć celowaną antybiotykoterapię ogólnoustrojową. Podanie chlorambucylu lub INF- $\alpha$



**Rycina 15.** **A** – Obraz kliniczny zmiany guzowatej w pierwotnym skórny chłoniaku strefy brzeżnej (PCMZL). **B** – W obrazie dermoskopowym ze światłem spolaryzowanym przeważa obecność nieregularnych serpentynowatych naczyń oraz naczyń linijnych z odgałęzieniami. **C** – Obraz kliniczny zmiany naciekowej w pierwotnym skórny chłoniaku z ośrodków rozmnażania (PCFCL). **D** – Obraz dermoskopowy w świetle spolaryzowanym wskazuje na obecność drobnych, krótkich linijnych naczyń

pacjentom z wieloogniskowymi zmianami skórnymi może wywołać pełną odpowiedź u około 50% z nich. Bardzo dobre wyniki uzyskano także po zastosowaniu ogólnoustrojowego lub doogniskowego przeciwciała anti-CD20 (rytuksymab). U pacjentów hospitalizowanych, u których występują częste nawroty zmian skórných, można rozważyć stosowanie glikokortykosteroidów miejscowo lub doogniskowo. U chorych bez objawów choroby można odroczyć terapię do czasu progresji [40, 41].

U pacjentów z PCFCL z pojedynczymi zmianami wskazana jest radioterapia (dawka 24–30 Gy). Jest to metoda bezpieczna o dużej skuteczności, z całkowitym wskaźnikiem remisji zbliżonym do 100%. Uzasadnione jest również całkowite wycięcie zmiany, które może odroczyć napromienianie do chwili nawrotu choroby. Radioterapia jest ogólnie zalecana pacjentom z pojedynczym ogniskiem, natomiast radioterapia lub obserwacja pacjentom z wieloma zmianami [41]. U chorych z rozległym zajęciem skóry stosuje się rytuksymab w monoterapii. U około 1/3 pacjentów nawrót może wystąpić po napromienianiu

lub zastosowaniu rytuksymabu, ale nawroty są zwykle ograniczone do skóry i mogą być leczone podobnie jak podczas pierwszej terapii rekomendowanej przy początkowym leczeniu PCFCL [42, 43].

Przebieg postaci skórnej PCDLBCL-LT jest podobny do przebiegu postaci narządowej DLBCL. W leczeniu tych pacjentów stosuje się immunochemioterapię według programu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Skuteczność tej terapii jest podobna jak w układowym DLBCL wysokiego ryzyka [41]. Zalecana jest również metoda R-CHOP z uzupełniającą radioterapią miejscową (dawka 36–40 Gy) lub tylko radioterapia u osób, które nie kwalifikują się do chemioterapii (dawka 40 Gy). Gdy pacjent nie kwalifikuje się do polichemioterapii i radioterapii, można wdrożyć leczenie rytuksymabem w monoterapii [44]. Do nowych leków stosowanych w leczeniu PCDLBCL-LT należą dacetuzumab (przeciwciała anti-CD40), inhibitory punktu kontrolnego: anti-PD1, anti-PD-L1 i inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona [45]. Obiecujące są wyniki badania klinicz-



Tabela 13. Leczenie CBCL oparte na polskich warunkach refundacyjnych

Pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania (PCFCL) i pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej (PCMZL)	
<p><b>pojedyncze lub ograniczone zmiany</b>                      miejscowa radioterapia – preferowana                      w wybranych przypadkach:                      chirurgiczne usunięcie pojedynczej zmiany                      antybiotykoterapia – w przypadku PCMZL i potwierdzonego zakażenia <i>Borrelia burgdorferi</i></p>	<p><b>rozsiane zmiany</b>                      obserwacja                      SDT – miejscowe glikokortykosteroidy lub doogniskowo miejscowa radioterapia  <b>rytuksymab doogniskowo</b>                      IFN-<math>\alpha</math>                      chemioterapia (chlorambucyl lub R-COP lub R-CHOP)                      – w przypadkach rozsianych zmian lub zajęcia narządów wewnętrznych</p>
Pierwotny chłoniak skórny z dużych komórek B, typu kończynowego (PCDLBCL- <i>leg type</i> )	
<p>immunochemioterapia: R-CHOP z miejscową radioterapią                      miejscowa radioterapia – u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii</p>	

nego II fazy z doogniskowym podaniem genetycznie zmodyfikowanych wirusów (adenowirus IFN- $\gamma$ , TG1042). Trwa badanie I fazy z doogniskowym podaniem T-VEC (*talimogene laherparepvec*), genetycznie zmodyfikowany HSV1, znany z dobrej odpowiedzi w czerniaku. Opisano także przypadki skutecznego leczenia CBCL metodą terapii fotodynamicznej z wykorzystaniem kwasu 5-aminolewulinowego (5-ALA) i światła czerwonego. W terapii PCLBCL-LT znajduje wykorzystanie również lenalidomid (CR u 4 spośród 19 pacjentów, PR u 8 spośród 19) [1, 12–16, 34, 35, 41, 46, 47]. Zalecenia dotyczące leczenia CBCL przedstawiono w tabeli 13.

#### Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek – inaczej nieokreślony (*primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma – NOS – PCDLBCL-NOS*)

Nazwę PCDLBCL-NOS wprowadzono w klasyfikacji WHO-EORTC w 2005 roku jako termin obejmujący rzadkie przypadki DLBCL z pierwotną lokalizacją w skórze, których nie można sklasyfikować jako PCDLBCL-LT lub PCFCL. Określenie to było jednak interpretowane w różny sposób i było źródłem wielu nieporozumień. Aby ich uniknąć, dokonano aktualizacji klasyfikacji WHO-EORTC w 2018 roku, w której nazwę PCDLBCL – inaczej nieokreślony zmieniono na DLBCL-NOS.

#### Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B

Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B jest rzadką chorobą charakteryzującą się naciekiem naczyń krwionośnych przez duże, nowotworowe komórki B. Chłoniaki te typowo zajmują ośrodkowy układ nerwowy, płuca oraz skórę i wiążą się ze złym rokowaniem. Opisano także postać pierwotnie skórną, która w chwili rozpoznania występuje tylko w skórze.

Klinicznie chłoniak ten ujawnia się na skórze jako fioletowe plamy i tarczki lub zmiany teleangiektatycz-

ne zlokalizowane zwykle na kończynach dolnych lub tułowiu. Pacjenci z izolowanymi zmianami skórnymi mają lepsze rokowanie niż pacjenci z innymi lokalizacjami. Trzyletnie przeżycie stwierdza się u 56% chorych z postacią skórną w porównaniu z 22% w przypadku innej lokalizacji. Istnieją opisy, w których ten typ chłoniaka manifestował się na skórze w postaci naczynek jamistych wielkości wiśni. Były one naciezione przez komórki nowotworowe, stanowiąc jedyny objaw wewnątrznaczyniowego chłoniaka z dużych komórek B. Histologicznie naczynia krwionośne w skórze właściwej i tkance podskórnej są wypełnione i często rozszerzone przez proliferację dużych nowotworowych komórek B. Komórki te mogą powodować okluzję drobnych naczyń żylnych i tętniczych oraz naczyń włosowatych. W niektórych przypadkach niewielką liczbę komórek nowotworowych można również zaobserwować wokół naczyń krwionośnych [1]. Preferowaną metodą w leczeniu jest chemioterapia skojarzona, także w postaci skórnej [43].

#### Wrzody śluzówkowo-skórne z dodatnim wynikiem EBV (EBVMCU) i inne skórne zaburzenia limfoproliferacyjne z limfocytów B związane z niedoborem odporności

EBVMCU stwierdza się najczęściej w podeszłym wieku lub u chorych po leczeniu immunosupresyjnym (metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna, anty-TNF).

Klinicznie choroba pojawia się zwykle jako pojedyncze, ostro odgraniczone owrzodzenie na skórze, błonie śluzowej jamy ustnej i gardła lub przewodu pokarmowego. Przebieg kliniczny jest wolny i zwykle ogranicza się do skóry lub błony śluzowej.

Histologicznie nacieki utworzone są przez duże komórki B typu Hodgkina EBV-dodatnie, które występują wśród innych komórek stanowiących tło zapalne. Immunofenotyp: stransformowane komórki są PAX5+, wykazują zmienną ekspresję CD20, fenotyp centrum niezarodkowego (IRF4/MUM1+, CD10–,

Bcl6-) oraz ekspresję EBV. Zazwyczaj obecna jest również ekspresja CD30, a w połowie przypadków także koekspresja CD15 [1].

## DIAGNOSTYKA DERMOSKOPOWA

Dermoskopia (mikroskopia epiluminescencyjna) jest nieinwazyjną metodą oceny *in vivo* zmian skórnych obserwowanych w 10-krotnym powiększeniu w dermoskopach ręcznych do nawet 200-krotnego uzyskiwanego w wideodermoskopach. Umożliwia wyodrębnienie cech dermoskopowych będących predyktorami dla chłoniaków pierwotnych skóry T- oraz B-komórkowych (*vs* dermatozy zapalne nienaciekające) w postaci pomarańczowych obszarów bezzstrukturalnych oraz białych linii (*vs* pseudochłoniaki) [46].

W dermoskopii wyodrębniono również typowe cechy dla wybranych stadiów morfologicznych w przebiegu MF. Wybrane cechy dermoskopowe silnie wskazują na podtyp MF w zależności od stopnia zaawansowania [48]. Obecność naczyń linijnych i linijnych zakrzywionych z białą łuską jest typowa dla zmian rumieniowych (ryc. 14 A, B), naczynia zgrupowane typu kropek – dla stadium naciekowego (ryc. 14 C, D), podczas gdy obecność obwodowych naczyń linijnych z rozgałęzieniami, owrzodzeniem i czerwonymi ciałkami oddzielonymi przez białe linie wskazuje na zmiany guzowate w przebiegu MF (ryc. 14 E, F). Charakterystyczne cechy dermoskopowe stwierdzone w wariacie folikulotropowym (brak włosów, poszerzone ujścia mieszków włosowych oraz czopy wewnątrz mieszkowe), w odmianie erythrodermicznej (obecność naczyń linijnych lub typu kropek, biała łuska o rozmieszczeniu plamistym i ogniskowe pomarańczowe pola bezzstrukturalne) oraz w wariacie poikilodermicznym (ogniskowe białe i brązowe pola bezzstrukturalne z białą plamistą łuską, brązowymi liniami siateczkowatymi) umożliwiają wstępną diagnostykę zmian klinicznych podejrzanych o MF.

Znajomość cech dermoskopowych może być niezwykle przydatna we wstępnej diagnostyce różnicowej CTCL *vs* CBCL. Wzorzec naczyniowy w CTCL wykazuje obecność niezogniskowanych naczyń kropkowanych [46], podczas gdy w grupie skórnych pierwotnych chłoniaków B-komórkowych: w pierwotnym skórnym chłoniaku strefy brzeżnej (*primary cutaneous marginal zone lymphoma* – PCMZL) (ryc. 15 A, B) oraz pierwotnym skórnym chłoniaku z ośrodków rozmnażania (*primary cutaneous follicle center lymphoma* – PCFCL) (ryc. 15 C, D) w dermoskopii stwierdza się najczęściej tło barwy łososiowej z obecnością drobnych, krótkich, linijnych oraz nieregularnych, serpentynowatych naczyń [47]. Niezogniskowane naczynia linijne z odgałęzieniami wskazują na

PCMZL (ryc. 15 A, B) w porównaniu z innymi odmianami PCBCL [46]. Diagnostyka dermoskopowa wykorzystywana jest także w monitorowaniu efektów prowadzonej terapii [49] oraz w wyborze lokalizacji zmiany do pobrania biopsji diagnostycznej w celu potwierdzenia histopatologicznego [48]. Ponadto ocena trichoskopowa w erythrodermicznej odmianie MF wskazuje na obecność charakterystycznych dla niej objawów trichoskopowych w postaci włosów skręconych i w kształcie ósemki, grubych białych pasm międzymieszkowych, niejednorodnej barwy tła i okolomieszkowego rozmieszczenia naczyń [50].

## NAJWAŻNIEJSZE OCZEKIWANIA REFUNDACYJNE Z UZASADNIENIEM LITERATUROWYM

Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w każdym kraju powinny być zgodne z rekomendacjami światowymi.

Odmienności terapii stosowanej w Polsce wynikają głównie z braku refundacji leków (w ogóle, w poszczególnych chłoniakach skóry lub liniach leczenia), co w części przypadków uniemożliwia wykorzystanie leków zgodnie z rekomendacjami europejskimi i światowymi. Trudności dotyczą zastosowania:

- mechloretaminy – możliwe zastosowanie w ramach RDTL;
- beksarotenu – program lekowy umożliwia zastosowanie beksarotenu tylko w MF i SS po dwóch nieskutecznych metodach terapii ogólnej lub w przypadku toksyczności dwóch metod leczenia, nie można zastosować leku np. w LyP;
- brentuksymabu wedotin – program lekowy umożliwia zastosowanie w stadiach do IIA MF CD30+ tylko po nieskutecznej terapii ogólnej, w tym beksarotenu, a ten – zgodnie z programem jw.; nie ma możliwości zastosowania np. w LyP ani w SS;
- ECP – technicznie metoda jest dostępna w każdym ośrodku transplantologicznym, brak refundacji uniemożliwia stosowanie zgodnie z rekomendacjami światowymi;
- inhibitorów punktu kontrolnego anty-PD1 i anty-PD-L1 – brak refundacji w chłoniakach skóry;
- pegyłowanej doksorubicyny liposomalnej – brak refundacji w SS (w grupie leków I linii wg NCCN i ESMO) oraz w MF opornym na inne metody leczenia (do stosowania w monoterapii lub z IFN wg NCCN i ESMO).

Trudności wynikają również z braku dostępu dermatologów do PEG-IFN- $\alpha$ . Z tego powodu pacjent leczony np. PEG-IFN- $\alpha$  + PUVA musi uczęszczać do hematologa lub onkologa po PEG-IFN- $\alpha$ , a do dermatologa w celu prowadzenia PUVA-terapii. W Polsce nie ma dostępu do denileukinu diftitoksu, inhibitorów

HDAC, alemtuzumabu, mogamulizumabu zalecanych zgodnie z rekomendacjami ESMO i NCCN.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Willemze R., Cerroni L., Kempf W., Berti E., Facchetti F., Swerdlow S.H. i inni: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019, 133, 1703-1714.
2. Błazewicz I., Olszewska B., Stawczyk-Macieja M., Jackiewicz M., Nowicki R., Sokołowska-Wojdyło M.: The incidences of other primary cancers in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Adv Dermatol Allergol* 2021, 38, 289-294
3. Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N., Whittaker S., Olsen E.A., Ranki A. i inni: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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, 479-484.
4. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., Araujo I.B.O., Berti E. i inni: The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022, 36, 1720-1748.
5. Battistella M., Beylot-Barry M., Bachelez H., Rivet J., Vergier B., Bagot M.: Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol* 2012, 148, 832-839.
6. Wang J.Y., Nguyen G.H., Ruan J., Magro C.M.: Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a case series and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2017, 39, 374-383.
7. Bosio F.M., Cerroni L.: Expression of T-follicular helper markers in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides and other primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol* 2015, 37, 115-121.
8. Park J.H., Han J.H., Kang H.Y., Lee E.S., Kim Y.C.: Expression of follicular helper T-cell markers in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2014, 36, 465-470.
9. Scarisbrick J.J., Kim Y.H.: Prognostic factors in mycosis fungoides and Sézary syndrome: results from the PROCLIP study. *Eur J Cancer* 2021, 156, S28-S29.
10. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R.: Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998, 92, 1150-1159.
11. Vergier B., de Muret A., Beylot-Barry M., Vaillant L., Ekouevi D., Chene G. i inni: Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood* 2000, 95, 2212-2218.
12. Sokołowska-Wojdyło M., Maj J., Robak E., Placek W., Wojas-Pelc A., Jankowska-Konsur A. i inni: Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 2017, 104, 243-268
13. Sokołowska-Wojdyło M.: Pierwotne chłoniaki skóry. [W:] *Hematologia*. T. Robak, K. Warzocha (red.), Via Medica, Gdańsk 2016, 1042-1064.
14. Sokołowska-Wojdyło M.: Pierwotne chłoniaki skóry. *Nowotwory układu chłonnego 2*. [W:] *Onkologia w praktyce klinicznej – edukacja*. K. Warzocha (red.). 2020, 6 (Supl. A), 467-492.
15. Sokołowska-Wojdyło M.: Pierwotne chłoniaki skóry. [W:] *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Tom 2. K. Warzocha, M. Prochorec-Sobieszek, E. Lech-Marańda (red.), Via Medica, Gdańsk 2013, 948-968.
16. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R. i inni: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, 127, 2375-2390.
17. Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L., Specht L., Ladetto M.: ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018, 29, iv30-iv40.
18. Specht L., Dabaja B., Illidge T., Wilson L.D., Hoppe R.T.; International Lymphoma Radiation Oncology Group: Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015, 92, 32-39.
19. Talpur R., Sui D., Gangar P., Dabaja B.S., Duvic M.: Retrospective analysis of prognostic factors in 187 cases of transformed mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016, 16, 49-56.
20. Olek-Hrab K., Maj J., Chmielowska E., Jankowska-Konsur A., Olszewska B., Kręcisz B. i inni: Methotrexate in the treatment of mycosis fungoides - a multicenter observational study in 79 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018, 22, 3586-3594.
21. Chmielowska E., Sokołowska-Wojdyło M., Olszewska B., Studziński M., Grzanka-Gadzińska A., Zabłotna M. i inni: Efficacy, quality of life, and safety of methotrexate versus interferon in head-to-head treatment in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Prospective trial (NCT02323659) Adv Dermatol Allergol* 2021, 38, 295-301.
22. Sokołowska-Wojdyło M., Walewski J., Jędrzejczak W.W., Robak T., Prochorec-Sobieszek M., Zaucha J.M. i inni: Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+. *Hematologia* 2018, 9, 83-89.
23. Subtil A.: Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, lymphomatoid papulosis. [W:] *Diagnosis of Cutaneous Lymphoid Infiltrates. A Visual Approach to Differential Diagnosis and Knowledge Gaps*. Springer, 2019, 173-184.
24. www.nccn.org. Guidelines National Comprehensive Cancer Network (wersja 1.2023 – 5 stycznia, 2023).
25. Khodadoust M.S., Rook A.H., Porcu P., Foss F., Moskowitz A.J., Shustov A. i inni: Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and sézary syndrome: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2020, 38, 20-28.
26. Kim Y.H., Bagot M., Pinter-Brown L., Rook A.H., Porcu P., Horwitz S.M. i inni: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial *Lancet Oncol* 2018, 19, 1192-1204.
27. Lesokhin A.M., Ansell S.M., Armand P., Scott E.C., Halwani A., Gutierrez M. i inni: Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2016, 34, 2698-2704.

28. Oka T., Miyagaki T.: Novel and future therapeutic drugs for advances mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2019, 29, 116.
29. Martinez-Cabrales S.A., Walsh S., Sade S., Shear N.H.: Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34, 59-73.
30. Bagot M., Porcu P., Marie-Cardine A., Battistella M., William B.M., Vermeer M. i inni: IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2019, 20, 1160-1170.
31. Geller S., Myskowski P.L., Pulitzer M., Horwitz S.M., Moskovitz A.J.: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), rare subtypes: five case presentations and review of the literature. *Chin Clin Oncol* 2019, 8, 5.
32. Stoll J.R., Willner J., Oh Y., Pulitzer M., Moskovitz A., Horwitz S. i inni: Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Part I: clinical and histologic features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 1073-1090.
33. Oh Y., Stoll J.R., Moskovitz A., Pulitzer M., Horwitz S., Myskowski P. i inni: Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Part II: prognosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 1093-1106.
34. Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R.: WHO Classification of Skin Tumours (4th edition). IARC Press, Lyon 2018.
35. Swerdlow S.H.: Cutaneous marginal zone lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 2017, 34, 76-84.
36. Grange F., Beylot-Barry M., Courville P., Maubec E., Bagot M., Vergier B. i inni: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007, 143, 1144-1150.
37. Senff N.J., Hoefnagel J.J., Jansen P.M., Vermeer M.H., van Baarlen J., Blokx W.A. i inni.: Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007, 25, 1581-1587.
38. Mao X., Lillington D., Child F., Russell-Jones R., Young B., Whittaker S.: Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: identification of common genomic alterations in disease pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002, 35, 144-155.
39. Menguy S., Frison E., Prochazkova-Carlotti M., Dalle S., Dereure O., Boulinguez S. i inni: Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2018, 31, 1332-1342.
40. Wilcox R.A.: Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016, 91, 1052-1055.
41. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H., Bagot M., Berti E., Cerroni L. i inni: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008, 112, 1600-1609.
42. Cerroni L., Arzberger E., Pütz B., Höfler G., Metz D., Sander C.A. i inni: Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000, 95, 3922-3928.
43. Cerroni L., Volkenandt M., Rieger E., Soyer H.P., Kerl H.: Bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *J Invest Dermatol* 1994, 102, 231-235.
44. Nicolay J.P., Wobser M.: Cutaneous B-cell lymphomas – pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016, 14, 1207-1224.
45. Lang C., Ramelyte E., Dummer R.: Innovative therapeutic approaches in primary cutaneous B cell lymphoma. *Front Oncol* 2020, 10, 1163.
46. Errichetti E., Geller S., Zalaudek I., Longo C., Kyrgidis A., Akay B.N. i inni: Dermatoscopy of nodular/ plaque-type primary cutaneous T- and B-cell lymphomas: a retrospective comparative study with pseudolymphomas and tumoral/inflammatory mimickers by the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2022, 86, 774-781.
47. Sławińska M., Sokolowska-Wojdyło M., Olszewska B., Nowicki R.J., Sobjanek M., Zalaudek I.: Dermoscopic and trichoscopic features of primary cutaneous lymphomas – systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, 1470-1484.
48. Errichetti E., Apalla Z., Geller S., Sławińska M., Kyrgidis A., Kaminska-Winciorek G. i inni: Dermoscopic spectrum of mycosis fungoides: a retrospective observational study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022, 36, 1045-1053.
49. Swoboda R., Kaminska-Winciorek G., Wesolowski M., Dulik K., Giebel S.: Granulomatous slack skin variant of mycosis fungoides: clinical and dermoscopic follow-up of a very rare entity. *Dermatol Ther* 2021, 34, e14822.
50. Rakowska A., Jasińska M., Sikora M., Czuwara J., Gajda-Mróż P., Warszawik-Hendzel O. i inni: Cutaneous T-cell lymphoma in erythrodermic cases may be suspected on the basis of scalp examination with dermoscopy. *Sci Rep* 2021, 11, 282.

Otrzymano:

Zaakceptowano: