

Patogeneza ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego

Pathogenesis of mycosis fungoides and Sézary syndrome

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło^{1,2}, Alina Jankowska-Konsur^{2,3}, Aleksandra Grzanka^{2,4},
Agata Maciejewska-Radomska^{1,2}

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii w Bydgoszczy, Collegium Medicum Uniwersytetu im. M. Kopernika w Toruniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2012, 99, 235–240

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T, immunologia, genetyka, markery nowotworowe.

KEY WORDS:

cutaneous T cell lymphoma, immunology, genetics, tumour markers.

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T (ang. *cutaneous T cell lymphoma* – CTCL) to heterogenna grupa złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych wywodzących się z komórek T pamięci CD4+, tzw. *skin-homing*. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, również obserwuje się w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko jest przyczyną istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Aktualny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenetyczną chłoniaków pierwotnie skórnych z komórek T. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jej mikrośrodowisko. Wyniki prowadzonych badań potwierdzają także, że w proces napływu komórek T do skóry oprócz antygeny CLA (ang. *cutaneous leucocyte antigen*) zaangażowane są także liczne chemokiny, ich receptory (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) oraz cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22). W niniejszym artykule autorzy dokonali systematycznego przeglądu aktualnych poglądów na temat etiopatogenezy *mycosis fungoides* oraz zespołu Sézary'ego, stanowiących 75% wszystkich CTCL.

ABSTRACT

Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders derived from "skin-homing" lymphocytes CD4+. This phenomenon is also observed in the course of other chronic inflammatory processes in the skin, which results in significant diagnostic difficulties in CTCL, especially in the early stages of the disease. Recent studies indicate the pathogenetic complexity of CTCL. It is believed that one of the most important factors leading to the clonal proliferation of lymphocytes in the skin is its microenvironment. It has been proved that not only CLA (cutaneous leucocyte antigen) but also numerous chemokines, their receptors (CCR4, CCR10, CCL17, CCL27) and cytokines (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22) are involved in the process of skin infiltration. In this article we present

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail: mwojd@gumed.edu.pl

a systematic review of current opinions on the aetiopathogenesis of mycosis fungoides and Sézary syndrome, which accounts for 75% of all primary CTCL.

WPROWADZENIE

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T (ang. *cutaneous T cell lymphoma* – CTCL) to heterogenna grupa złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych wywodzących się z komórek T pamięci CD4+ CD45RO+ [1, 2]. Pomimo szerokiej wiedzy na temat funkcji oraz różnicowania się limfocytów, prowadzącego do powstania licznych linii komórkowych, w tym nowotworowych, wiedza na temat patogenezы CTCL nie jest pełna. Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T wywodzą się z limfocytów T, tzw. *skin-homing*, które biorą także udział w powstawaniu dermatoz zapalnych, stąd trudności w różnicowaniu komórek zapalnych i nowotworowych zarówno w skórze, jak i we krwi na początku choroby [3]. Przewlekłość choroby oraz jej nieuleczalny charakter wymuszają umiejętne postępowanie terapeutyczne – stosowanie metod skutecznych, doprowadzających do remisji, które jednocześnie cechują się jak najmniejszą liczbą działań niepożądanych (wiadomo, że chemioterapia, szczególnie złożona, może prowadzić u pacjentów z CTCL do powikłań zakończonych zgonem).

Spośród wszystkich CTCL 70–75% stanowią ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF), choroba o przebiegu przewlekłym, oraz zespół Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome* – SS) – chłoniak agresywny, w którym tylko 25% pacjentów przeżywa 5 lat [4].

Łagodny przebieg MF jest podstawą wielu hipotez, m.in. tej o zbyt słabym samodzielnym potencjale proliferacyjnym nowotworowych komórek T i konieczności współdziałania mikrośrodowiska skóry w progresji nowotworu [5]. Podstawą tej teorii jest znana konieczność stymulacji komórek CTCL przez antygen CD28 w celu pobudzenia proliferacji oraz wyniki badań ukazujące trudności hodowli komórek CTCL *in vitro* [6, 7]. Innym wytłumaczeniem jest zaburzenie nadzoru immunologicznego i ucieczka nowotworu przed hamującym działaniem układu immunologicznego. Wielu badaczy wskazuje na udział komórek mikrośrodowiska w rozwoju nowotworów. Stymulują one bezpośrednio wzrost chłoniaka przez wydzielane cytokiny oraz pośrednio, przez nasilenie angiogenezy i hamowanie odpowiedzi przeciwnowotworowej.

CHEMOKINY I ICH RECEPTORY

We wczesnych stadiach MF badanie histopatologiczne ujawnia obecność zarówno komórek nowotworowych CD4+, jak i reaktywnych CD8+ oraz przewagę cytokin profilu Th1. Z czasem przeważają limfocyty T CD4+ oraz cytokiny Th2, co prowadzi do uogólnienia choroby i zgonu pacjenta [3]. W poszczególnych stadiach MF różnie wygląda też oddziaływanie pomiędzy komórkami chłoniaka a środowiskiem skóry. Za *skin homing* odpowiada antygen CLA (ang. *cutaneous leucocyte antigen*), ligand E-selektyny CD62E [8]. Ponadto znaczącą rolę odgrywają receptory chemokin CCR4, CCR10 wraz z ligandami CCL17 i CCL27 [9–11]. Szczegółowy proces ekstrawazacji limfocytów T do mikrośrodowiska skóry, w tym wędrówki do naskórka (epidermotropizmu), pozostaje jednak niewyjaśniony. Wiadomo, że mikroropnie Pautriera składają się z nowotworowych limfocytów T oraz sąsiadujących komórek Langerhansa (*Langerhans cell* – LC) [12]. Chemokina CCL5 (RANTES) przyciąga monocyty do skóry, które pod wpływem IL-10 różnicują się w kierunku niedojrzałych komórek dendrytycznych niemających zdolności odpowiedzi przeciw komórkom nowotworowym [13]. Zaobserwowano również, że komórki dendrytyczne towarzyszące naciekowi nowotworowemu mają wysoką ekspresję ligandu PD-L1, dzięki któremu łączą się z antygenem programowanej śmierci na limfocytach T (PD-1), co powoduje bezpośrednie hamowanie wzrostu chłoniaka, ale też pośrednie hamowanie odpowiedzi immunologicznej przez stymulację supresorowych limfocytów T [14]. W chłoniakach skórnych wykazano defekty komórek NK, komórek dendrytycznych oraz odczynowych limfocytów T [15, 16]. Ta upośledzona odpowiedź komórkowa decyduje o progresji nowotworu i rozwoju towarzyszących zakażeń. To wspiera teorię o współdziałaniu LC-komórki T, dzięki cytokinom i chemokinom, niepopartą jednak dotąd silnymi dowodami.

CY TOKINY

Różnice profilu cytokin w poszczególnych skórnych stadiach MF (rumień, naciek, guz) oraz we krwi pozwalają na poznanie, chociaż w części, dynamicznych zmian zachodzących w mikrośrodowisku skóry podczas progresji choroby [17, 18]. Dominują-

cy na początku choroby profil cytokin Th1, obejmujący IFN- γ , IL-12 i IL-2 [19], zmniejsza się wraz z progresją choroby przy jednoczesnym wzroście poziomu IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13 w skórze oraz we krwi [20]. Jednocześnie z progresją choroby zmniejsza się rola komórek T CD8+, natomiast ich obecność w skórze w stadiach początkowych MF odpowiada wyraźnie za odpowiedź antynowotworową, utrzymując chorobę w ryzach [21, 22].

Komórki nowotworowe tracą też pewne swoje właściwości, nabywając innych, w tym możliwość niekontrolowanych podziałów. Podczas gdy nienowotworowe limfocyty T pamięci reagują błyskawicznie (w porównaniu z tzw. komórkami naiwnymi) na stymulację, wydzielając m.in. odpowiednie cytokiny, to nowotworowe limfocyty T, np. w SS, *in vitro* nie wydzielają IL-2 czy IFN- γ [23, 24]. Uwzględniając stałą ekspresję CTLA4, profil cytokin w SS przypomina ten wydzielany przez komórki regulatorowe (Treg), z wyjątkiem IL-15 i IL-10, których poziom jest podwyższony w stosunku do klasycznych Treg [20]. Nadmierna ekspresja IL-10, CTLA4 oraz ekspresja Foxp3 pozwalają na odróżnienie komórek SS od klasycznych Treg [5, 25]. Jednocześnie warto pamiętać, że rzeczywista funkcja komórek SS jako komórek regulatorowych została wykluczona [26]. Interleukina 15, odpowiedzialna za rekrutację eozynofików, bezpośrednio wiąże się ze świadkiem w CTCL. Podwyższony poziom IL-10, będącej inhibitorem IFN- γ , sugeruje zmniejszenie aktywności przeciwnowotworowej [27].

Ostatnio podnoszony jest również temat udziału cytokin profilu Th17 (IL-17, IL-21, IL-22) indukujących produkcję przez keratynocyty IL-6 i IL-8 oraz ich roli w rekrutacji krążących limfocytów T i neutrofilów w skórze [28, 29]. Limfocyty Th17 są zaangażowane w odpowiedź immunologiczną przeciwko bakteriom i grzybom oraz w procesy autoimmunologiczne [30]. Obecność IL-17 stwierdzono w około 50% biopsji skórnych pacjentów z MF/SS, natomiast nie stwierdzono jej we krwi pacjentów z CTCL, co może sugerować rolę tej cytokiny w MF, a nie w SS [31–33].

Interesująca wydaje się też rola IL-15, produkowanej m.in. przez keratynocyty, wykazującej aktywność inhibicji zjawiska apoptozy oraz promującej ekspansję limfocytów T CD4+, co tłumaczy udział tej cząsteczki w procesach limfoproliferacyjnych [34–36]. Poziom IL-15 zależy od stadium choroby i wydaje się, że wspomaga rozrost komórek Sézary'ego [37, 38]. Wyniki dotychczasowych badań sugerują wpływ IL-15 na inicjację transformacji nowotworowej i ekspansję złośliwych limfocytów T w CTCL.

Kolejną cytokiną o pleiotropowym efekcie działania jest IL-16. Stanowi ona chemoatraktant dla limfocytów T CD4+, moduluje ich działanie, wpływając m.in. na progresję CTCL [39]. Zmniejszenie stężenia

IL-16 we krwi obserwuje się od stadium MF IB i koreluje ono z utratą antygeny CD26 na nowotworowych komórkach T.

Powyższe zmiany w CTCL powodują, że wraz z progresją choroby wzrasta ryzyko wystąpienia infekcji, która staje się najczęstszą przyczyną zgonu u tych pacjentów [40, 41]. Ponadto w chłoniakach pierwotnych skóry dochodzi z czasem do „wyczerpania się” komórek T poprzez ograniczenie różnorodności receptora TCR oraz jego bezpośredniego zahamowania przez nowotworowe komórki T, prawdopodobnie mediowanego przez CTLA4 [25, 42].

Już ponad 50 lat temu podjęto problem przeciwnowotworowej obrony immunologicznej. Ówczesne poglądy nie są sprzeczne z aktualnymi tezami na temat MF, według których we wczesnej fazie (stadium I i II) przeważa profil Th1, a badanie histopatologiczne ujawnia heterogeny naciek z limfocytów T CD8+ oraz komórek nowotworowych CD4+. Te ostatnie, proliferując, zaczynają zaburzać stabilność genetyczną, co prowadzi do zmiany antygenów powierzchniowych (zmiana fenotypu komórek), ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego i nabycia umiejętności proliferacji poza naturalnym środowiskiem – w węzłach chłonnych i narządach wewnętrznych [18, 25, 43, 44].

MARKERY NOWOTWOROWE

Trwają poszukiwania markerów komórek nowotworowych MF/SS, zarówno tych wyróżniających je spośród innych, jak i tych mogących być potencjalnym celem terapeutycznym, stanowiących element szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za przetrwanie komórek nowotworowych oraz za ich ucieczkę spod nadzoru nowotworowego. Wysoka ekspresja takiego markera na/w komórkach nowotworowych musi jednoznacznie odróżniać rozrost limfoproliferacyjny od stanu nienowotworowego, w którym marker ten powinien być nieobecny. Część autorów donosi o znaczeniu genu PLS3 (plastyna 3), kodującego białko wiążące aktyne (ang. *actin binding protein* – ABP), charakterystycznego dla komórek SS, pomocnego w ocenie skuteczności leczenia i progresji SS [45–47]. Czynniki programowanej śmierci (PD-1) znajduje się w zwiększonej ilości na komórkach nowotworowych w SS, a w przypadkach zwiększonej ekspresji koreluje u pacjentów z MF z gorszym przebiegiem klinicznym [44]. Oporność komórek na apoptozę w SS tłumaczy się zmniejszoną ekspresją białka SATB1 (ang. *special AT-rich region binding protein 1*), odpowiedzialnego za różnicowanie i dojrzewanie limfocytów [47, 48].

Kolejnym markerem znajdującym na komórkach NK jest KIR3DL2 (p158) [49]. W SS antygen ten

pomaga wyróżnić klon nowotworowy w przypadkach oligoklonalności [50]. Rola KIR nie została dotychczas dokładnie poznana. Wiadomo też, że p158 stwierdza się na „starych” limfocytach T oraz w chorobach autoimmunologicznych [51].

Obecnie poszukiwanie markera opiera się na badaniach molekularnych. Dotychczas stwierdzono:

- wysoką ekspresję genów szlaku TNF, związanych z fenotypem Th2 – GATA3,
- niską ekspresję genów odpowiedzialnych za fenotyp Th1 – STAT4,
- wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za proliferację – JUNB, JUND,
- wysoką ekspresję genów TWIST1, DNMT3, NEDD4L i wspomnianej już PLS3 – nieobserwowaną w prawidłowych limfocytach T [52–54].

Rola tych markerów w CTCL nie jest jednoznacznie określona. Ciekawe są wyniki badań nad NF- κ B1, którego wysoką ekspresję w skórze pacjentów z MF stwierdzono m.in. w przypadku oporności na PUVA-terapię [55]. Zaobserwowano także, że WIF1 w skórze pacjentów z MF wiąże się z dobrym rokowaniem, a IL-17F ze złym [56].

BADANIA GENETYCZNE

Prowadzono także badania nad zaburzeniami chromosomalnymi w CTCL (utrata 1p, 10p, 10q, 17p i dodatkowe 9q i 17q), jednak dotąd nie znaleziono zaburzeń tak charakterystycznych jak w białaczkach czy chłoniaku Burkitta, a więc trudno spekulować na temat ich przydatności diagnostyczno-terapeutycznej [57–59].

Interesujące wydają się też badania miRNA z wykorzystaniem mikromacierzy [59–61]. Te krótkie, niekodujące cząsteczki RNA są przedmiotem badań naukowych od ponad dekady. Ich rola polega na kontroli ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym poprzez ich wyciszenie (ang. *silencing*). MiRNA wpływają na wiele fizjologicznych procesów komórkowych związanych z proliferacją, różnicowaniem, metabolizmem czy apoptozą, a także na kancerogenezę. W przeprowadzonych w ostatnich latach wielu badaniach wykazano, że zaburzenia ekspresji miRNA mają znaczący wpływ na zapoczątkowanie, przebieg i rokowanie zarówno w nowotworach litych, jak i w rozrostach hematologicznych i limforetykularnych. W ostatnio opublikowanych pracach stwierdzono istnienie zaburzeń ekspresji miRNA w MF i innych pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych [62, 63]. Wykorzystując metody mikromacierzy i q-RT-PCR, Van Kester i wsp. stwierdzili odmienną ekspresję 49 miRNA, zwłaszcza mir-155, mir-92a oraz mir-93, w stadium guzowatym MF w porównaniu z dermatozami zapalnymi [61]. Podobnie Ralfkiaer i wsp. wyodrębnili miRNA (miR-155, miR-203

i miR-205), których ekspresja jest znacząco odmienna w MF i w chorobach zapalnych skóry [63]. Oznaczenie tych parametrów daje nadzieję na różnicowanie wczesnych postaci MF i stanów zapalnych skóry z wysoką czułością i specyficznością, co ma szczególne znaczenie we wczesnej diagnostyce MF [63].

ROKOWANIE I PROGNOZOWANIE

Obecnie w praktyce największe znaczenie ma kliniczno-patologiczna klasyfikacja TNMB zmodyfikowana w 2007 roku przez ISCL/EORTC [64]. Znacznie lepiej rokują pacjenci ze zmianami rumieniowymi (T1a/T2a) w porównaniu z chorymi, u których pojawiły się zmiany naciekowe (T1b/T2b). U chorych, u których wykazano we krwi (taki sam jak w skórze) klon komórek nowotworowych w stadium B0b (mniej niż 5% komórek Sézary’ego we krwi), występuje większe ryzyko progresji choroby w stosunku do chorych bez klonalnych komórek we krwi (B0a). W ostatnich badaniach wykazano natomiast, że nie ma różnicy w przeżyciu chorych, kiedy we krwi jest już ponad 5% komórek Sézary’ego – w stadium B1 vs B2 [65]. Krótsze przeżycie odnotowuje się w zaawansowanych stadiach choroby, u pacjentów z podwyższonym poziomem LDH, u pacjentów z postacią folikulotropową MF oraz u chorych, u których doszło do transformacji w chłoniaka wielkokomórkowego [66, 67]. Z kolei postać polikilodermiczna i odbarwieniowa MF oraz *lymphomatoid papulosis* rokują lepiej [65]. Kobiety chorują rzadziej, a progresja choroby jest u nich wolniejsza, co tłumaczy się ochroną estrogenową [65].

Klasyfikacja ISCL/EORTC jest podstawą do określenia stadium zaawansowania choroby i pozwala dobrać odpowiednie na danym etapie leczenie, chociaż długości trwania poszczególnych stadiów w chłoniakach skóry nie da się przewidzieć.

Piśmiennictwo

1. Girardi M., Heald P.W., Wilson L.D.: The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004, 350, 1978-1988.
2. Hwang S.T., Janik J.E., Jaffe E.S., Wilson W.H.: Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008, 371, 945-957.
3. Wong H.K., Mishra A., Hake T., Porcu P.: Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Br J Haematol* 2011, 155, 150-166.
4. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R.: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population based study of 3884 cases. *Blood* 2009, 113, 5064-5073.
5. Berger C.L., Tigelaar R., Cohen J., Mariwalla K., Trinh J., Wang N. i inni: Cutaneous T-cell lymphoma: malignant proliferation of T-regulatory cells. *Blood* 2005, 105, 1640-1647.
6. McCusker M.E., Garifallou M., Bogen S.A.: Sézary lineage cells can be induced to proliferate via CD28-mediated costimulation. *J Immunol* 1997, 158, 4984-4991.

7. Gazdar A.F., Carney D.N., Russell E.K., Schechter G.P., Bunn Jr P.A.: In vitro growth of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rev* 1979, 63, 587-590.
8. Yamaguchi T., Ohshima K., Tsuchiya T., Suehiji H., Karube K., Nakayama J. i inni: The comparison of expression of cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol* 2003, 13, 553-559.
9. Sokolowska-Wojdylo M., Wenzel J., Gaffal E., Lenz J., Speuser P., Erdmann S. i inni: Circulating clonal CLA(+) and CD4(+) T cells in Sézary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *Br J Dermatol* 2005, 152, 258-264.
10. Kallinich T., Muche J.M., Qin S., Sterry W., Audring H., Kroczeck R.A.: Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 1045-1052.
11. Kakinuma T., Sugaya M., Nakamura K., Kaneko F., Wakugawa M., Matsushima K. i inni: Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 23-30.
12. Edelson R.L.: Cutaneous T cell lymphoma: the helping hand of dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 941, 1-11.
13. Wilcox R.A., Feldman A.L., Wada D.A., Yang Z.Z., Comfere N.J., Dong H. i inni: B7-H1 (PD-L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood* 2009, 114, 2149-2158.
14. Wilcox R.A., Wada D.A., Ziesmer S.C., ElSawa S.F., Comfere N.L., Dietz A.B. i inni: Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells. *Blood* 2009, 114, 2936-2944.
15. Bouaziz J.D., Ortonne N., Giustiniani J., Schiavon V., Huet D., Bagot M. i inni: Circulating natural killer lymphocytes are potential cytotoxic effectors against autologous malignant cells in Sézary syndrome patients. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 1273-1278.
16. Wysocka M., Zaki M.H., French L.E., Chehimi J., Shapiro M., Everetts S.E. i inni: Sézary syndrome patients demonstrate a defect in dendritic cell populations: effects of CD40 ligand and treatment with GM-CSF on dendritic cell numbers and the production of cytokines. *Blood* 2002, 100, 3287-3294.
17. Vowels B.R., Lessin S.R., Cassin M., Jaworsky C., Benoit B., Wolfe J.T. i inni: Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994, 103, 669-673.
18. Dummer R., Geertsen R., Ludwig E., Niederer E., Burg G.: Sézary syndrome, T-helper 2 cytokines and accessory factor-1 (AF-1). *Leuk Lymphoma* 1998, 28, 515-522.
19. Saed G., Fivenson D.P., Naidu Y., Nickoloff B.J.: Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sézary syndrome expresses a Th2-type profile. *J Invest Dermatol* 1994, 103, 29-33.
20. Chong B.F., Wilson A.J., Gibson H.M., Hafner M.S., Luo Y., Hedgcock C.J. i inni: Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Research* 2008, 14, 646-653.
21. Wood G.S., Edinger A., Hoppe R.T., Warnke R.A.: Mycosis fungoides skin lesions contain CD8 + tumor-infiltrating lymphocytes expressing an activated, MHC-restricted cytotoxic T-lymphocyte phenotype. *J Cutan Pathol* 1994, 21, 151-156.
22. Hoppe R.T., Medeiros L.J., Warnke R.A., Wood G.S.: CD8-positive tumor - infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 448-453.
23. Ehlers S., Smith K.A.: Differentiation of T cell lymphokine gene expression: the in vitro acquisition of T cell memory. *J Exp Med* 1991, 173, 25-36.
24. Krishnan S., Warke V.G., Nambiar M.P., Wong H.K., Tsokos G.C., Farber D.L.: Generation and biochemical analysis of human effector CD4 T cells: alterations in tyrosine phosphorylation and loss of CD3zeta expression. *Blood* 2001, 97, 3851-3859.
25. Wong H.K., Wilson A.J., Gibson H.M., Hafner M.S., Hedgcock C.J., Berger C.L. i inni: Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides - cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 212-219.
26. Tiemessen M.M., Mitchell T.J., Hendry L., Whittaker S.J., Taams L.S., John S.: Lack of suppressive CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in advanced stages of primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 2217-2223.
27. Capriotti E., Vonderheid E.C., Thoburn C.J., Wasik M.A., Bahler D.W., Hess A.D.: Expression of T-plastin, FoxP3 and other tumor associated markers by leukemic T-cells of cutaneous T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2008, 49, 1190-1201.
28. Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E.: IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007, 25, 821-852.
29. Chong B.F., Wilson A.J., Gibson H.M., Hafner M.S., Luo Y., Hedgcock C.J. i inni: Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Res* 2008, 14, 646-653.
30. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007, 445, 866-873.
31. Ciree A., Michel L., Camilleri-Broet S., Jean Louis F., Oster M., Flageul B. i inni: Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Int J Cancer* 2004, 12, 113-120.
32. Krejsgaard T., Ralfkiaer U., Clasen-Linde E., Eriksen K.W., Kopp K.L., Bonefeld C.M. i inni: Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 1331-1338.
33. Chong B.F., Dantzer P., Germeroth T., Hafner M., Wilson A.J., Xiao G. i inni: Induced Sézary syndrome PBMCs poorly express immune response genes up-regulated in stimulated memory T cells. *J Dermatol Sci* 2010, 60, 8-20.
34. Dooms H., Desmedt M., Vancaeneghem S., Rottiers P., Goossens V., Fiers W. i inni: Quiescence-inducing and antiapoptotic activities of IL-15 enhance secondary CD4+ T cell responsiveness to antigen. *J Immunol* 1998, 161, 2141-2150.
35. Fehniger T.A., Suzuki K., Ponnappan A., Van-Deusen J.B., Cooper M.A., Florea S.M. i inni: Fatal leukemia in interleukin 15 transgenic mice follows early expansions in natural killer and memory phenotype CD8 + T cells. *J Exp Med* 2001, 193, 219-231.
36. Malamut G., El Machhour R., Montcuquet N., Martin-Lannere S., Dusanter-Fourt I., Verkarre V. i inni: IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010, 120, 2131-2143.
37. Dobbeling U., Dummer R., Laine E., Potoczna N., Qin J.Z., Burg G.: Interleukin-15 is an autocrine/paracrine viability factor for cutaneous T-cell lymphoma cells. *Blood* 1998, 92, 252-258.

38. **Asadullah K., Haessler-Quade A., Gellrich S., Hanneken S., Hansen-Hagge T.E., Docke W.D. i inni:** IL-15 and IL-16 overexpression in cutaneous T-cell lymphomas: stage-dependent increase in mycosis fungoides progression. *Exp Dermatol* 2000, 9, 248-251.
39. **Richmond J., Tuzova M., Parks A., Adams N., Martin E., Tawa M. i inni:** Interleukin-16 as a marker of Sézary syndrome onset and stage. *J Clin Immunol* 2011, 31, 39-50.
40. **Posner L.E., Fossieck B.E. Jr, Eddy J.L., Bunn P.A. Jr:** Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med* 1981, 71, 210-216.
41. **Axelrod P.I., Lorber B., Vonderheid E.C.:** Infections complicating mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA* 1992, 267, 1354-1358.
42. **Read S., Malmstrom V., Powrie F.:** Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25(+)CD4(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000, 192, 295-302.
43. **Ni X., Hazarika P., Zhang C., Talpur R., Duvic M.:** Fas ligand expression by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: a potential mechanism of tumor immune escape? *Clin Cancer Rev* 2000, 7, 2682-2692.
44. **Samimi S., Benoit B., Evans K., Wherry E.J., Showe L., Wysocka M. i inni:** Increased programmed death-1 expression on CD4+ T cells in cutaneous T-cell lymphoma: implications for immune suppression. *Arch Dermal* 2010, 146, 1382-1388.
45. **Kari L., Loboda A., Nebozhyn M., Rook A.H., Vonderheid E.C., Nichols C. i inni:** Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma. *J Exp Med* 2003, 197, 1477-1488.
46. **Su M.W., Dorocicz I., Dragowska W.H., Ho V., Li G., Voss N. i inni:** Aberrant expression of T-plastin in Sézary cells. *Cancer Res* 2003, 63, 7122-7127.
47. **Tang N., Gibson H., Germeroth T., Porcu P., Lim H.W., Wong H.K.:** T-plastin (PLS3) gene expression differentiates Sézary syndrome from mycosis fungoides and inflammatory skin diseases and can serve as a biomarker to monitor disease progression. *Br J Dermatol* 2010, 162, 463-466.
48. **Wang Y., Su M., Zhou L.L., Tu P., Zhang X., Jiang X. i inni:** Deficiency of SATB1 expression in Sézary cells causes apoptosis resistance by regulating FasL/CD95L transcription. *Blood* 2011, 117, 3826-3835.
49. **Poszepczynska-Guigne E., Schiavon V., D'Incan M., Echchakir H., Musette P., Ortonne N. i inni:** CD158k/KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sézary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 820-823.
50. **Marie-Cardine A., Huet D., Ortonne N., Remtoula N., Le Gouvello S., Bagot M. i inni:** Killer cell Ig-like receptors CD158a and CD158b display a coactivatory function, involving the c-Jun NH2-terminal protein kinase signaling pathway, when expressed on malignant CD4+ T cells from a patient with Sézary syndrome. *Blood* 2007, 109, 5064-5065.
51. **Li G., Yu M., Weyand C.M., Goronzy J.J.:** Epigenetic regulation of killer immunoglobulin-like receptor expression in T cells. *Blood* 2009, 114, 3422-3430.
52. **Kari L., Loboda A., Nebozhyn M., Rook A.H., Vonderheid E.C., Nichols C. i inni:** Classification and prediction of survival in patients with the leukemic phase of cutaneous T cell lymphoma. *J Exp Med* 2003, 197, 1477-1488.
53. **Mao X., Orchard G., Lillington D.M., Child F.J., Vonderheid E.C., Nowell P.C. i inni:** BCL2 and JUNB abnormalities in primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 2004, 151, 546-556.
54. **Mao X., Orchard G., Mitchell T.J., Oyama N., Russell-Jones R., Vermeer M.H. i inni:** A genomic and expression study of AP-1 in primary cutaneous T-cell lymphoma: evidence for dysregulated expression of JUNB and JUND in MF and SS. *J Cutan Pathol* 2008, 35, 899-910.
55. **Wozniak M.B., Tracey L., Ortiz-Romero P.L., Montes S., Alvarez M., Fraga J. i inni:** Psoralen plus ultraviolet A +/- interferon-alpha treatment resistance in mycosis fungoides: the role of tumour microenvironment, nuclear transcription factor-kappaB and T-cell receptor pathways. *Br J Dermatol* 2009, 160, 92-102.
56. **Litvinov I.V., Jones D.A., Sasseville D., Kupper T.S.:** Transcriptional profiles predict disease outcome in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Rev* 2010, 16, 2106-2114.
57. **Mohr B., Illmer T., Oelschlagel U., Nowak R., Holig K., Paaz U. i inni:** Complex cytogenetic and immunophenotypic aberrations in a patient with Sézary syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1996, 90, 33-36.
58. **Izykowska K., Przybylski G.K.:** Genetic alterations in Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2011, 52, 745-753.
59. **Ballabio E., Mitchell T., van Kester M.S., Taylor S., Dunlop H.M., Chi J. i inni:** MicroRNA expression in Sézary syndrome: identification, function, and diagnostic potential. *Blood* 2010, 116, 1105-1113.
60. **Narducci M.G., Arcelli D., Picchio M.C., Lazzeri C., Paganini E., Sampogna F. i inni:** MicroRNA profiling reveals that miR-21, iR486 and miR-214 are upregulated and involved in cell survival in Sézary syndrome. *Cell Death Dis* 2011, 2, e151.
61. **van Kester M.S., Ballabio E., Benner M.F., Chen X.H., Saunders N.J., van der Fits L. i inni:** miRNA expression profiling of mycosis fungoides. *Mol Oncol* 2011, 5, 273-280.
62. **Maj J., Jankowska-Konsur A., Sadakierska-Chudy A., Noga L., Reich A.:** Altered microRNA expression in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2012, 166, 331-336.
63. **Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N., Løvendorf M.B., Ahler C.B., Svensson L. i inni:** Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2011, 118, 5891-5900.
64. **Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R. i inni:** ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007, 110, 1713-1722.
65. **Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S., Mitchell T.J., Cox M., Ferreira S. i inni:** Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010, 28, 4730-4739.
66. **Klemke C.D., Dippel E., Assaf C., Hummel M., Stein H., Goerdt S. i inni:** Follicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1999, 141, 137-140.
67. **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.

Otrzymano: 26 III 2012 r.

Zaakceptowano: 15 V 2012 r.