

# Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG)

## The treatment of primary cutaneous lymphoma. Recommendations of the Polish Lymphoma Research Group (PLRG)

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>1</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>2</sup>, Waldemar Placek<sup>3</sup>, Janusz Meder<sup>4</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>5</sup>, Jan Walewski<sup>4</sup> – w imieniu Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

<sup>4</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Walewski

<sup>5</sup>Oddział Chemioterapii Gdynińskiego Centrum Onkologii – Szpital Morski im. PCK w Gdyni

Ordynator: dr n. med. Krzysztof Leśniewski-Kmak

Przegl Dermatol 2010, 97, 225–242

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

pierwotne chłoniaki skóry, klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skóry, leczenie miejscowe, leczenie ogólne, rekomendacje.

#### KEY WORDS:

primary cutaneous lymphoma, primary cutaneous lymphoma classification, topical therapies, systemic treatment, recommendations.

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów układu limfoidalnego, wśród których około 75% wywodzi się z limfocytów T i których pierwotnym i dominującym klinicznie umiejscowieniem jest skóra. Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe. Diagnostyka i leczenie pierwotnych chłoniaków skóry jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani, obok dermatologów, również onkolodzy, hematolodzy i patomorfologodzy. Powstała w 2009 roku Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków podjęła próbę opracowania jednolitych zaleceń terapeutycznych, które byłyby uznane i stosowane w środowiskach wszystkich zaangażowanych specjalności. Są one oparte na dostępnych europejskich i światowych rekomendacjach oraz na doświadczeniu polskich ośrodków dermatologicznych i hematoonkologicznych w zakresie leczenia chłoniaków skóry.

### ABSTRACT

Primary cutaneous lymphoma is a heterogeneous group of lymphoid neoplasms, mostly of T-cell origin, defined by the initial and clinically dominant involvement of skin. Clinical course and prognosis of these diseases is distinct from other nodal or extranodal lymphomas. Cutaneous lymphomas usually have a very prolonged course and are incurable in most cases. The diagnosis and treatment planning are best applied if a multidisciplinary approach involving dermatologists, oncologists, haematologists and pathologists is adopted. The Cutaneous Lymphoma Section, created within the Polish Lymphoma Research Group in 2009, set out to reach a consensus on treatment

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr 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

guidelines that would be acknowledged by major specialties involved in the management of these patients. The guidelines are consistent with published international recommendations and supported by current practice of the Polish dermatology and haematology-oncology centres.

## WPROWADZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry (ang. *cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL) to heterogenna grupa rozrostów limfoproliferacyjnych o różnym stopniu złośliwości, wśród których około 75% wywodzi się z komórek T lub rzadziej z komórek B. Chłoniaki te definiuje się jako pierwotnie skórne, jeśli przy rozpoznaniu nie stwierdza się komórek chłoniakowych w węzłach

**Tabela I.** Klasyfikacja chłoniaków pierwotnych skóry według WHO-EORTC [1, 2]

**Table I.** WHO-EORTC classification of cutaneous lymphoma with primary cutaneous manifestations [1, 2]

### Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T i NK

- ziarniniak grzybiasty
- odmiany ziarniniaka grzybiastego:
  - odmiana folikulotropowa
  - siatkowica pagetoidalna
  - skóra obwisła i ziarniniakowa
- zespół Sézary'ego
- pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+
  - *lymphomatoid papulosis*
  - pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+
- białaczka lub chłoniak z komórek T dorosłych
- chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej
- chłoniak pozawęzłowy z komórek NK lub T, typ nosowy
- pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T, odmiany rzadkie:
  - pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+
  - pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$
  - pierwotny chłoniak skóry z małych lub średnich komórek T CD4+

### Pierwotne chłoniaki skóry z komórek B

- pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej
- pierwotny skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania
- pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek typu kończynowego
- śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B

chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych. Klasyfikację CTCL, która powstała w 2005 roku po połączeniu klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *the World Health Organization* – WHO) i Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *the European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC), zmodyfikowaną o obecnie obowiązującą klasyfikację WHO z 2008 roku, przedstawiono w tabeli I [1, 2].

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu z chłoniakami układowymi. Chłoniaki skóry mają najczęściej przebieg przewlekły, ale całkowite wyleczenie chorego rzadko jest możliwe. Diagnostyka i leczenie CTCL jest zagadnieniem interdyscyplinarnym, w które powinni być zaangażowani nie tylko lekarze dermatolodzy, ale również onkolodzy, hematolodzy i specjaliści patomorfologów [3]. Kluczem do właściwego leczenia CTCL jest odróżnienie innych, rzadszych postaci chłoniaków skóry od ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides* – MF). Pomaga w tym obraz kliniczny, ale niezbędne jest wsparcie doświadczonego patologa. Podejście terapeutyczne w chłoniakach skóry uwarunkowane jest bowiem rozpoznaniem histopatologicznym i stopniem zaawansowania nowotworu ocenianym zgodnie z klasyfikacją TNMB (tab. II, III). Znaczenie właściwego rozpoznania wynika z faktu, że spektrum leczenia chłoniaków różnych od MF obejmuje postępowanie zachowawcze, takie jak w pierwotnych skórnych chorobach limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+, np. w *lymphomatoid papulosis*, lub leczenie bardzo agresywne, np. w CTCL z komórek T  $\gamma/\delta$  lub w CTCL agresywnym epidermotropowym z cytotoksycznych komórek CD8+. Możliwości współczesnych metod leczenia najczęstszych postaci CTCL, takich jak MF i zespół Sézary'ego (ang. *Sézary's syndrome* – SS), nadal (niestety) ograniczają się jedynie do zmniejszenia nasilenia objawów, bez wpływu na przeżycie chorych [4]. Z tego też względu, oprócz skuteczności, najważniejszym parametrem oferowanego leczenia powinno być bezpieczeństwo i poprawa jakości życia chorego. Dotyczy to również chemioterapii systemowej, co tłumaczy, dlaczego preferuje się monoterapię lekami doustnymi, a w przypadku braku odpowiedzi lekami dożylnymi, o jak

**Tabela II.** Klasyfikacja TNMB ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary'ego według ISCL/EORTC [1]**Table II.** TNMB classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome according to the ISCL/EORTC revision [1]

| Skóra                          |   |
|--------------------------------|---|
| T1                             | zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące poniżej 10% powierzchni skóry  |
| • T1a                          | • tylko zmiany rumieniowe   |
| • T1b                          | • zmiany rumieniowe i naciekowe   |
| T2                             | zmiany rumieniowe, grudki i/lub zmiany naciekowe zajmujące ponad 10% powierzchni skóry  |
| T3                             | guz (pojedynczy lub liczne, o średnicy powyżej 1 cm)  |
| T4                             | erythrodermia (ponad 80% powierzchni skóry)   |
| Węzły chłonne                  |   |
| N0                             | bez klinicznie badalnych, nieprawidłowych węzłów chłonnych (szyjnych, nadobojczykowych, okolice nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej, pachowych, pachwinowych; centralne węzły chłonne nie są ujęte w klasyfikacji); biopsja nie jest wymagana |
| N1                             | klinicznie nieprawidłowe (spójne, nieregularne, w pakietach lub o średnicy przekraczającej 1,5 cm) węzły chłonne, histopatologicznie: według NCI LN0-2 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 1.   |
| • N1a                          | • w badaniu molekularnym: poliklonalne  |
| • N1b                          | • w badaniu molekularnym: monoklonalne  |
| N2                             | klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN3 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 2.  |
| • N2a                          | • w badaniu molekularnym: poliklonalne  |
| • N2b                          | • w badaniu molekularnym: monoklonalne  |
| N3                             | klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne, histopatologicznie – według NCI LN4 lub klasyfikacji holenderskiej: stopień 3.–4., poliklonalne lub monoklonalne  |
| Nx                             | klinicznie nieprawidłowe węzły chłonne bez oceny histopatologicznej   |
| Zajęcie narządów wewnętrznych  |   |
| M0                             | bez zajęcia narządów wewnętrznych   |
| M1                             | z zajęciem narządów wewnętrznych  |
| Stopień zajęcia krwi obwodowej |   |
| B0                             | ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii atypowych komórek Sezary'ego  |
| • B0a                          | • poliklonalnych  |
| • B0b                          | • monoklonalnych  |
| B1                             | > 5% limfocytów krwi obwodowej o morfologii komórek Sezary'ego, w liczbie niespełniającej kryterium B2  |
| • B1a                          | • poliklonalnych  |
| • B1b                          | • monoklonalnych  |
| B2                             | ≥ 1000 monoklonalnych komórek Sezary'ego we krwi obwodowej<br>lub<br>rozrost komórek CD3+ lub CD4+ ze stosunkiem CD4/CD8 > 10<br>lub<br>rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym fenotypie (z utratą CD7 i CD26)                                       |

*klonalność – rearanżacja receptora TCR oceniana metodą PCR lub metodą Southern blot*

najmniejszym profilu toksyczności. Polichemioterapia przynosi krótkotrwały efekt i obciążona jest dużą toksycznością, dlatego jej stosowanie wydaje się niecelowe [4]. Wyjątkiem jest zastosowanie polichemioterapii u młodszych chorych (poniżej 40.–50. roku życia) jako przygotowania do alogenicznej transplantacji komórek układu krwiotwórczego (ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation* – alo-HCT), która daje szansę na wyleczenie [4, 5].

U chorych na CTCL w celu orientacyjnej oceny rozległości zmian skórnych stosuje się regułę dziewiątek Wallace'a oraz regułę dłoni. Zgodnie z regułą dziewiątek powierzchnia głowy i każdej z kończyn

górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia obejmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to odpowiednio 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%. Z kolei według reguły dłoni powierzchnia dłoni odpowiada 1% łącznej powierzchni ciała dorosłej osoby. Powyższe zasady nie znajdują zastosowania u niemowląt, u których stosuje się regułę piątek, zgodnie z którą powierzchnie głowy, przodu i tyłu tułowia stanowią po 20% powierzchni ciała, a na każdą kończynę przypada 10% ogólnej powierzchni [4, 6].

**Tabela III.** Klasyfikacja stopnia zaawansowania choroby według ISCL/EORTC (stopnie zaawansowane IIB–IVB) [1]**Table III.** ISCL/EORTC revision to the staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome (advanced stages IIB–IVB) [1]

|       | T    | N    | M | B    |
|-------|------|------|---|------|
| IA    | 1    | 0    | 0 | 0, 1 |
| IB    | 2    | 0    | 0 | 0, 1 |
| IIA   | 1, 2 | 1, 2 | 0 | 0, 1 |
| IIB   | 3    | 0–2  | 0 | 0, 1 |
| III   | 4    | 0–2  | 0 | 0, 1 |
| IIIA  | 4    | 0–2  | 0 | 0    |
| IIIB  | 4    | 0–2  | 0 | 1    |
| IVA 1 | 1–4  | 0–2  | 0 | 2    |
| IVA 2 | 1–4  | 3    | 0 | 0–2  |
| IVB   | 1–4  | 0–3  | 1 | 0–2  |

## PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRY Z KOMÓREK T

### Ziarniniak grzybiasty

Stopień IA–IIA

Wiadomo, że w najwcześniejszym stadium zaawansowania choroby leczenie nie ma wpływu na długość życia pacjenta, dlatego też zaleca się terapie jak najmniej agresywne i jak najmniej toksyczne, ale jednocześnie takie, które mogą doprowadzić do remisji zmian. Leczenie to obejmuje: miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów, fotochemioterapię klasyczną z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. *psoralen plus phototherapy UVA* – PUVA) oraz promieniowania ultrafioletowego typu B (UVB – przede wszystkim wąskie pasmo UVB 311 nm) i typu A (UVA). Metody te należą do tzw. terapii pierwszego rzutu i w tym okresie zaawansowania choroby są leczeniem z wyboru.

Pojedyncze zmiany o charakterze rumieniowym z reguły poddają się terapii glikokortykosteroidami klasy I (0,05-procentowy dipropionian betametazonu i 0,1-procentowy furoinian mometazonu) w postaci maści i kremów, dzięki której uzyskuje się długotrwałe remisje. W stopniu T1 ustępowanie zmian oceniono na 60–65% całkowitych remisji oraz 30% remisji częściowych. W stopniu T2 całkowitą remisję stwierdza się w 25% przypadków, a częściową w 57%. Skuteczność tej metody jest w stadiach T1 i T2 porównywalna z leczeniem PUVA i UVB 311 nm [7].

Gdy zmiany skórne są bardziej rozległe, czyli zajmują ponad 30% powierzchni skóry, zalecanymi metodami terapii są PUVA oraz UVB 311 nm, rzadziej UVA. Fototerapia PUVA wiąże się z uwrażliwieniem skóry na UVA (320–400 nm) przez podawanie

doustnie psoralenów, takich jak 8-metoksypsoralen (8-MOP) w dawce 0,6–0,8 mg/kg m.c. lub 5-metoksypsoralen (5-MOP) w dawce 1,2–1,4 mg/kg m.c., 1–2 godziny przed naświetlaniem. Przeciwwskazaniami do stosowania fototerapii są: ciąża, czerniak lub rak skóry (również w wywiadzie), *xeroderma pigmentosum*, toczeń rumieniowaty układowy, podostry skórny i skórny, nadwrażliwość na światło słoneczne i/lub promieniowanie ultrafioletowe, fotodermatozy, ekspozycja na arsen w wywiadzie, ekspozycja na promieniowanie jonizujące w przeszłości [nie w przypadku wcześniejszego zastosowania napromieniania elektronami całego ciała (ang. *total skin electron beam therapy* – TSEB)], zaćma, zapalenie rogówki (konieczna konsultacja okulistyczna kwalifikująca do terapii, szczególnie do PUVA), padaczka, ciężkie choroby wątroby i nerek (przeciwwskazania do PUVA), przyjmowanie leków światłouczulających i fototoksycznych (przeciwwskazanie względne), zespół znamion dysplastycznych (przeciwwskazanie względne) oraz niewydolność krążenia (przeciwwskazanie względne) [8]. U części pacjentów z przeciwwskazaniami do fototerapii należy rozważyć kwalifikację do TSEB. Trzeba jednak pamiętać, że powyższe przeciwwskazania zostały opracowane dla pacjentów z chorobami zapałnymi. W przypadku chorego na MF lekarz prowadzący może zdecydować o zastosowaniu fototerapii, mimo istnienia przeciwwskazań, biorąc jednocześnie pod uwagę możliwość włączenia innych metod terapeutycznych. Całkowitą remisję podczas stosowania fototerapii obserwuje się u około 58–83%, a częściową u 95% chorych [9, 10]. Remisje te trwają średnio 43 miesiące [9]. Remisję można utrzymać, kontynuując fototerapię raz w tygodniu lub co 4 dni (nawet do 5 lat), choć nie ma, niestety, dowodów potwierdzających, że fototerapia podtrzymująca zapobiega nawrotom lub przedłuża czas trwania remisji. Zalecanymi procedurami naświetlań są:

- 1) naświetlanie wąską wiązką UVB (UVB 311 nm) 3 razy w tygodniu do momentu ustąpienia zmian skórnych, najczęściej przez 3–4 miesiące (całkowite remisje uzyskuje się u 54–92% chorych), następnie kontynuacja – 10 kolejnych naświetlań w niezmiennym rytmie lub przez 2–3 miesiące z mniejszą częstością;
- 2) PUVA 2 lub 3 razy w tygodniu do ustąpienia zmian skórnych (zaleca odpowiednio 28% i 52% badaczy), najczęściej przez 3–4 miesiące (odsetek całkowitych remisji wynosi 58–88% w przypadku naświetlań 2–3 razy w tygodniu, 42–86% w przypadku naświetlań 3 razy w tygodniu, 64–89% w przypadku naświetlań 2–4 razy w tygodniu), następnie kontynuacja – 10 kolejnych naświetlań w niezmiennym rytmie lub przez 2–3 miesiące z mniejszą częstością [8, 11].

Wskazane jest rozpoczęcie naświetlań od najmniejszych dawek promieniowania ultrafioletowego. Kliniczna ocena efektów terapii jest wystarczająca w stopniu IA (ustępowanie rumienia), natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych należy przeprowadzić weryfikację histopatologiczną w celu oceny ustąpienia zmian skórnych. Leczenie z reguły jest dobrze tolerowane. Mogą wystąpić nudności (efekt stosowania psoralenu) oraz fotonadwrażliwość, a po wielokrotnych kuracjach – uszkodzenie posłoneczne skóry, tzw. PUVA *keratosis*, które jest na ogół odwracalne, ale może prowadzić do rozwoju stanów przednowotworowych oraz raka kolczystokomórkowego i czerniaka. W terapii UVB powinno się stosować szerokie (300–320 nm) lub wąskie pasmo promieniowania (311 nm), przy czym czas trwania remisji po leczeniu UVB jest zwykle krótszy niż w przypadku PUVA. Pacjenci preferują terapię UVB, gdyż nie wymaga ona stosowania ochrony przeciw-słonecznej oczu po naświetlaniach oraz nie wywołuje nudności indukowanych psolarenami. Fototerapia UVB nie powinna być stosowana, jeśli u chorego występują wydatne zmiany naciekowe lub zmiany guzowate [12, 13].

Skuteczność terapii można zwiększyć, łącząc PUVA z INF- $\alpha$ -2b [14, 15] lub retinoidami, np. acytretyną lub izotretynoiną [16]. Terapię PUVA można także zastosować jako leczenie podtrzymujące po napromienianiu elektronami [17]. W przypadku zlokalizowanych zmian naciekowych korzystniej jest wdrożyć inne metody radioterapii (szczegółowy przegląd metod radioterapii przedstawiono w dalszych częściach artykułu). Po zastosowaniu napromieniania TSEB, oprócz fototerapii PUVA, można wdrożyć mechlerotaminę (ang. *nitrogen mustard* – NM) w postaci maści lub roztworu 10–20 mg/ml raz dziennie [18–20] oraz fotoferezę pozaustrojową, co umożliwia przedłużenie czasu trwania remisji, ale nie wpływa na całkowite przeżycie chorych [21–23].

Do innych dostępnych metod (tzw. miejscowych) należą:

- karmustyna (BCNU) – maść 20–40% lub roztwór 10 mg w 60 ml 95-procentowego alkoholu raz dziennie;
- terapia fotodynamiczna (ang. *photodynamic therapy* – PDT) – z kwasem 5-aminolewulinowym (5-ALA) i naświetlaniem (100 J/cm<sup>2</sup>) światłem czerwonym (50–100% remisji zmian rumieniowych i naciekowych; tylko jedno doniesienie o ustąpieniu guza) [24].

W przypadku leczenia NM lub karmustyną w Polsce konieczne jest sprowadzenie leku w trybie importu docelowego, co opóźnia wdrożenie terapii. Wadą jest także ryzyko spowodowania przez powyższe leki wtórnych nowotworów skóry. Zaobserwowano, że reakcje nadwrażliwości występują u około 45%

chorych leczonych NM (szczególnie w przypadku NM w roztworze) i u 5% chorych leczonych BCNU. Imikwimod oraz terapia fotodynamiczna pozostają wciąż metodami stosowanymi w nielicznych, wyspecjalizowanych ośrodkach na świecie [10, 25]. Należy je stosować zawsze, gdy terapię pierwszego rzutu są nieskuteczne oraz gdy rozważa się zastosowanie chemioterapii systemowej w celu opóźnienia jej wdrożenia.

Radioterapia jako metoda z wyboru jest skuteczna zarówno w stadium rumieniowym, naciekowym, jak i guzowatym MF, a także w przypadku nawrotów i progresji choroby.

Retinoidy to hormony steroidowe wiążące się z receptorami jądrowymi (RAR i RXR). Leki z tej grupy mają działanie teratogenne, dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy obowiązkowo zalecać stosowanie antykoncepcji w trakcie kuracji oraz do 2 lat po zakończeniu terapii acytretyną i etretynatem oraz miesiąc po zakończeniu kuracji izotretynoiną. Konieczna jest również regularna ocena parametrów gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy) oraz funkcji wątroby (stężenie transaminaz). U wszystkich pacjentów w trakcie leczenia retinoidami występuje suchość warg i błon śluzowych, a u części także zapalenie czerwieni wargowej, spojówek, skóry (tzw. *Ro-dermatitis*), świąd skóry, przerzedzenie włosów i szorstkość paznokci. Objawy te nie są wskazaniem do odstawienia leku. Konieczne jest intensywne nawilżanie i natłuszczenie skóry preparatami z 5–10-procentowym stężeniem mocznika, kwasem  $\gamma$ -linolenowym, ceramidami itp.

Podrażnienie spojówek zmniejszają preparaty typu „sztuczne łzy” lub żel do oczu zawierający dializat z krwi cieląt, przyspieszający regenerację nabłonka rogówki. Przy podrażnieniu śluzówek nosa skuteczne są preparaty nawilżające w aerozolu, zawierające np. oczyszczoną wodę morską z minerałami, a przy podrażnieniu śluzówek narządów płciowych stosuje się globulki i kremy z kwasem hialuronowym, pałeczkami kwasu mlekowego itp. Ostrożność jest wskazana w razie wystąpienia objawów neurologicznych (ból głowy mogące świadczyć o wzroście ciśnienia śródczaszkowego) i kardiologicznych (możliwe uszkodzenie mięśnia sercowego). Retinoidy działające nieselektywnie, takie jak etretynat (w dawce 0,6–1,0 mg/kg m.c./dobę), acytretyna (0,3–0,5 mg/kg m.c./dobę) i izotretynoina (kwas 13-*cis*-retinowy w dawce 0,8–1,0 mg/kg m.c./dobę), mogą być zastosowane samodzielnie lub w połączeniu z PUVA oraz INF- $\alpha$ , a także z chemioterapią, co daje odpowiedź u około 5–65% chorych [16, 26–28]. Dowiedziono, że odpowiedź na PUVA z acytretyną w MF jest niższa niż w przypadku połączenia PUVA z INF- $\alpha$  [15].

Beksaroten należy do reksinoidów selektywnie wiążących się z receptorem RXR. W postaci doustnej, w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> p.c., znajduje zastosowanie u chorych na MF opornych na leczenie. Odpowiedź na beksaroten obserwuje się po 2–4 miesiącach. W trakcie terapii tym lekiem konieczne jest monitorowanie gospodarki lipidowej oraz hormonów tarczycy [29–32]. Beksaroten w postaci maści (lek dostępny w Polsce w imporcie docelowym) – maść 1% 2–4 razy dziennie – jeśli leczenie jest dobrze tolerowane, można zastosować na ograniczone zmiany skórne. Zaleca się aplikację beksarotenu przed kuracją BCNU czy NM (leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym) [33].

Metotreksat (MTX) przyjmuje się doustnie w stadium T2 MF (stadium rumieniowo-naciekowe) w średniej dawce 20–75 mg/tydzień, w dawkach podzielonych co 12 godzin. Leczenie takie pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 12%, a częściowej u 22% chorych, z okresem bezobjawowym po leczeniu trwającym średnio 15 miesięcy [34, 35]. W trakcie stosowania MTX należy kontrolować morfologię krwi (możliwość leukopenii) oraz stężenie aminotransferaz w surowicy, a przy przewlekłym stosowaniu, po przekroczeniu sumarycznej dawki 1,5 g, wskazana jest konsultacja hepatologiczna z ewentualną biopsją wątroby (możliwe stłuszczenie, ostry zanik, martwica, marskość). Małe dawki MTX można także łączyć z IFN- $\alpha$  [36]. Metotreksat znajduje

również zastosowanie w bardziej zaawansowanych stadiach MF, dobre efekty uzyskano po zastosowaniu 2–3 kursów jego dużych dawek (> 1 g/m<sup>2</sup> p.c.) z następczym TSEB.

Podsumowanie leczenia MF w stopniu IA–IIA przedstawiono w tabeli IV.

#### Stopień IIB–IVB

Wybór rodzaju terapii zależy od wieku i stanu ogólnego pacjenta, ale przede wszystkim od stadium zaawansowania choroby. Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w poszczególnych stadiach zaawansowania MF przedstawiono w tabelach V–VII.

Wykazano, że u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (stopnie IIB–IVB) zastosowanie chemioterapii nie prowadzi do przedłużenia czasu przeżycia [37], dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania, takich jak: IFN- $\alpha$ , beksaroten czy denileukin diftitoks (lek dostępny w Polsce w imporcie docelowym). U chorych na MF w stopniu IIB–IVB lub z SS rekomenduje się podjęcie próby leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii [4]. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań, w których wykazano skuteczność nowych leków z grupy inhibitorów deacetylazy histonowej (ang. *histone deacetylase inhibitors* – HDAC), takich jak worinostat, romidepsin,

**Tabela IV.** Zalecane leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IA–IIA  
*Table IV.* Recommendations for treatment of mycosis fungoides stages IA–IIA

| Leczenie I linii  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy miejscowo – nie w terapii przewlekłej ze względu na działanie ogólne leku; 2–3 razy w tygodniu przez 3–4 miesiące, pod okluzją</li> <li>• fototerapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA) 2–3 razy w tygodniu, można łączyć z retinoidami lub reksinoidami</li> <li>• fototerapia promieniowaniem typu B (UVB) 2–3 razy w tygodniu</li> <li>• miejscowo stosowany beksaroten*</li> <li>• miejscowo stosowana karmustyna*</li> <li>• radioterapia pojedynczych zmian</li> <li>• napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) – pacjenci w stadium IB z powolną progresją</li> </ul>   |
| Leczenie II linii   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• beksaroten doustnie w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> p.c.</li> <li>• monoterapia IFN-<math>\alpha</math> – w dawce 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA, retinoidami i reksinoidami</li> <li>• małe dawki MTX p.o. – 20–30 mg tygodniowo (do dawki 75 mg tygodniowo); skuteczne u pacjentów z towarzyszącym <i>lymphomatoid papulosis</i>; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA i IFN-<math>\alpha</math></li> <li>• worinostat* – można łączyć ze steroidami, PUVA i IFN-<math>\alpha</math>, a także chemioterapią</li> <li>• denileukin diftitoks* – najczęściej po nieskutecznej terapii beksarotenenem i/lub HDACi*; u pacjentów, u których komórki chłoniakowe wykazują ekspresję CD25</li> <li>• nowe leki w trakcie badań klinicznych; w stadiach IA–IIA nie należy wdrażać chemioterapii, jeśli wydaje się to konieczne, należy spróbować zakwalifikować pacjenta do badania klinicznego</li> </ul> |

\*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym  
HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej (wopinostat, romidepsin)

**Tabela V.** Zalecane leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IIB  
**Table V.** Recommendations for treatment of mycosis fungoides stage IIB

#### Leczenie I linii

- IFN- $\alpha$  – może być łączony z PUVA, retinoidami, beksarotenem, MTX
- napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) lub naświetlania promieniowaniem X (6–10 tygodni terapii)
- fototerapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA) – jak w stadium IA–IIA

#### Leczenie II linii

- beksaroten – jak w stadium IA–IIA
- worinostat\* – jak w stadium IA–IIA
- romidepsin\*
- denileukin difitoks\* – jak IA–IIA
- badania kliniczne nowych leków, jeśli powyższe są nieskuteczne (przed wdrożeniem chemioterapii)
- chemioterapia – jeśli nieskuteczne są: beksaroten i/lub HDACi\*, i/lub denileukin difitoks\*
  - monoterapia *p.o.*: chlorambucyl, etopozyd
  - monoterapia *i.v.*: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna
- transplantacja szpiku – u wybranych pacjentów

\*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym  
 HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej (worinostat, romidepsin)

**Tabela VI.** Zalecane leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu III oraz zespole Sézary'ego (stopień III i IVA)  
**Table VI.** Recommendations for treatment of mycosis fungoides stage III and Sézary syndrome stages III, IVA

#### Leczenie I linii

- fotoforeza pozaustrojowa – powinna być rozważana u pacjentów z zespołem Sézary'ego; często łączona z doustnymi steroidami, IFN- $\alpha$ , beksarotenem oraz MTX; czas leczenia: wiele tygodni–miesiące
- IFN- $\alpha$  – 3–5 MU dziennie; można łączyć z PUVA (nie rekomenduje się leczenia fototerapią PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, beksarotenem i fotoforezą pozaustrojową
- MTX – jak w stopniach mniej zaawansowanych

#### Leczenie II linii

- beksaroten – jak w stopniach mniej zaawansowanych; rekomenduje się łączenie z fotoforezą pozaustrojową i INF- $\alpha$
- worinostat\* – jak w stopniach mniej zaawansowanych
- romidepsin\*
- denileukin difitoks\* – jak w stopniach mniej zaawansowanych
- badania kliniczne nowych leków – rekomendowana próba włączenia do badania klinicznego przed wdrożeniem chemioterapii
- chemioterapia – u pacjentów z SS: po beksarotenie i/lub HDACi\* i/lub denileukin difitoks\*
  - monoterapia *p.o.*: chlorambucyl, etopozyd
  - monoterapia *i.v.*: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna
  - polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)
- transplantacja szpiku – głównie u młodych chorych, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN- $\alpha$ , beksarotenu, HDACi\* lub denileukin difitoksu\*

\*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym  
 HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej (worinostat, romidepsin)

panabinostat i belinostat. Spośród wymienionych preparatów worinostat i romidepsin (leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym) zostały zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) do drugiej i kolejnej linii leczenia u chorych na MF. Korzystny efekt może również przynieść stosowanie przeciwciał monoklonalnych – alemtuzumabu (anty-CD52)

czy zanolimumabu (anty-CD4) [38–46], jednak z uwagi na małą liczbę przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych leki te nie są stosowane rutynowo. Interesujące jest doniesienie z konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ang. *American Society of Haematology* – ASH) z 2009 roku o dużej skuteczności, dobrej tolerancji i braku istotnych powikłań infekcyjnych krótkiego kursu

**Tabela VII.** Zalecane leczenie ziarniniaka grzybiastego w stopniu IVA–IVB  
**Table VII.** Recommendations for treatment of mycosis fungoides stages IVA-IVB

| Leczenie I linii  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• napromienianie elektronami całego ciała (TSEB) i/lub radioterapia fotonami X</li><li>• chemioterapia:<ul style="list-style-type: none"><li>– monoterapia: gemcytabina, doksorubicyna liposomalna</li></ul></li></ul>  |
| Leczenie II linii   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• beksaroten – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li><li>• IFN-<math>\alpha</math> – 3–5 MU dziennie; można łączyć z fototerapią PUVA (nie rekomenduje się leczenia PUVA oddzielnie; naświetlania 2–3 razy w tygodniu), retinoidami, beksarotenenem i fotoforezą pozaustrojową; rekomendowane dla pacjentów, którzy nie tolerują chemioterapii</li><li>• worinostat*, romidepsin* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li><li>• badania kliniczne nowych leków</li><li>• małe dawki MTX – w dawkach jak w mniej zaawansowanych stopniach; można łączyć ze steroidami, fotoforezą pozaustrojową, PUVA</li><li>• denileukin difitoks* – jak w stopniach mniej zaawansowanych</li><li>• chemioterapia:<ul style="list-style-type: none"><li>– monoterapia p.o.: chlorambucyl, etopozyd</li><li>– monoterapia i.v.: gemcytabina, liposomalna doksorubicyna</li><li>– polichemioterapia: (CHOP, EPOCH, CC, FC, schematy z arabinozydem cytozyny)</li></ul></li><li>• transplantacja szpiku – wskazania jak w stopniu III</li></ul> |

\*lek dostępny w Polsce tylko w imporcie docelowym  
HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej (worrinostat, romidepsin)

małych dawek alemtuzumabu (10 mg 3 razy na tydzień przez 6 tygodni) u chorych opornych na co najmniej dwie metody leczenia [47].

Jeśli nie ma możliwości włączenia chorego do badania klinicznego, można podjąć próbę zastosowania chemioterapii, najlepiej w monoterapii. Z uwagi na brak randomizowanych badań porównujących poszczególne rodzaje terapii, jej wybór powinien być zindywidualizowany i oparty na doświadczeniu własnym ośrodka. U chorych z wolną progresją można zacząć od leczenia doustnego chlorambucylem (4 mg/dobę) lub etopozydem (50 mg/dobę) [48]. W przypadku zastosowania etopozydu konieczna jest kontrola morfologii krwi co najmniej raz na 2 tygodnie. Czas leczenia zależy od tolerancji i stopnia odpowiedzi. U chorych z gwałtowną progresją zaleca się leczenie dożylne. Rekomenduje się rozpoczęcie chemioterapii dożylnej od monoterapii przy użyciu gemcytabiny (6 cykli 1200 mg/m<sup>2</sup> p.c. i.v. tygodniowo), która pozwala na uzyskanie całkowitych i częściowych remisji odpowiednio u 12% i 59% chorych o medianie czasu trwania 15 miesięcy i 10 miesięcy [49]. Niedawno opublikowane wyniki badania potwierdziły skuteczność gemcytabiny u chorych z zaawansowaną postacią MF i SS, ale odsetek odpowiedzi całkowitych był mały [50]. W Polsce gemcytabina może być podawana jedynie w formie chemioterapii niestandardowej.

Alternatywnym leczeniem jest zastosowanie liposomalnej doksorubicyny. Postać liposomalna zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie leku oraz zmniejsza jego toksyczność, w szczególności kardiotoxycytność. Zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (Doxil) w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. i.v. co miesiąc pozwoliło na uzyskanie całkowitej i częściowej remisji u 88% chorych [51]. Inną liposomalną doksorubicynę (Caelyx) w większej dawce, 40 mg/m<sup>2</sup> p.c. i.v. raz w miesiącu, stosowano u chorych z opornymi lub nawrotowymi postaciami MF i SS, uzyskując 56% odpowiedzi, jednak z krótkim, 5-miesięcznym, przeżyciem wolnym od progresji choroby [52].

Innymi lekami będącymi w fazie badań, stosowanymi u chorych z opornymi postaciami MF są temozolomid z grupy środków alkilujących, pozwalający na uzyskanie odpowiedzi u niemal 30% chorych w stopniu IB–IVA [53] oraz bortezomib. Zastosowanie tego ostatniego wydaje się celowe, ponieważ jądrowy czynnik  $\kappa B$  (ang. *nuclear factor*  $\kappa B$  – NF $\kappa B$ ) może odgrywać kluczową rolę w powstaniu oporności na apoptozę [54]. Pierwsze doświadczenia z użyciem bortezomibu w opornych postaciach CTCL wydają się zachęcające, gdyż odpowiedź uzyskuje się niemal u 2/3 chorych [55]. Należy zaznaczyć, że stosowanie analogów zasad purynowych (kladrybina, fludarabina) i polichemioterapii



u osób z MF i SS wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia immunosupresji i mielosupresji oraz zwiększoną podatnością na infekcje.

Polichemioterapia, z uwagi na powyższe ograniczenia, powinna być stosowana jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub chorych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów wewnętrznych, u których konieczna jest szybka redukcja masy guza [4]. Zastosowanie polichemioterapii, np. schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metyloprednizolon) czy kladrybiny lub fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie odpowiedzi, ale jest ona zwykle krótkotrwała [56–58]. U pacjentów w stopniu T3 w przypadku rozpadu guzów wskazane jest stosowanie doustnej profilaktyki antybiotykowej. Miejscowo zaleca się tym chorym używanie jedynie środków antyseptycznych, np. dichlorowodoru oktenidyny w płynie. Należy natomiast unikać miejscowego stosowania antybiotyków z uwagi na szybki rozwój oporności.

Jedyną możliwość wyleczenia, której rozważenie jest ważne u młodych chorych, daje alogeniczne przeszczepienie komórek układu krwiotwórczego. Niedawno opublikowane doświadczenia dotyczące zastosowania alo-HCT są zachęcające [5]. Dowodzą istnienia silnej reakcji przeszczepu przeciw białaczce i możliwości uzyskania trwałych remisji. Procedura połączona ze standardowym kondycjonowaniem pozwala na uzyskanie całkowitych i trwałych remisji, jednak wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia infekcji i powikłań okołoprzeszczepowych. Z kolei zastosowanie procedury ze zredukowanym kondycjonowaniem (ang. *reduced intensity conditioning* alo-HCT, RIC alo-HCT) cechuje się mniejszą śmiertelnością okołoprzeszczepową, ale czas trwania odpowiedzi na leczenie może być krótszy, w szczególności u osób z zaawansowanym MF lub SS lub transformacją MF. Z tego też powodu zastosowanie alo-HCT należy brać pod uwagę przede wszystkim u młodych osób w zaawansowanych stadiach choroby (stopień III–IV), przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN- $\alpha$ , beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub denileukin diftiteksem (te dwa ostatnie leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym) [4].

Transformacja ziarniniaka grzybiastego

Mimo łagodnego przebiegu większości przypadków wczesnego stadium MF, możliwy jest także

w tym czasie u około 8–39% chorych rozwój guzów w przebiegu transformacji wielokomórkowej, co bardzo pogarsza rokowanie. Transformacja rozumiana jest jako obecność w badaniu histopatologicznym 4-krotnie większych komórek w porównaniu z małymi limfocytami, w liczbie przekraczającej 25% komórek nacieku lub formujących widoczne mikroskopowo guzki [59, 60]. Ryzyko wystąpienia transformacji zwiększa się w przypadku stadiów zaawansowanych, dużego stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny oraz dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactic dehydrogenase* – LDH) w surowicy [59, 61]. Średni czas przeżycia chorych na MF z transformacją wielokomórkową nie przekracza 2 lat; szczególnie krótko żyją pacjenci, u których do transformacji doszło we wczesnym stadium choroby. Obecność transformacji wielokomórkowej potwierdzonej w badaniu histopatologicznym zmusza do intensyfikacji leczenia (chemioterapia systemowa i/lub radioterapia – w zależności od liczby ognisk nowotworowych) [4]. Konieczna jest wnikliwa diagnostyka przeprowadzona przez dermatopatologa w celu wykluczenia przypadków *lymphomatoid papulosis* mogących towarzyszyć MF i niepogarszających rokowania.

W przypadku postaci erythrodermicznych należy wdrożyć PUVA, a w razie nieskuteczności fototerapii powinno się zastosować TSEB. Warto także starannie zdiagnozować pacjenta w kierunku potencjalnych ognisk infekcji, gdyż leczenie ich doprowadza do poprawy stanu klinicznego (zmniejszenie nasilenia erythrodermii) [62, 63]. W przypadku obecności komórek Sézary'ego we krwi najkorzystniejszą metodą terapeutyczną jest fotofereza pozaustrojowa (ang. *extracorporeal photopheresis* – ECP). W przeprowadzonym badaniu klinicznym II fazy uzyskano poprawę u 30–80% chorych [64–66]. Fotoferezę pozaustrojową można łączyć z PUVA, beksaroteniem i IFN- $\alpha$  [4]. Terapią drugiego rzutu jest leczenie beksaroteniem, alemtuzumabem oraz denileukinem diftiteksem i HDAC (leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym) [4].

## Odmiany ziarniniaka grzybiastego

Odmiana folikulotropowa

Ze względu na głębokość nacieku odmiana folikulotropowa MF we wczesnych stadiach nie odpowiada w stopniu tak znacznym jak odmiana klasyczna MF na terapię ograniczone do skóry, takie jak mechlerotamina (lek dostępny w Polsce w imporcie docelowym) czy PUVA. Fototerapia powinna być stosowana tylko w połączeniu z INF- $\alpha$  oraz retinoidami lub reksinoidami. Rekomenduje się terapię TSEB, a w przypadku przetrwałych guzów radioterapię celowaną [1, 67].

### Siatkowica pagetoidalna

Siatkowica pagetoidalna obejmuje postać zlokalizowaną typu Worringera-Koloppa (odmiana Ketrona-Goodmana została zakwalifikowana jako CTCL, agresywny, epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+ lub CTCL z komórek T  $\gamma/\delta$  lub okazała się guzowatym stadium klasycznej postaci MF). Terapią z wyboru jest radioterapia lub wycięcie chirurgiczne zmiany, natomiast alternatywą leczenie miejscowe steroidami lub mechloreتامiną (lek dostępny w Polsce w imporcie docelowym) [1, 68–70].

### Skóra obwisła i ziarniniakowa

Odmiana ta charakteryzuje się rozwojem wiotkich, obwisłych fałdów skóry w dołach pachowych i pachwinowych, z ziarniniakowym naciekiem z klonalnych komórek T. Zalecaną metodą jest radioterapia. Po zabiegach chirurgicznego usunięcia zmian obserwowano gwałtowne nawroty [1, 71–73].

### Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego, definiowany jako triada następujących objawów: erythrodermia nowotworowa, limfadenopatia oraz odczyn białaczkowy we krwi, powinien być odróżniany od stanów, w których dochodzi do rozwoju erythrodermii u pacjentów z wcześniejszymi zmianami typowymi dla MF (zgodnie z klasyfikacją WHO) [1, 2, 74]. Średni czas przeżycia pacjentów z SS wynosi 31 miesięcy, a 5 lat przeżywa około 34% chorych, podczas gdy w przypadku erythrodermicznych postaci MF przeżycie mieści się w granicach od 1,5 roku do 10 lat (w zależności od wieku, stopnia zajęcia węzłów chłonnych, zajęcia krwi obwodowej oraz aktywności LDH w surowicy) [72, 73]. Metodą z wyboru jest ECP stosowana odrębnie lub w połączeniu z PUVA, beksarotemem lub IFN- $\alpha$ . Podobnie jak w zaawansowanych postaciach MF, zaleca się rozpoczęcie leczenia systemowego od leków o innym mechanizmie działania, takich jak IFN- $\alpha$ , beksaroten, romidepsin czy denileukin diftitoks (dwa ostatnie leki dostępne w Polsce w imporcie docelowym). Zasady stosowania chemioterapii systemowej są podobne

**Tabela VIII.** Zalecane leczenie *lymphomatoid papulosis*  
**Table VIII.** Recommendations for treatment of *lymphomatoid papulosis*

|   |
|---|
| <b>Leczenie I linii</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• postawa wyczekująca (ang. <i>wait and watch</i>)</li> <li>• MTX 5–20 mg/tydzień</li> </ul>         |
| <b>Leczenie II linii</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• fototerapia PUVA (można łączyć z IFN-<math>\alpha</math>, retinoidami lub reksinoidami)</li> </ul> |

jak w MF. U osób z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od MTX w dawce 15–25 mg raz na tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę. Małe dawki MTX są dobrze tolerowane i można je podawać przewlekłe, przez kilka lat [75]. U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną [4]. U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania alo-HCT, zanim zastosuje się agresywniejszą chemioterapię. Zasady leczenia chorych z SS w stopniu III i IVA przedstawiono w tabeli VI.

### Pierwotne skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+

Pomimo niepokojącego obrazu histopatologicznego, charakteryzującego się nasiloną atypią komórkową, rokowanie w pierwotnych skórnych chorobach limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+ jest bardzo dobre.

#### *Lymphomatoid papulosis* (LyP)

Choroba ma przewlekły (wieloletni) i nawrotowy przebieg. Grudki, okresowo z nekrozą na powierzchni, mają tendencję do samoustępowania, co wymusza cierpliwą postawę wyczekującą, często bez konieczności wdrażania jakiejkolwiek terapii (tzw. strategia *wait and watch*). Ponieważ nie ma możliwości wyleczenia choroby, a stosowane metody terapeutyczne przynoszą tylko krótkotrwałe korzyści, należy wybierać terapię jak najmniej obciążającą. Wskazane są małe dawki MTX (5–20 mg/tydzień), a także PUVA oraz chemioterapia miejscowa. Uzyskane remisje trwają krótko (tygodnie–miesiące), dlatego też w przypadku nielicznych zmian, bez bliznowacenia, zaleca się postawę wyczekującą [1, 76, 77]. Zasady postępowania leczniczego w LyP przedstawiono w tabeli VIII.

### Pierwotny chłoniak skóry anaplastyczny z dużych komórek T CD30+

Chorobę tę (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma* – pc-ALCL) rozpoznaje się na podstawie badania histopatologicznego, potwierdzającego ekspresję antygenu CD30+ na ponad 75% komórek, bez objawów LyP, MF lub innego typu CTCL rozpoznanego przed diagnozą pc-ALCL.

Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, w którym obserwuje się rozlane zmiany guzowate, lecz się – podobnie jak LyP – doustnym MTX, jednak często w większych dawkach, do 30 mg/tydzień. Po osiągnięciu remisji choroby leczenie można stopniowo odstawiać i zwykle nie obserwuje się nawrotów. Pojedyncze guzy w przebiegu pc-ALCL lecz się za pomocą radioterapii, średnio 10–15 Gy, w 3–5 dawkach. Chemioterapia jest z regu-

ły niewskazana i bywa stosowana tylko u nielicznych chorych z nawracającymi, mnogimi zmianami skórnymi [78]. W rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się natomiast chemioterapię, zwykle opierającą się na schematach CHOP [1, 76, 77]. Zasady postępowania leczniczego w pc-ALCL przedstawiono w tabeli IX.

### Białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych

Białaczka lub chłoniak z komórek T u dorosłych (ang. *adult T-cell leukemia/lymphoma* – ATLL) wiąże się z infekcją wirusem HTLV-1. W Polsce nie stwierdza się zapadalności na tę chorobę. Większość przypadków charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i wymaga chemioterapii, np. wg schematu CHOP. W przypadkach o łagodniejszym przebiegu można zastosować terapię ograniczoną do skóry, podobnie jak w MF [1, 79, 80].

### Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej

Chłoniak T-komórkowy o pierwotnym umiejscowieniu podskórnym charakteryzuje się dobrym rokowaniem – 5 lat przeżywa około 81% chorych. Większość pacjentów wymaga przewlekłej steroidoterapii (prednizon w dawce 30–50 mg/dobę), w przypadkach opornych w skojarzeniu z małymi dawkami MTX. U niektórych chorych chłoniak ten może być jednak powikłany zespołem hemofagocytarnym – niezbędna jest wówczas chemioterapia (CHOP) i/lub radioterapia [1, 81–87].

### Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK lub T, typ nosowy

Chłoniak ten prawie zawsze wiąże się z infekcją wirusem Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus* – EBV). Skóra jest drugim w kolejności narządem zajmowanym przez tę odmianę rozrostu limfoproliferacyjnego (po jamie nosowej i nosogardzieli) i może stanowić zarówno pierwotną, jak i wtórną lokalizację. Przebieg choroby jest bardzo agresywny. Nie należy rozpoczynać leczenia od chemioterapii, po której odpowiedzi są krótkie i szybko dochodzi do progresji. Leczeniem z wyboru jest radioterapia, a tylko w przypadku braku odpowiedzi można podjąć próbę systemowego leczenia chemioterapią (np. CHOP) [1, 88, 89].

### Pierwotne chłoniaki skóry z obwodowych komórek T, odmiany rzadkie

Pierwotny chłoniak skóry agresywny epidermotropowy z cytotoksycznych komórek CD8+, pierwotny chłoniak skóry z komórek T  $\gamma/\delta$

Optymalne leczenie tych agresywnych chłoniaków skóry nie jest znane. Większość ośrodków sto-

**Tabela IX.** Zalecane leczenie pierwotnego skórno- anaplastycznego z dużych komórek CD30+

**Table IX.** Recommendations for treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma

#### Leczenie I linii

- wycięcie chirurgiczne
- radioterapia
- MTX *p.o.* (30 mg/tydzień)

#### Leczenie II linii

- MTX
- radioterapia
- chemioterapia (CHOP)

suje chemioterapię (np. CHOP) w skojarzeniu z radioterapią. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć alo-HCT [1, 69, 81, 90–93].

Pierwotny chłoniak skóry z małych lub średnich komórek T CD4+

W przypadkach pojedynczych zmian skórnych można zastosować wycięcie chirurgiczne lub radioterapię. W pozostałych przypadkach wykorzystuje się cyklofosfamid lub IFN- $\alpha$  [1, 68, 94–96].

### PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRY Z KOMÓREK B

Przebieg chłoniaków B-komórkowych (ang. *cutaneous B-cell lymphoma* – CBCL) o pierwotnej lokalizacji ograniczonej do skóry, takich jak pierwotny skórnym chłoniak strefy brzeżnej i CBCL z ośrodków rozmnażania, jest zwykle łagodny, a rokowanie dobre. Leczenie opiera się głównie na chirurgicznym usunięciu zmiany lub radioterapii [1, 97–114]. U osób z chłoniakiem strefy brzeżnej z potwierdzoną infekcją *Borrelia burgdorferi* należy włączyć antybiotykoterapię (V-penicylinę lub doksycyklinę). Leczeniem II linii w pierwotnych skórnym CBCL jest zastosowanie INF- $\alpha$  lub rituksymabu bezpośrednio do zmiany skórnej (w dawce 10–30 mg, 3 razy w tygodniu, 1–2 cykle w odstępach 4-tygodniowych) [3]. Chemioterapię stosuje się wyjątkowo, głównie w przypadku uogólnionych i bardzo zaawansowanych zmian skórnych w stadium T3 lub w razie zajęcia układowego, a więc obecności zmian pozaskórnych. Zaleca się wówczas monoterapię chlorambucylem lub polichemioterapię według schematu COP z rituksymbem lub bez. Zasady postępowania terapeutycznego w pierwotnych skórnym CBCL przedstawiono w tabeli X.

### Pierwotny chłoniak skóry rozlany z dużych komórek B typu kończynowego

W pierwotnych chłoniakach rozlanych z dużych komórek B typu kończynowego, w przypadku cho-

roby ograniczonej do skóry (stadium T1–T2) zaleca się stosowanie polichemioterapii według schematu R-CHOP z uzupełniającą radioterapią miejscową lub tylko radioterapię u osób niekwalifikujących się do chemioterapii. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby, tj. w uogólnionym zajęciu skóry (stadium T3) lub w przypadku zmian ogniskowych chłoniaka zlokalizowanych poza skórą, leczeniem z wyboru jest natomiast zastosowanie cykli R-CHOP z miejscową radioterapią lub bez niej [1, 97, 104, 108, 110, 115–117]. Schemat leczenia przedstawiono w tabeli XI.

## RADIOTERAPIA CHORYCH NA PIERWOTNE CHŁONIAKI SKÓRY

Promieniowanie jonizujące stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod leczenia chłoniaków skóry, w szczególności CTCL [118]. W zależności od rozległości i głębokości naciekania skóry przez chłoniaki mogą mieć zastosowanie różnego rodzaju wiązki napromieniania, począwszy od konwencjonalnego promieniowania rentgenowskiego, tzw. ortowoltowego o niskiej energii (80–140 kVp)

**Tabela X.** Zalecane leczenie pierwotnych skórnych chłoniaków B-komórkowych

*Table X. Recommendations for treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas*

### Zmiany pojedyncze

#### Leczenie I linii:

- usunięcie chirurgiczne
- radioterapia
- antybiotyki w przypadku towarzyszącej infekcji *Borrelia burgdorferi* (fenoksymetylopenicylina, doksycyklina)

#### Leczenie II linii:

- iniekcje rituksymabu do zmiany skórnej
- iniekcje IFN- $\alpha$  do zmiany skórnej
- steroidy miejscowo lub w iniekcjach do zmiany

### Zmiany liczne

#### Leczenie I linii:

- radioterapia
- antybiotyki jw.
- chlorambucyl
- INF- $\alpha$  podskórnie

#### Leczenie II linii:

- iniekcje IFN- $\alpha$  do zmiany skórnej
- iniekcje rituksymabu do zmiany skórnej
- steroidy miejscowo lub w iniekcjach do zmiany
- rituksymab *i.v.* lub COP z rituksymabem lub bez, gdy zmiany skórne (stopień T3) są uogólnione i bardzo zaawansowane lub w przypadku zajęcia układowego

lub nieco wyższej (200–280 kVp), poprzez promieniowanie  $\gamma$  Co-60 (1,2 MeV), aż po szeroki zakres wiązek promieniowania jonizującego generowanych w przyspieszaczach liniowych – elektronowych (4–20 MeV), które penetrują w powierzchowne i głębsze warstwy skóry, w tkankę podskórną i rejon węzłów chłonnych, albo wysokoenergetycznych fotonów X (4–20 MeV) do napromieniania zmian nowotworowych położonych w głębi ciała. Jeśli ma się do czynienia z chłoniakiem zajmującym rozległe obszary skóry, ale w sposób powierzchowny, stosuje się metodę napromieniania TSEB. Najczęściej technika ta jest stosowana w leczeniu MF. W tabeli XII przedstawiono europejsko-amerykańskie uzgodnienia dotyczące strategii postępowania w chłoniakach skórnych [119].

### Technika napromieniania na całe ciało elektronami u chorych na chłoniaki skóry

Metodę TSEB wprowadzono już w latach 50. zeszłego wieku. Z czasem, w miarę unowocześniania aparatury technika ta była modyfikowana i obecnie opiera się na wykorzystaniu wiązek elektronowych generowanych w przyspieszaczach liniowych o energii 3–6 MeV oraz rzadziej 9 MeV. Jest jedną z najtrudniejszych technik w całej radioterapii, wymagającą czasochłonnej pracy zespołu doświadczonych lekarzy radioterapeutów, fizyków medycznych oraz inżynierów elektroników. W Centrum Onkologii w Warszawie technikę TSEB wprowadzono w 1992 roku. Szczegóły techniczne opisano w czasopiśmie *Nowotwory* [120]. Również w ośrodku onkologicznym w Szczecinie możliwe było napromienianie chorych elektronami na całe ciało od 1996 roku [121].

**Tabela XI.** Zalecane leczenie pierwotnego skórniego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B typu kończynowego

*Table XI. Recommendations for treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type*

### Zmiany pojedyncze

#### Leczenie I linii:

- stopień T1–T2: immunochemioterapia (R-CHOP) + radioterapia uzupełniająca
- radioterapia – u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii

### Zmiany liczne, rozsiane

#### Leczenie I linii:

- immunochemioterapia (R-CHOP) z radioterapią lub bez

**Uwaga:** Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B

#### Leczenie I linii:

- immunochemioterapia (także w przypadkach ograniczonych do skóry)

Chorego napromienia się w pozycji stojącej i podczas jednej sesji napromienianie stosuje się na 2 do 8 pól obejmujących całe ciało; ustawia się go w kierunku padającej wiązki elektronów kolejno z każdego pola pod innym kątem, aby uzyskać jednorodną dawkę w obrębie całej skóry – zarówno kończyn, jak i tułowia. Im większa jest liczba pól, tym bardziej jednorodny rozkład dawki. Niektóre ośrodki stosują także technikę obrotową. Wówczas pacjent podczas sesji napromieniania znajduje się przez cały czas nieruchomo w jednej pozycji [122]. Najbardziej optymalnym schematem jest zastosowanie 6 pól – 3 przednich i 3 tylnych [123]. Chory podczas jednego cyklu napromieniania, stojąc przodem do wiązki padających elektronów, napromieniany jest kolejno w 6 pozycjach. Każdy cykl napromieniania realizuje się w ciągu 2 dni – pierwszego dnia stosuje się pole przednie na wprost, tylne prawe skośne i tylne lewe skośne, natomiast drugiego – pole tylne na wprost, przednie prawe skośne i przednie lewe skośne. W ciągu jednego 2-dniowego cyklu napromieniania aplikuje się dawkę całkowitą od 1,5 Gy do 2,0 Gy. Lepiej tolerowana jest dawka mniejsza, tj. 1,5 Gy, szczególnie u chorych, którzy mają zmiany atroficzne skóry, lub w sytuacji, kiedy napromienianie techniką TSEB stosuje się powtórnie. Chorych napromienia się 4 dni w tygodniu, co daje dawkę całkowitą 6–8 Gy na tydzień. Przy założeniu radykalnym TSEB dawka całkowita wynosi 30–40 Gy, podana przez 8–10 tygodni z przerwą 1–2 tygodni po osiągnięciu dawki 18–20 Gy. Przy założeniu paliatywnym TSEB dawka całkowita wynosi 10–20 Gy. Podczas wszystkich seansów napromieniania prowadzi się bieżącą weryfikację deponowanej w skórze dawki całkowitej za pomocą termoluminoforów umieszczanych każdorazowo na skórze pacjenta z odczytem dozymetrycznym po każdej sesji. Rutynowo stosuje się osłonę rogówki i soczewki, zakładając, że gałka oczna może otrzymać nie więcej niż 15% dawki całkowitej absorbowanej na powierzchni skóry. Osłania się również palce i boczne powierzchnie rąk i stóp w celu uniknięcia nasilonych reakcji ze strony skóry tych okolic (zjawisko nakładania się na siebie wielu pól). Podczas stosowania TSEB z założeniem paliatywnym zaleca się także stosowanie osłony skóry niezajętej nowotworem. Na miejsca ciała, które nie są bezpośrednio ekspozowane podczas tej techniki, tj. na podeszwy stóp, okolice krocza, wewnętrzne górne części ud, okolice pachowe, tylne części uszu, szczyt czaszki oraz okolice pod gruczołami piersiowymi u kobiet, stosuje się dodatkowe napromienianie elektronami z pól wydzielonych, podając dawkę 1 Gy dziennie do uzyskania dawki całkowitej 20 Gy. Im większą zastosowano dawkę całkowitą napromieniania, tym większy jest odsetek odpowiedzi – około 50% chorych odpowiada po podaniu 8–20 Gy,

**Tabela XII.** Zalecenia dotyczące zastosowania radioterapii w pierwotnych chłoniakach skórnych na podstawie uzgodnień europejsko-amerykańskich [118]

**Table XII.** Recommendations for radiotherapy in primary cutaneous lymphomas according to European-American revision [118]

| Leczenie I linii         |   |
|--------------------------|---|
| CS IA (zmiany minimalne) | napromienianie okolic zajętych (IFRT); TSEB nie jest zalecana |
| CS IA i T1 N1            | TSEB – wersja mniej intensywne                                |
| CS IB i T2 N1            | jak w CS IA; opcja – leczenie skojarzone: IFRT + PUVA         |
| CS IIB                   | TSEB; leczenie skojarzone                                     |
| CS III                   | TSEB  |
| CS IVA                   | IFRT (fotony X); leczenie skojarzone                          |
| CS IVB                   | TSEB; opcja – leczenie skojarzone                             |
| zespół Sézary'ego        | fotokemioterapia; leczenie skojarzone                         |
| Leczenie II linii        |   |
| CS IA, IIA               | TSEB  |
| CS IIB–IVB               | leczenie skojarzone   |

około 70% po dawce 20–30 Gy, a 95% po dawce 30–40 Gy. Całkowite przeżycia pięcioletnie wynoszą odpowiednio: 96% dla chorych za zmianami płaskimi i ograniczonymi, 75% przy zmianach uogólnionych, ale płaskich, 54% przy zmianach o charakterze erytrodermii i 28% dla chorych za zmianami guzkowymi [124]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem TSEB należą: całkowite wyłysienie (100%), przebarwienia paznokci (100%), obrzęk dłoni i stóp (poniżej 50%), krwawienia z nosa (poniżej 10%), pęcherze na palcach i stopach (poniżej 5%), obrzęk ślinianek (poniżej 3%), ginekomastia u mężczyzn (poniżej 3%), łzawienie (poniżej 1%) oraz przewlekła dystrofia paznokci, przewlekła suchość w jamie ustnej, częściowe lub całkowite wyłysienie i parestezje opuszek palców trwające ponad rok (poniżej 1%).

### Radioterapia konwencjonalna na pola wydzielone

Podobnie jak w większości nowotworów, również w przypadku chłoniaków skóry stosuje się radioterapię konwencjonalną na pola wydzielone obejmujące zmiany chłoniakowe. Może to być napromienianie z założeniem radykalnym w przypadkach zmian powierzchniowych i nienaciekających głębiej, kiedy choroba ma charakter ograniczony, nierozsiany, w tym także jako element leczenia skojarzonego lub z założeniem paliatywnym w celu opóźnienia wzrostu nowotworu w konkretnej lokalizacji i/lub opóźnienia wystąpienia niekorzystnych

objawów i dolegliwości związanych z progresją choroby. Radioterapia może mieć także charakter ratunkowy w stanach nagłych związanych z postępem choroby nowotworowej, zagrażających życiu chorego. Mając do dyspozycji nowoczesną megawoltową aparaturę radioterapeutyczną, stosownie do sytuacji klinicznej używa się wysokoenergetycznych wiązek promieniowania X lub wiązek elektronów dla zmian nowotworowych powierzchniowych. Dawki całkowite napromieniania mieszczą się w granicach 10–40 Gy, zależnie od wskazań onkologicznych. Granice pól zaplanowane do napromieniania oznacza się w kilku punktach tatuażem na wypadek konieczności zastosowania radioterapii w przyszłości na okolice przyległe w stosunku do aktualnie napromienianych. Tatuaż pomaga również w razie konieczności ponownego napromieniania tego samego pola z powodu wznowy choroby, pod warunkiem że nie zostaną przekroczone dawki tolerowane. Wykonuje się także dokumentację fotograficzną pozwalającą w przyszłości na dokładne odtworzenie pól, które były kiedykolwiek u danego pacjenta napromieniane [125, 126].

Chłoniaki skóry bardzo dobrze odpowiadają na radioterapię (90–95% całkowitych remisji), nawet w przypadku zmian guzowatych o średnicy przekraczającej 3 cm. Im większą zastosuje się dawkę całkowitą, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Po zastosowaniu dawki 10 Gy ryzyko nawrotu wynosi ponad 40%, po 20 Gy – 32%, między 20 Gy a 25 Gy – 20%, natomiast po przekroczeniu dawki całkowitej 30 Gy – blisko 0%. Większość nawrotów (80%) obserwuje się w pierwszym roku po napromienianiu, a prawie wszystkie nawroty mają miejsce w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia energią promienistą [127].

Do uzyskania adekwatnej kontroli miejscowej zmian skórnych u chorych na MF zwykle wystarczają dawki całkowite rzędu 30–40 Gy, dawka frakcyjna wynosi 2 Gy, chorych napromienia się 5 razy w tygodniu, a całkowity czas leczenia wynosi 3–4 tygodnie. Dla pojedynczych i ograniczonych zmian skórnych u chorych na CTCL i MF doskonale odpowiedzi obserwuje się po zastosowaniu napromieniania wiązką elektronów z pól wydzielonych dawką całkowitą 30 Gy. Dla tej grupy chorych całkowite dziesięcioletnie przeżycia zbliżają się do 100%, a dziesięcioletni okres wolny od wznowy stwierdza się u 80% pacjentów. W niektórych sytuacjach klinicznych, w przypadkach zaawansowanych postaci CTCL można zastosować z założeniem paliatywnym napromienianie chorego na całe ciało wiązką wysokoenergetycznych fotonów X w małych dawkach [118, 119, 127]. Należy pamiętać, że u większości chorych na chłoniaki skóry regresja zmian chorobowych widoczna jest dopiero po 6–8 tygodniach od zakończenia radioterapii.

**W przygotowaniu powyższych Rekomendacji uczestniczyli także następujący członkowie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków:** Andrzej Balcerzak, Piotr Boguradzki, Barbara Brzeska, Ewa Chmielowska, Joanna Czuwara, Grzegorz Dyduch, Wiesław Gliński, Robert Gniadecki, Aleksandra Grzanka, Alina Jankowska-Konsur, Alina Jarema, Wojciech Jurczak, Ewa Kazanowska, Wanda Knopińska-Posłuszny, Anna Kowalczyk, Renata Kroll, Lilianna Kulczycka, Beata Kumiega, Wojciech Legieć, Renata Maryniak, Grzegorz Mazur, Elżbieta Meszyńska, Karolina Olek-Hrab, Michał Osowiecki, Anna Pastwińska, Ewa Paszkiewicz-Kozak, Beata Piątkowska-Jakubas, Ewa Robak, Iwona Rogala-Poborska, Joanna Romejko-Jarosińska, Jadwiga Roszkiewicz, Lidia Rudnicka, Grzegorz Rymkiewicz, Dariusz Sawka, Wojciech Silny, Monika Słowińska, Michał Taszner, Anna Twardosz, Edyta Węgrzyn, Dorota Wielowieyska-Szybińska, Anna Wojas-Pelc, Dariusz Wołowicz, Tomasz Wróbel, Renata Zaucha, Dorota Zduńczyk.

Autorzy pracy nie zgłaszają sprzeczności interesów.

#### Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. i inni: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105, 3768-3785.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. i inni: WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2008, 179-317.
3. Gniadecki R.: Zasady leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. *Onkol Prakt Klin* 2009, 3, 103-108.
4. Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.: How we treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood* 2009, 114, 4337-4353.
5. Duarte R.F., Schmitz N., Servitje O., Sureda A.: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41, 597-604.
6. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G., Duvic M., Heald P., Laroche L. i inni: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 95-106.
7. Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Amin S.: Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998, 134, 949-954.
8. Herrmann J.J., Roenigk H.H. Jr, Hurria A., Kuzel T.M., Samuelson E., Rademaker A.W. i inni: Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33, 234-242.
9. Wolska H.: Fototerapia w dermatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006, 19-46.

10. **Berthelot C., Rivera A., Duvic M.:** Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J Drugs Dermatol* 2008, 7, 655-666.
11. **Carter J., Zug K.A.:** Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, 39-50.
12. **Hofer A., Cerroni L., Kerl H., Wolf P.:** Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999, 135, 1377-1380.
13. **Gathers R.C., Scherschun L., Malick F., Fivenson D.P., Lim H.W.:** Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 191-197.
14. **Rupoli S., Barulli S., Guiducci B., Offidani M., Mozzicafreddo G., Simonacci M. i inni:** Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* 1999, 84, 809-813.
15. **Stadler R., Otte H.G., Luger T., Henz B.M., Kühl P., Zwingers T. i inni:** Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998, 92, 3578-3581.
16. **Thomsen K., Hammar H., Molin L., Volden G.:** Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol* 1989, 69, 536-538.
17. **Quirós P.A., Jones G.W., Kacinski B.M., Braverman I.M., Heald P.W., Edelson R.L. i inni:** Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38, 1027-1035.
18. **Hoppe R.T., Abel E.A., Deneau D.G., Price N.M.:** Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol* 1987, 5, 1796-1803.
19. **Vonderheid E.C., Tan E.T., Kantor A.F., Shrager L., Micaily B., Van Scott E.J.:** Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 416-428.
20. **Kim Y.H., Martinez G., Varghese A., Hoppe R.T.:** Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003, 139, 165-173.
21. **Chinn D.M., Chow S., Kim Y.H., Hoppe R.T.:** Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 43, 951-958.
22. **Wilson L.D., Jones G.W., Kim D., Rosenthal D., Christensen I.R., Edelson R.L. i inni:** Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43, 54-60.
23. **Duvic M., Olsen E.A., Omura G.A., Maize J.C., Vonderheid E.C., Elmetts C.A. i inni:** A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of peldesine (BCX-34) cream as topical therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 940-947.
24. **Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A.:** Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 516-518.
25. **Deeths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P., Zeng C., Aeling J.L.:** Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 275-280.
26. **Abeni D., Frontani M., Sampogna F., Sera F., Bolli S., Corona R. i inni:** Circulating CD8+ lymphocytes, white blood cells, and survival in patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2005, 153, 324-330.
27. **Knobler R.M., Trautinger F., Radaszkiewicz T., Kokošchka E.M., Micksche M.:** Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24, 247-252.
28. **Zhang C., Duvic M.:** Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003, 16, 322-330.
29. **Talpur R., Ward S., Apisarnthanarax N., Breuer-Mcham J., Duvic M.:** Optimizing beksarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 672-684.
30. **Duvic M., Hymes K., Heald P., Breneman D., Martin A.G., Myskowski P. i inni:** Beksarotene Worldwide Study Group. Beksarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2456-2471.
31. **Duvic M., Martin A.G., Kim Y., Olsen E., Wood G.S., Crowley C.A. i inni:** Worldwide Beksarotene Study Group. Phase 2 and 3 clinical trial of oral beksarotene (Targetin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001, 137, 581-593.
32. **Gniadecki R., Assaf C., Bagot M., Dummer R., Duvic M., Knobler R. i inni:** The optimal use of beksarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2007, 157, 433-440.
33. **Breneman D., Duvic M., Kuzel T., Yocum R., Truglia J., Stevens V.J.:** Phase 1 and 2 trial of beksarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002, 138, 325-332. Erratum in: *Arch Dermatol* 2002, 138, 1386.
34. **Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., McMillan A.:** Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 873-878.
35. **McDonald C.J., Bertino J.R.:** Treatment of mycosis fungoides lymphoma: effectiveness of infusions of methotrexate followed by oral citrovorum factor. *Cancer Treat Rep* 1978, 62, 1009-1014.
36. **Avilés A., Nambo M.J., Neri N., Castañeda C., Cleto S., Gonzalez M. i inni:** Interferon and low dose methotrexate improve outcome in refractory mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Cancer Biother Radiopharm* 2007, 22, 836-840.
37. **Kaye F.J., Bunn P.A. Jr, Steinberg S.M., Stocker J.L., Ihde D.C., Fischmann A.B. i inni:** A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989, 321, 1784-1790.
38. **Mann B.S., Johnson J.R., He K., Sridhara R., Abraham S., Booth B.P. i inni:** Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007, 13, 2318-2322.
39. **Piekarz R., Frye R., Turner M., Wright J.J., Allen S.L., Kirschbaum M.H. i inni:** Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009, 27, 5410-5417.
40. **Prince H.M., Bishton M.J., Johnstone R.W.:** Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promi-

- sing activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol* 2009, 5, 601-612.
41. **Gimsing P.**: Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor. *Expert Opin Invest Drugs* 2009, 18, 501-508. Erratum in: *Expert Opin Invest Drugs* 2009, 18, 873.
  42. **Bernengo M.G., Quaglini P., Comessatti A., Ortoncelli M., Novelli M., Lisa F. i inni**: Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007, 92, 784-794.
  43. **Enblad G., Hagberg H., Erlanson M., Lundin J., MacDonald A.P., Repp R. i inni**: A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004, 103, 2920-2924.
  44. **Kennedy G.A., Seymour J.F., Wolf M., Januszewicz H., Davison J., McCormack C. i inni**: Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2003, 71, 250-256.
  45. **Thursky K.A., Worth L.J., Seymour J.F., Prince H.M., Slavin M.A.**: Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol* 2006, 132, 3-12.
  46. **Gautschi O., Blumenthal N., Streit M., Solenthaler M., Hunziker T., Zenhäusern R.**: Successful treatment of chemotherapy-refractory Sézary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). *Eur J Haematol* 2004, 72, 61-63.
  47. **Fisher D.C., Tawa M., Walsh M., Clark R.A., Kupper T.S.**: Low-dose alemtuzumab is uniquely effective in refractory leukemic cutaneous T cell lymphoma (L-CTCL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009, 114, 3748-3751.
  48. **Harland C.C., Balsitis M., Millard L.G.**: Sezary-type cutaneous T-cell leukaemia. Response to Winkelmann regimen. *Acta Derm Venereol* 1990, 70, 251-253.
  49. **Zinzani P.L., Baliva G., Magagnoli M., Bendandi M., Modugno G., Gherlinzoni F. i inni**: Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000, 18, 2603-2606.
  50. **Duvic M., Talpur R., Wen S., Kurzrock R., David C.L., Apisarnthanarax N.**: Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006, 7, 51-58.
  51. **Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N.H., Konrad H., Busch J.O., Kaatz M. i inni**: Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003, 98, 993-1001.
  52. **Quereux G., Marques S., Nguyen J.M., Bedane C., D'incan M., Dereure O. i inni**: Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008, 144, 727-733.
  53. **Tani M., Fina M., Alinari L., Stefoni V., Baccarani M., Zinzani P.L.**: Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005, 90, 1283-1284.
  54. **Sors A., Jean-Louis F., Pellet C., Laroche L., Dubertret L., Courtois G. i inni**: Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood* 2006, 107, 2354-2363.
  55. **Zinzani P.L., Musuraca G., Tani M., Stefoni V., Marchi E., Fina M. i inni**: Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, 25, 4293-4297.
  56. **Fierro M.T., Quaglini P., Savoia P., Verrone A., Bernengo M.G.**: Systemic polychemotherapy in the treatment of primary cutaneous lymphomas: a clinical follow-up study of 81 patients treated with COP or CHOP. *Leuk Lymphoma* 1998, 31, 583-588.
  57. **Akpek G., Koh H.K., Bogen S., O'Hara C., Foss F.M.**: Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999, 86, 1368-1376.
  58. **Mebazaa A., Dupuy A., Rybojad M., Mouly F., Moulon-guet I., Vignon-Pennamen M.D. i inni**: ESHAP for primary cutaneous T-cell lymphomas: efficacy and tolerance in 11 patients. *Hematol J* 2005, 5, 553-558.
  59. **Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R.**: Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998, 92, 1150-1159.
  60. **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.
  61. **Arulogun S.O., Prince H.M., Ng J., Lade S., Ryan G.F., Blewitt O. i inni**: Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008, 112, 3082-3087.
  62. **Talpur R., Bassett R., Duvic M.**: Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2008, 159, 105-112.
  63. **Jackow C.M., Cather J.C., Hearne V., Asano A.T., Musser J.M., Duvic M.**: Association of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, superantigen-positive *Staphylococcus aureus*, and oligoclonal T-cell receptor V beta gene expansion. *Blood* 1997, 89, 32-40. Erratum in: *Blood* 1997, 89, 3496.
  64. **Oliven A., Shechter Y.**: Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev* 2001, 15, 103-108.
  65. **Dani T., Knobler R.**: Extracorporeal photoimmunotherapy-photopheresis. *Front Biosci* 2009, 14, 4769-4777.
  66. **Scarlsbrick J.J., Taylor P., Holtick U., Makar Y., Douglas K., Berlin G. i inni**: U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008, 158, 659-678.
  67. **Van Doorn R., Scheffer E., Willemze R.**: Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002, 138, 191-198.
  68. **Willemze R., Kerl H., Sterry W., Berti E., Cerroni L., Chimenti S. i inni**: EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997, 90, 354-371.
  69. **Berti E., Tomasini D., Vermeer M.H., Meijer C.J., Alessi E., Willemze R.**: Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999, 155, 483-492.
  70. **Mielke V., Wolff H.H., Winzer M., Sterry W.**: Localized and disseminated pagetoid reticulosis. Diagnostic immunophenotypic findings. *Arch Dermatol* 1989, 125, 402-406.



71. **LeBoit P.E.**: Granulomatous slack skin. *Dermatol Clin* 1994, 12, 375-389.
72. **Van Haselen C.W., Toonstra J., van der Putte S.J., van Dongen J.J., van Hees C.L., van Vloten W.A.**: Granulomatous slack skin. Report of three patients with an updated review of the literature. *Dermatology* 1998, 196, 382-391.
73. **Clarijs M., Poot F., Laka A., Pirard C., Bourlond A.**: Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology* 2003, 206, 393-397.
74. **Burg G., Kempf W., Cozzio A., Döbbling U., Feit J., Gollig P.** i inni: WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005, 32, 647-674.
75. **Zackheim H.S., Epstein E.H. Jr.**: Low-dose methotrexate for the Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21, 757-762.
76. **Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., Heule F., Geerts M.L., van Vloten W.A.** i inni: Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000, 95, 3653-3661.
77. **Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E.**: Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 470-481.
78. **Kadin M.E., Carpenter C.**: Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003, 40, 244-256.
79. **Yamada Y., Tomonaga M.**: The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma* 2003, 44, 611-618.
80. **Hermine O., Allard I., Lévy V., Arnulf B., Gessain A., Bazarbachi A.**: French ATL Therapy Group. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002, 3, 276-282.
81. **Gonzalez C.L., Medeiros L.J., Brazier R.M., Jaffe E.S.**: T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. A clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol* 1991, 15, 17-27.
82. **Burg G., Dummer R., Wilhelm M., Nestle F., Ott M.M., Feller A.** i inni: A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. *N Engl J Med* 1991, 325, 1078-1081.
83. **Salhany K.E., Macon W.R., Choi J.K., Elenitsas R., Lessin S.R., Felgar R.E.** i inni: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am J Surg Pathol* 1998, 22, 881-893.
84. **Weenig R.H., Ng C.S., Perniciaro C.**: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: an elusive case presenting as lipomembranous panniculitis and a review of 72 cases in the literature. *Am J Dermatopathol* 2001, 23, 206-215.
85. **Santucci M., Pimpinelli N., Massi D., Kadin M.E., Meijer C.J., Müller-Hermelink H.K.** i inni: Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer* 2003, 97, 610-627.
86. **Hoque S.R., Child F.J., Whittaker S.J., Ferreira S., Orchard G., Jenner K.** i inni: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003, 148, 516-525.
87. **Massone C., Chott A., Metze D., Kerl K., Citarella L., Vale E.** i inni: Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004, 28, 719-735.
88. **Cheung M.M., Chan J.K., Lau W.H., Foo W., Chan P.T., Ng C.S.** i inni: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998, 16, 70-77.
89. **Bekkenk M.W., Jansen P.M., Meijer C.J., Willemze R.**: CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004, 15, 1097-1108.
90. **Agnarsson B.A., Vonderheid E.C., Kadin M.E.**: Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 569-577.
91. **Toro J.R., Liewehr D.J., Pabby N., Sorbara L., Raffeld M., Steinberg S.M.** i inni: Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003, 101, 3407-3412.
92. **De Wolf-Peeters C., Achten R.**: Gamma/delta T-cell lymphomas: a homogeneous entity? *Histopathology* 2000, 36, 294-305.
93. **Jaffe E.S., Krenacs L., Raffeld M.**: Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Semin Hematol* 2003, 40, 175-184.
94. **Grange F., Hedelin G., Joly P., Meijer C.J., Cerroni L., Bernengo M.** i inni: Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sézary syndrome. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Blood* 1999, 93, 3637-3642.
95. **Beljaards R.C., Meijer C.J., Van der Putte S.C., Hollema H., Geerts M.L., Bezemer P.D.** i inni: Primary cutaneous T-cell lymphoma: clinicopathological features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol* 1994, 172, 53-60.
96. **Bekkenk M.W., Vermeer M.H., Jansen P.M., van Marion A.M., Canninga-van Dijk M.R., Kluin P.M.** i inni: Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003, 102, 2213-2219.
97. **Dummer R., Kempf W., Hess Schmid M., Häffner A., Burg G.**: Therapy of cutaneous lymphoma - current practice and future developments. *Onkologie* 2003, 26, 366-372.
98. **Zenahlik P., Fink-Puches R., Kapp K.S., Kerl H., Cerroni L.**: Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt* 2000, 51, 19-24.
99. **Kirova Y.M., Piedbois Y., Le Bourgeois J.P.**: Radiotherapy in the management of cutaneous B-cell lymphoma. Our experience in 25 cases. *Radiother Oncol* 1999, 52, 15-18.
100. **Heinzerling L., Dummer R., Kempf W., Schmid M.H., Burg G.**: Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000, 136, 374-378.
101. **Paul T., Radny P., Kröber S.M., Paul A., Blaheta H.J., Garbe C.**: Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001, 144, 1239-1243.
102. **Kütting B., Bonsmann G., Metze D., Luger T.A., Cerroni L.**: Borrelia burgdorferi-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 311-314.

103. **Voss N., Kim-Sing C.:** Radiotherapy in the treatment of dermatologic malignancies. *Dermatol Clin* 1998, 16, 313-320.
104. **Heinzerling L.M., Urbanek M., Funk J.O., Peker S., Bleck O., Neuber K. i inni:** Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000, 89, 1835-1844.
105. **Gellrich S., Muche J.M., Pelzer K., Audring H., Sterry W.:** Anti-CD20 antibodies in primary cutaneous B-cell lymphoma. Initial results in dermatologic patients. *Hautarzt* 2001, 52, 205-210.
106. **Sabroe R.A., Child F.J., Woolford A.J., Spittle M.F., Russell-Jones R.:** Rituximab in cutaneous B-cell lymphoma: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2000, 143, 157-161.
107. **Rijlaarsdam J.U., Toonstra J., Meijer O.W., Noordijk E.M., Willemze R.:** Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: a clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996, 14, 549-555.
108. **Grange F., Bekkenk M.W., Wechsler J., Meijer C.J., Cerroni L., Bernengo M. i inni:** Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001, 19, 3602-3610.
109. **Soda R., Costanzo A., Cantonetti M., Orlandi A., Bianchi L., Chimenti S.:** Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol* 2001, 81, 207-208.
110. **Bekkenk M.W., Vermeer M.H., Geerts M.L., Noordijk E.M., Heule F., van Voorst Vader P.C. i inni:** Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2471-2478.
111. **Cerroni L., Arzberger E., Pütz B., Höfler G., Metzger D., Sander C.A. i inni:** Primary cutaneous follicle center cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood* 2000, 15, 3922-3928.
112. **Pimpirelli N., Vallecchi C.:** Local orthovolt radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: results in a series of 115 patients. *Skin Cancer* 1999, 14, 219-224.
113. **Piccinno R., Caccialanza M., Berti E.:** Dermatologic radiotherapy of primary cutaneous follicle center cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2003, 13, 49-52.
114. **Smith B.D., Glusac E.J., McNiff J.M., Smith G.L., Heald P.W., Cooper D.L. i inni:** Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004, 22, 634-639.
115. **Vermeer M.H., Geelen F.A., van Haselen C.W., van Voorst Vader P.C., Geerts M.L., van Vloten W.A. i inni:** Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol* 1996, 132, 1304-1308.
116. **Brogan B.L., Zic J.A., Kinney M.C., Hu J.Y., Hamilton K.S., Greer J.P.:** Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 223-228.
117. **Ferreri A.J., Campo E., Seymour J.F., Willemze R., Ilariucci F., Ambrosetti A. i inni:** International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the "cutaneous variant". *Br J Haematol* 2004, 127, 173-183.
118. **Heese C., Beriwal S., Brady L.W., Vonderheid E.C.:** Cutaneous T-cell Lymphoma. [w:] Principles and practice of radiation oncology. E.C. Halperin, C.A. Perez, L.W. Brady (red.) Wolters Kluwer/Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2008, 1766-1776.
119. **Jones G.W., Kacinski B.M., Wilson L.D., Willemze R., Spittle M., Hohenberg G. i inni:** Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 364-370.
120. **Jarząbski A., Meder J., Kawecki A., Lampka E., Kania M., Kawczyńska M. i inni:** Zastosowanie metody napromieniania całej skóry wiązką elektronów (total skin electron beam irradiation – TSEBI) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego. *Nowotwory* 1994, 44, 244.
121. **Jarema A., Lewocki M., Rubik A., Boehlke M., Rogowska D., Marzęcki Z. i inni:** Napromienianie elektronami skóry całego ciała w przebiegu mycosis fungoides. *Współcz Onkol* 1999, 3, 123-125.
122. **Bjarngard B.E., Chen G.T.Y., Piontek R.:** Analysis of dose distributions in whole body superficial electron therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977, 2, 319.
123. **Page V., Gardner A., Karzmark C.J.:** Patient dosimetry in the electron treatment of large superficial lesions. *Radiology* 1970, 94, 635.
124. **Hoppe R.T., Cox R.S., Fuks Z., Price N.M., Bagshaw M.A., Farber E.M.:** Electron beam therapy for mycosis fungoides: the Stanford experience. *Cancer Treat Rep* 1979, 63, 691-670.
125. **Micaily B., Miyamoto C., Kantor G., Lessin S., Rook A., Brady L. i inni:** Radiotherapy for unifocal mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 42, 361-364.
126. **Micaily B., Moser C., Vonderheid E.C., Koprowski C., Lightfoot D., Markoe A. i inni:** The radiation therapy of early stage mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 18, 1333-1339.
127. **Maingon P., Truc G., Dalac S., Barillot I., Lambert D., Petrella T. i inni:** Radiotherapy of mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiation Oncol* 2000, 54, 73-78.

**Otrzymano:** 21 IV 2010 r.

**Zaakceptowano:** 4 V 2010 r.