

Chłoniaki pierwotnie skórne

Alina Jankowska-Konsur, Joanna Maj

Wprowadzenie

Chłoniaki pierwotnie skórne (*primary cutaneous lymphomas* – PCL) stanowią heterogenną grupę chłoniaków niehodgkinowskich zajmujących pierwotnie skórę. Aktualny podział PCL

przedstawia klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia oraz Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (*World Health Organization; European Organization of Research and Treatment of Cancer* – WHO-EORTC) z 2005 r. z późniejszymi zmianami [WHO 2008, 2016] (**tab. 1**).

PIERWOTNIE SKÓRNE CHŁONIAKI T-KOMÓRKOWE

Pierwotnie skórne chłoniaki T-komórkowe (*cutaneous T-cell lymphomas* – CTCL) stanowią ok. 65% wszystkich PCL. Zapadalność na CTCL w skali roku wynosi 0,5/100 tys. populacji. CTCL występuje częściej u mężczyzn (1,5-2 : 1) w wieku 50-60 lat. Do CTCL należy wiele jednostek chorobowych (**tab. 1**), odmiennych pod względem obrazu klinicznego, histopatologicznego, terapii i rokowania. Stopień zaawansowania choroby określają klasyfikacje TNMB (*tumor, nodes, metastases, blood* – guz, węzły, przerzuty, krew obwodowa) według Międzynarodowego Towarzystwa ds. Chłoniaków Skórnych (*International Society for Cutaneous Lymphomas* – ISCL) oraz ISCL/EORTC (**tab. 2 i 3**).

Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF) jest najczęstszą postacią CTCL. Wywodzi się z małych limfocytów T o fenotypie komórek pomocniczych Th.

Patogeneza

Etiopatogeneza MF nie jest do końca wyjaśniona. Uważa się, że rolę w rozwoju MF mogą odgrywać następujące czynniki:

- Zaburzenia genetyczne, dotyczące genów, ich produktów oraz ścieżek sygnałowych

Tabela 1. Klasyfikacja WHO chłoniaków pierwotnie skórnych (aktualizacja 2016)**Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T i NK**

- Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF)
- MF – odmiany i podtypy
- Zespół Sézary’ego (*Sézary syndrome* – SS)
- Chłoniak/białaczką z limfocytów T dorosłych
- Pierwotne skórne rozrosty limfoproliferacyjne z komórek T CD30+
- Pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek T CD30+
- *Lymphomatoid papulosis*
- Chłoniak z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej
- Chłoniak pozawęzłowy z komórek NK/T typ nosowy
- Pierwotne skórne chłoniaki z obwodowych komórek T, odmiany rzadkie
- Pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+ (tymczasowy)
- Pierwotnie skórny chłoniak γ/δ
- Pierwotny skórny pleomorficzny chłoniak z małych/średnich komórek T CD4+ (tymczasowy)
- Pierwotnie skórny akralny chłoniak CD8+ (tymczasowy)
- Pierwotnie skórny chłoniak z obwodowych komórek T, podtyp nieokreślony

Chłoniaki pierwotnie skórne B-komórkowe

- Pierwotnie skórny chłoniak B-komórkowy strefy brzeżnej
- Pierwotnie skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania
- Pierwotnie skórny chłoniak rozlany z dużych komórek, typu kończynowego

(zwłaszcza Jak-3/STAT) – w części przypadków opisywano zaburzenia dotyczące utraty heterozygotyczności w genie *PTEN* i nadekspresję czynnika transkrypcyjnego TOX.

- Zaburzenia ekspresji miRNA – wykazano wzrost ekspresji miR-21 i miR-155 u chorych z MF, co wiąże się ze zwiększoną opornością na apoptozę, stymulacją angiogenezy i proliferacji komórkowej oraz z gorszym rokowaniem.
- Zaburzenia ekspresji chemokin – wzrost ekspresji receptorów chemokin CC6 i CC7 wiąże się z rozsiewem komórek nowotworowych do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych, a wzrost ekspresji receptora

CXCR4 i jego interakcje z chemokiną CXCL12 odgrywają rolę w procesach chemotaksji, proliferacji i angiogenezy.

- Przewlekły stan zapalny skóry – przewlekła stymulacja limfocytów T może prowadzić do rozwoju klonu komórek atypowych. Wśród czynników ryzyka wymieniane są: narażenie na substancje chemiczne stosowane w przemyśle drzewnym i rolnictwie, zawód cieśli, stolarza i malarza, łuszczyca lub pokrzywka o wieloletnim przebiegu.
- Infekcje lub kolonizacja bakteryjna – badania wskazują, że gronkowcowa enterotoksyna A nasila ekspresję IL-17 i aktywację STAT-3 na nowotworowych limfocytach T. Z kolei zakażenia wirusowe mogą prowadzić do proliferacji limfocytów T przez stymulację antygenową.
- Neoangiogeneza i neolimfangiogeneza – zarówno nowotworowe limfocyty T, jak i komórki mikrośrodowiska guza mają zdolność do produkcji czynników stymulujących neowaskularyzację niezbędną do wzrostu i rozsiewu guza.
- Inne czynniki – wśród czynników ryzyka rozwoju MF są przewlekły nikotynizm (> 40 lat) i otyłość (BMI \geq 30 kg/m²).

Manifestacje dermatologiczne

Choroba ma przebieg przewlekły, wieloletni. Klasycznie obserwowana jest stopniowa ewolucja zmian skórnych od plam i zmian naciekowych po guzy, z tendencją do tworzenia owrzodzeń (**ryc. 1**). Niekiedy obserwuje się erytrodermię. Zmiany skórne są umiejscowione najczęściej w miejscach osłoniętych przed słońcem (na tułowie, udach, pośladkach, dosiebnych powierzchniach ramion). W części przypadków dochodzi do rozsiewu procesu nowotworowego do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. Opisano wiele odmian ziarniniaka grzybiastego – charakteryzujących się odmiennym obrazem klinicznym. Wśród rzadkich zmian skórnych wymieniane są: ogniska odbarwieniowe, wysiewne torbiele, zmiany plamicze, krosty, pęcherze i pęcherzyki oraz zmiany anetodermiczne.

Tabela 2. Ocena stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji TNMB (*tumor, nodes, metastases, blood* – guz, węzły chłonne, przerzuty odległe, krew obwodowa)

T (tumor) Skóra		N2a	Poliklonalne ^{##}
T1	Tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe**, pokrywająca < 10% powierzchni skóry	N2b	Monoklonalne ^{##}
T1a	Tylko zmiany rumieniowe (< 10% powierzchni skóry)	N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe [#] obwodowe węzły chłonne; w badaniu histologicznym w klasyfikacji holenderskiej stopień 3-4 (Dutch 3-4) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; poli- lub monoklonalne ^{##}
T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (< 10% powierzchni skóry)	Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe [#] obwodowe węzły chłonne; brak potwierdzenia w badaniu histologicznym
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥ 10% powierzchni skóry	M (meta-states) Narządy wewnętrzne	
T2a	Tylko zmiany rumieniowe (≥ 10% powierzchni skóry)	M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych
T2b	Zmiany rumieniowe i/lub naciekowe (≥ 10% powierzchni skóry)	M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie badaniem histologicznym [#] oraz określenie zajętego narządu)
T3	Co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)	B (blood) Krew obwodowa	
T4	T4 rozległe zmiany rumieniowe zajmujące ≥ 80% powierzchni skóry	B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤ 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe
N (nodes) Węzły chłonne		B0a	Poliklonalne [†]
No	W badaniu klinicznym brak nieprawidłowych [#] obwodowych węzłów chłonnych (szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana	B0b	Monoklonalne [†]
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe [#] obwodowe węzły chłonne; w badaniu histologicznym: w klasyfikacji holenderskiej stopień 1 (Dutch 1) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0-2	B1	> 5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe, ale ich liczba nie przekracza 1000/uł
N1a	Poliklonalne ^{##}	B1a	Poliklonalne ^{##}
N1b	Monoklonalne ^{##}	B1b	Monoklonalne ^{##}
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe [#] obwodowe węzły chłonne; w badaniu histologicznym: w klasyfikacji holenderskiej stopień 2 (Dutch 2) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3	B2	≥ 1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/uł [‡]

*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest nacieczona; należy zwrócić uwagę na zaburzenia pigmentacji (odbarwienia, przebarwienia), obecność złuszczenia, strupów czy poikilodermii.

** Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest nacieczona; należy zwrócić uwagę na folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (> 25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3.

*** Oznacza zmianę litą o średnicy ≥ 1 cm wrastającą w głąb skóry i/lub ponad jej poziom; należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęta okolice ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa).

#Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny palpacyjnie, twardy węzeł chłonny o nieregularnej strukturze, także w pakietach, albo nieruchomy względem podłoża lub skóry lub o średnicy ≥ 1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w ww. klasyfikacji.

##Klonalność rearanżacji genów receptora TCR (*T-cell receptor*) komórek T określa się metodą PCR lub *Southern blot*.

[†] W przypadku wątroby i śledziony stosuje się kryteria obrazowe.

[‡] W przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofałdowane, mózgokształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym > 10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26).

Tabela 3. Ocena stadium zaawansowania ziarniniaka grzybiastego według ISCL/EORTC

Stadium	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
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0,2
IVB	1-4	0-3	1	0,2

Histopatologia

Obraz histopatologiczny jest zależny od stopnia zaawansowania zmiany skórnej. Zmiany wczesne mają zwykle niecharakterystyczny obraz, mogący sugerować wyprysk. Nacieki z limfocytów i histiocytów mogą mieć układ pasmowaty na granicy skóry właściwej i naskórka. Atypia komórkowa obserwowana jest rzadko. W stadium naciekowym choroby widoczna jest gęsta infiltracja z małych limfocytów T o mózgowkształtnych jądrach oraz w mniejszym stopniu z eozynofików i plazmocytów. Charakterystyczną cechą jest epidermotropizm oraz obecność mikropni Pautriera. W badaniach immunohistochemicznych obserwuje się ekspresję antygenów komórek T pomocniczych (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-). Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby może dochodzić do utraty antygenu CD7, a także CD2, CD3, CD5. Ekspresja CD30+ może świadczyć o transformacji wielkomórkowej.

Należy pamiętać, aby zmiana skórna, z której pobierany jest wycinek, nie była smarowana preparatami glikokortykosteroidowymi przed biopsją przez co najmniej 2 tygodnie oraz w miarę możliwości nie była pobierana z okolic łojotokowych. W celu ustalenia właściwego rozpoznania często konieczne jest wykonanie wielu biopsji skórnych jednocześnie ze zmian o różnym stopniu zaawansowania lub wielokrotne powtarzanie pobierania wycinków.



Ryc. 1. Ziarniniak grzybiasty – stadium guzowate.

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę następujące jednostki chorobowe:

- przewlekłe stany zapalne skóry: wyprysk rozsiany, atopowe zapalenie skóry,
- łuszczyca zwykła,
- liszaj płaski,
- erytrodermie,
- łupież czerwony mieszkowy,
- reakcje polekowe,
- przerzuty nowotworowe do skóry,
- inne rozrosty limfoproliferacyjne,
- świerzb.

Ocena i diagnostyka manifestacji narządowych

Ocena węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych jest ważnym elementem określenia stadium zaawansowania choroby. Podstawą oceny obwodowych węzłów chłonnych jest badanie palpacyjne, uzupełnione badaniem ultrasono-

graficznym. Podejrzane węzły są twarde, o średnicy 1,5 cm lub większej, nieregularne i nieprzesuwalne względem podłoża. Podejrzany węzeł chłonny należy pobrać do badania histologicznego. Badania obrazowe narządów wewnętrznych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) są wskazane w stadiach powyżej I. Biopsja szpiku kostnego ma znaczenie w stadiach zaawansowanych MF.

Dodatkowo, w ocenie stanu pacjenta wykonuje się badania laboratoryjne, w tym morfologię z rozmazem ocenioną mikroskopowo, określenie populacji limfocytów przez immunofenotypowanie metodą cytometrii przepływową, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH) w surowicy, stężenie $\beta 2$ -mikroglobuliny w surowicy, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w MF jest ściśle uzależnione od stadium choroby i ma charakter paliatywny. Celem leczenia jest indukcja remisji i opóźnienie progresji choroby. Przy wyborze terapii należy zawsze brać pod uwagę stosunek spodziewanych korzyści do ryzyka.

Leczenie ukierunkowane na skórę (*skin-directed therapy*) wskazane jest w stadiach wczesnych choroby (I-IIA). W leczeniu tym najczęściej stosowane są miejscowe glikokortykosteroidy o dużej sile działania i fototerapia (PUVA, UVA1, UVB). W przypadku zmian naciekowych PUVA wykazuje wyższą skuteczność niż UVB. Wykorzystywane są także retinoidy (tazaroten) i reksinoidy (beksaroten), chemioterapeutyki miejscowe (karmustyna, iperyt azotowy), a także radioterapia, terapia fotodynamiczna, radioterapia szybkimi elektronami.

Terapię systemową stosuje się zwykle w stadiach zaawansowanych (IIB-IVB). W leczeniu wykorzystuje się interferon α (IFN- α) i beksaroten w monoterapii lub terapii skojarzonej np. IFN- α z naświetlaniem PUVA lub beksarotenem, beksaroten z naświetlaniem metodą PUVA. Spośród chemioterapeutyków stosowany jest metotreksat w niskich i średnich dawkach, a także – w zaawansowanych stadiach – gem-

cytabina i doksorubicyna liposomalna. Z reguły nie jest zalecana polichemioterapia ze względu na obserwowane szybkie nawroty po leczeniu i dodatkowy efekt immunosupresyjny. Istnieją doniesienia wskazujące na skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (*histone deacetylase inhibitors* – HDACI) – worinostatu i romidepsyny. W części przypadków wykonuje się także allogeniczne przeszczepienie szpiku.

Monitorowanie przebiegu leczenia i reakcja na terapię oceniane są według zmodyfikowanej skali SWAT (*modified Severity Weighted Assessment Tool* – mSWAT) (tab. 4 i 5).

Zespół Sézary'ego

Zespół Sézary'ego (*Sézary syndrome* – SS) jest agresywnym chłoniakiem pierwotnie skórny wywodzącym się z limfocytów T pomocniczych, stanowiącym ok. 3% wszystkich PCL.

Manifestacje dermatologiczne

Klinicznie SS manifestuje się erythrodermią z nasilonym świądem, uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych oraz obecnością atypowych limfocytów T z charakterystycznym mózgoształtnym jądrem we krwi obwodowej, w węzłach chłonnych i skórze. Dodatkowo, w obrazie klinicznym obserwuje się łysienie, rogowiec dłoni i stóp, dystrofię płytek paznokciowych, hiperpigmentację skóry (*melanoderma*) i twarz lwią (*facies leonina* – nacieki w obrębie skóry twarzy). Rozpoznanie SS polega na potwierdzeniu klonalności limfocytów T w skórze i we krwi obwodowej (badanie klonalności receptora komórek T (TCR) przy użyciu metody PCR lub *Southern blot*), bezwzględnej liczby komórek Sézary'ego wynoszącej co najmniej 1000/mm³ we krwi obwodowej lub zwiększenia liczebności populacji limfocytów CD4⁺ (stosunek CD4⁺/CD8⁺ > 10) lub utraty jednego lub części antygenów limfocytów T (CD2, CD3, CD4, CD5) w badaniu cytometrii przepływową (kryteria ISCL).