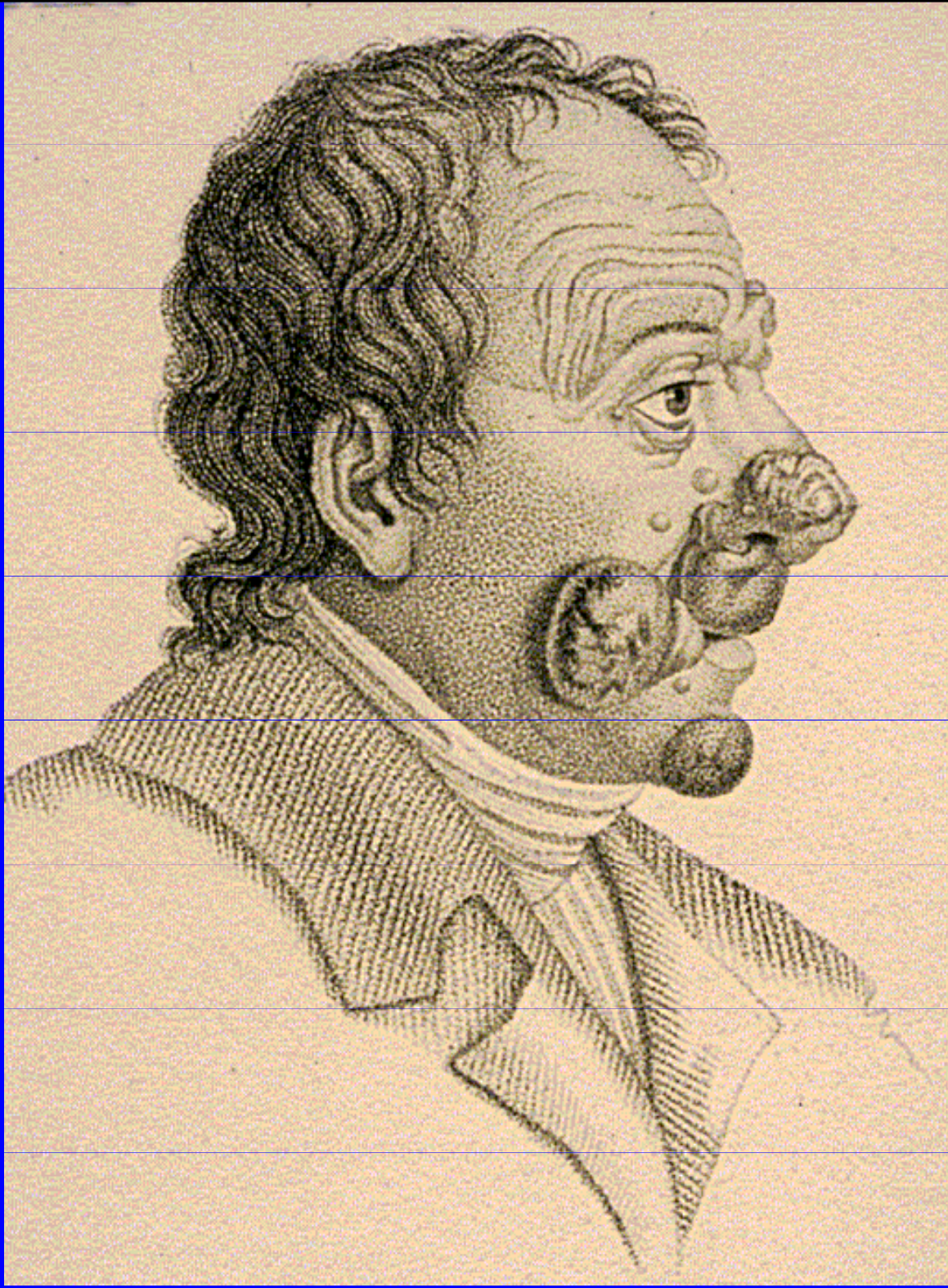


Současné možnosti léčby kožních T-buněčných lymfomů

Vašků V.

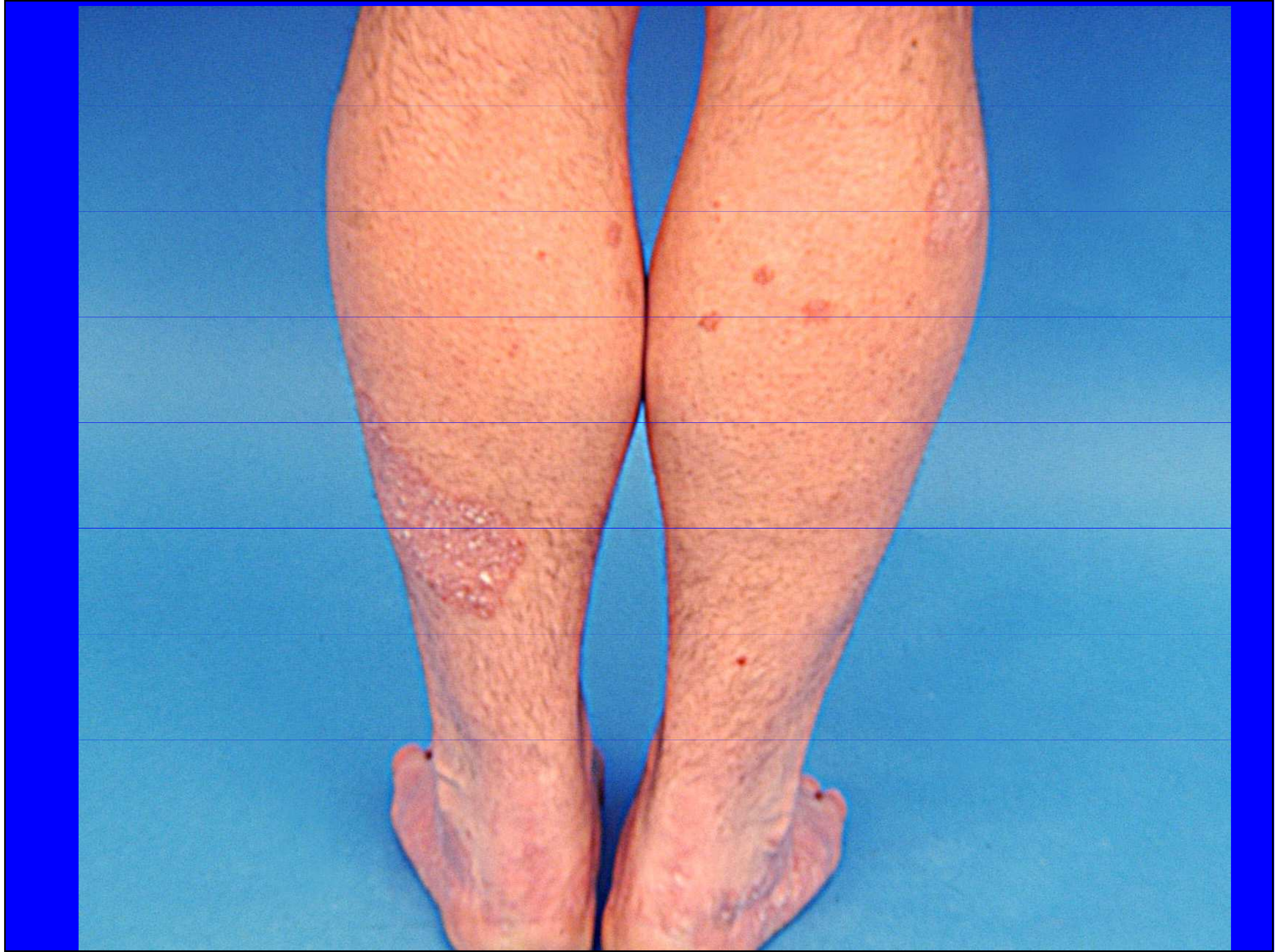


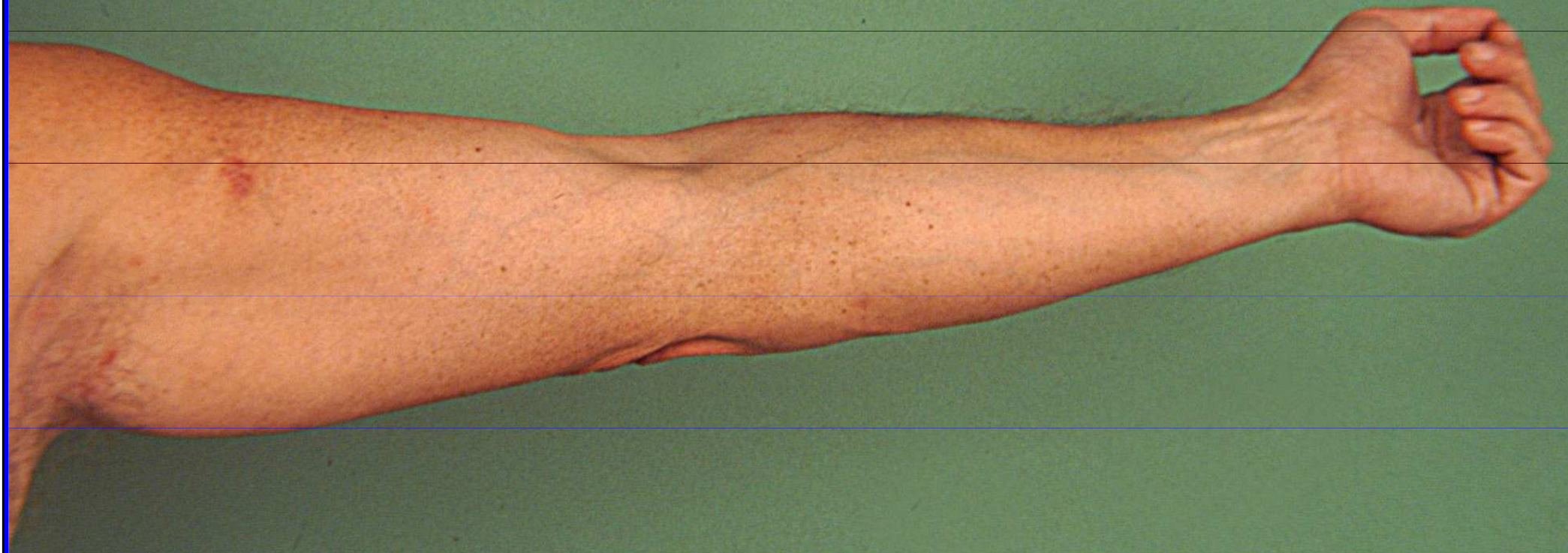
Kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)

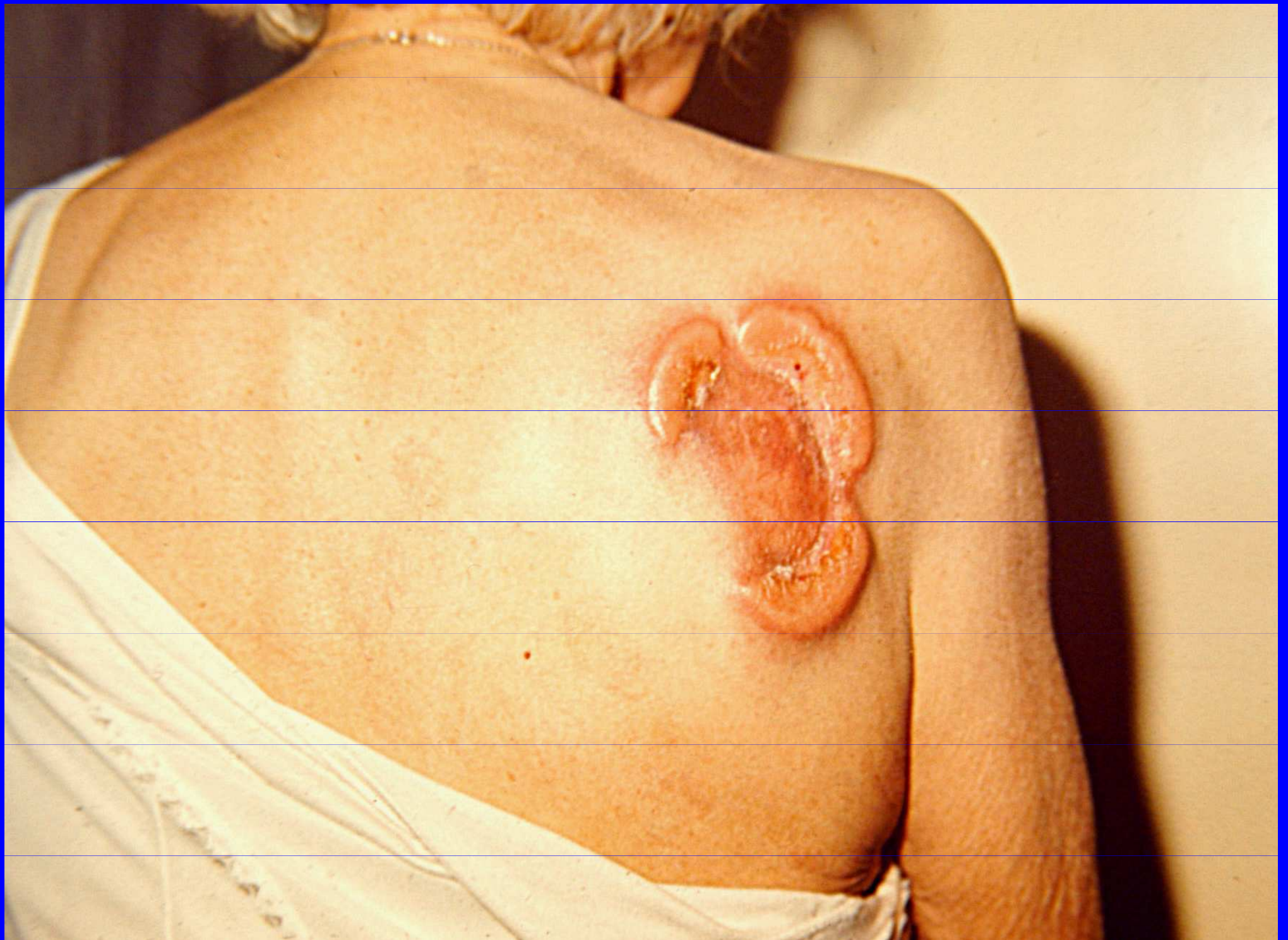
- ◆ představují klinicky a biologicky heterogenní skupinu non-Hodgkinských lymfomů
- ◆ lze je definovat jako klonální proliferaci do kůže nasměrovaných maligních T-lymfocytů, příp. přirozených zabíječů (NK buněk)
- ◆ 75 % - 80 % všech kožních lymfomů
- ◆ 95 % CTCL: mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom a lymfomatoidní papulóza

Staging CTCL vycházející z TNM

| Stadium | Kritéria |
|--------------------|--|
| <i>IA</i> | Skvrny nebo ložiska pod 10 % BSA, bez zvětšení nebo patologických změn lymfatických uzlin, bez metastáz (T1N0M0) |
| <i>IB</i> | Skvrny nebo ložiska nad 10 % BSA, bez zvětšení nebo patologických změn lymfatických uzlin, bez metastáz (T2N0M0) |
| <i>IIA</i> | Lokalizovaná nebo generalizovaná ložiska s lymfadenopatií (T1-2N1M0) |
| <i>IIB</i> | Kožní tumory, s nebo bez zvětšených nebo patologicky zvětšených uzlin, bez metastáz (T3N1-2M0) |
| <i>IIIA</i> | Erythrodermie bez lymfadenopatie nebo metastáz (T4N0M0) |
| <i>IIIB</i> | Erythrodermie s lymfadenopatií, bez metastáz (T4N0-1M0) |
| <i>IVA</i> | Jakékoli kožní projevy, histologicky postižení lymfatických uzlin (T1-4N2-3M0) |
| <i>IVB</i> | Jakékoli kožní projevy, histologicky postižení viscerálních orgánů (T1-4N0-3M1) |







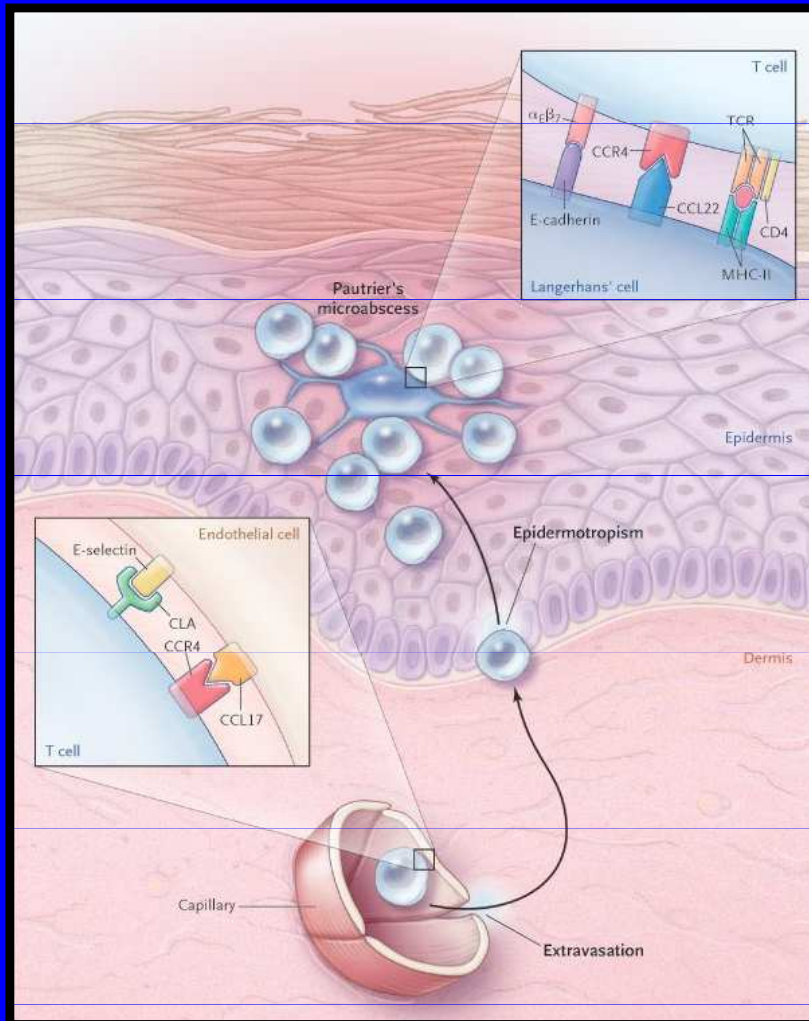
CTCL: Etiologie

- ◆ Zůstává nejasná
- ◆ Chronická antigenní stimulace
 - Chemikálie (např. kouření, jiné kancerogeny)
 - Bakteriální nebo virová (HTLV-1) infekce
 - Chronická expozice solární radiací?
 - Imunosuprese (HIV, imunosupresivní léčba)

CTCL: Klinika

- ◆ Tři fáze progresse onemocnění
Stadium skvrn, stadium ekzematoidní, stadium premykotické
Stadium ložisek, stadium infiltrativní
Tumory, noduly, erythrodermie
- ◆ Sézaryho syndrom
erythrodermie provázená intenzivním pruritem,
lymfadenopatie, cirkulující buňky lymfomu
(Sézaryho buňky)

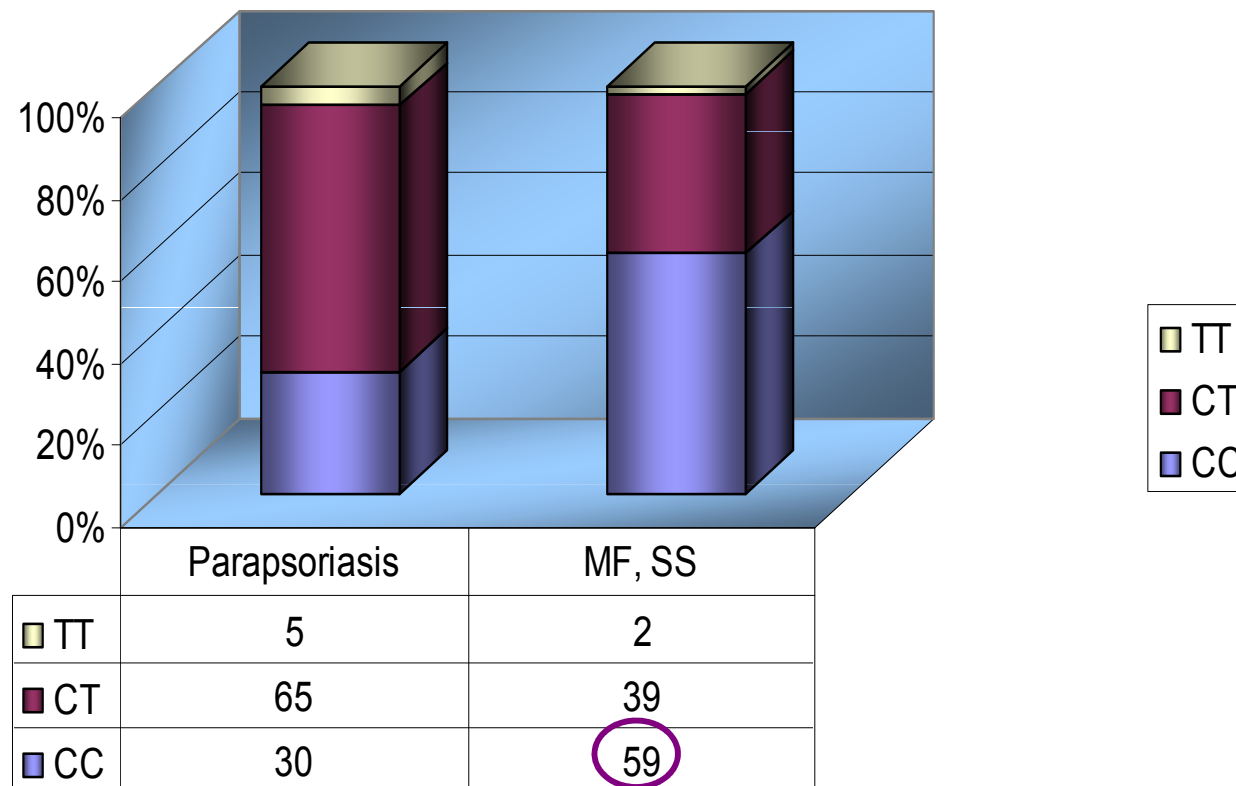
CTCL: Fenotyp „Skin-Homing“



- ◆ Povrchové markery T-lymfocytů:
CLA, CCR4, integrin $\alpha_E\beta_7$, receptorový komplex T-lymfocytů CD4
- ◆ Endoteliální buňky:
E-selectin, CCL17
- ◆ Langerhansovy buňky:
E-cadherin, CCL22, MHC-II

Studie case-case Parapsoriáza vs. MF, SS

Matrix metaloproteináza II (-1306 T/C)



$P_g=0,06$, $P_a=0,04$, odds ratio pro CC u MF, SS=3,29, $P_{corr}=0,05$

CTCL: Stadium a prognóza

| | <u>IA</u> | <u>IB</u> | <u>IIA</u> | <u>IIB</u> | <u>III</u> | <u>IVA</u> | <u>IVB</u> |
|----------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 5leté přežití (%)* | 100 | 96 | 68 | 80 | 40 | 0 | |
| 10leté přežití (%) | 98 | 83 | 68 | 42 | 20 | 0 | |
| Median přežití (r.) | >32 | 12.1 | 10.0 | 2.9 | 3.6-4.6 | 1.1 | 1.1 |
| ODP (%) [□] | 9 | 20 | 34 | | | | |
| 5leté období | | | | | | | |
| bez rel. (RFS) (%) | 50 | 36 | 9 | | | | |
| 10leté období | | | | | | | |
| bez rel. (RFS) (%) | 31 | 3 | | | | | |

¹ DSS, disease-specific survival; ² ODP, overall disease progression; ³ RFS, relapse-free survival

Principy léčby mycosis fungoides

Stadium IA, IB, IIA – 1. linie léčby

- ◆ PUVA
- ◆ UVB
- ◆ Lokální kortikosteroidy

Stadium IA, IB, IIA – 2. linie léčby

- ◆ Imiquimod
- ◆ PDT
- ◆ Acitretin
- ◆ Re-PUVA
- ◆ Bexaroten
- ◆ Interferon alfa
- ◆ Nízce dávkovaný methotrexát

Stadium IIB – 1. linie léčby

- ◆ PUVA (UVB)
- ◆ ~~Re-PUVA (UVB)~~
- ◆ Interferon alfa
- ◆ Acitretin
- ◆ PUVA (UVB) + Interferon alfa
- ◆ Re-PUVA (UVB) + Interferon alfa

Stadium IIB – 2. linie léčby

- ◆ Bexaroten
- ◆ TSEB
- ◆ Limitovaná radioterapie
- ◆ Chemoterapie (např. nízké dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin)

Stadium III – 1. linie léčby

- ◆ Re-PUVA (UVB)
- ◆ Interferon alfa + acitretin
- ◆ PUVA (UVB) + Interferon alfa
- ◆ Re-PUVA (UVB) + Interferon alfa
- ◆ ECP

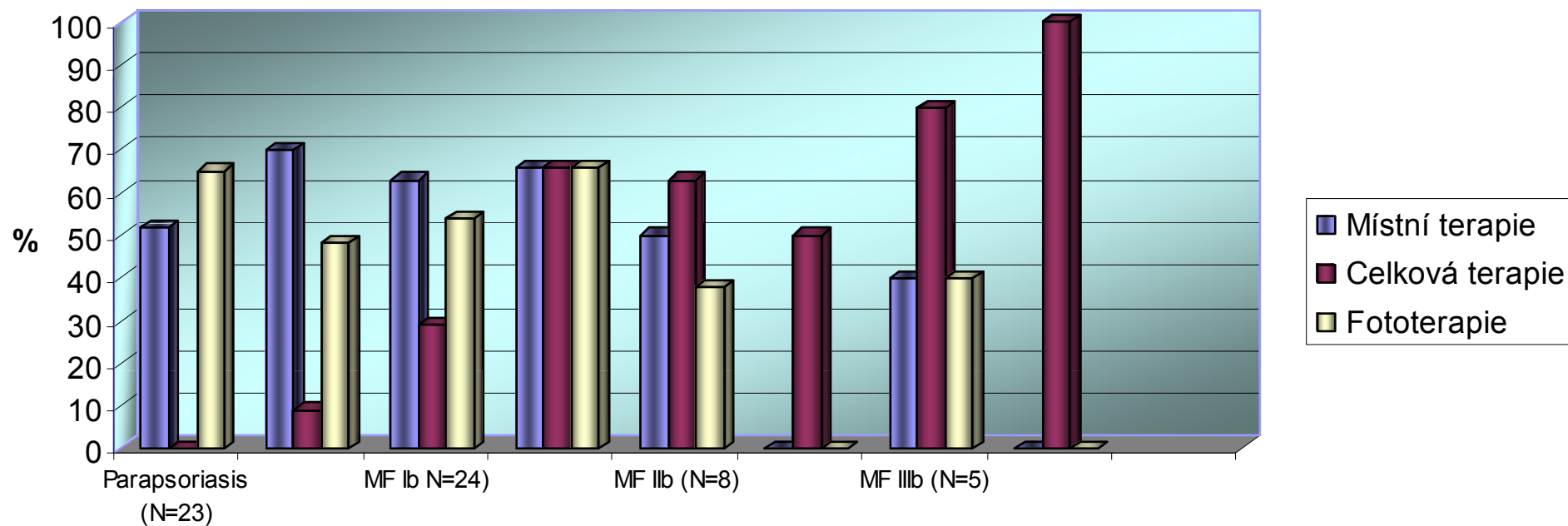
Stadium III – 2. linie léčby

- ◆ Bexaroten
- ◆ TSEB
- ◆ Limitovaná radioterapie
- ◆ Chemoterapie (např. nízce dávkovaný methotrexát, liposomální doxorubicin)
- ◆ Alemtuzumab

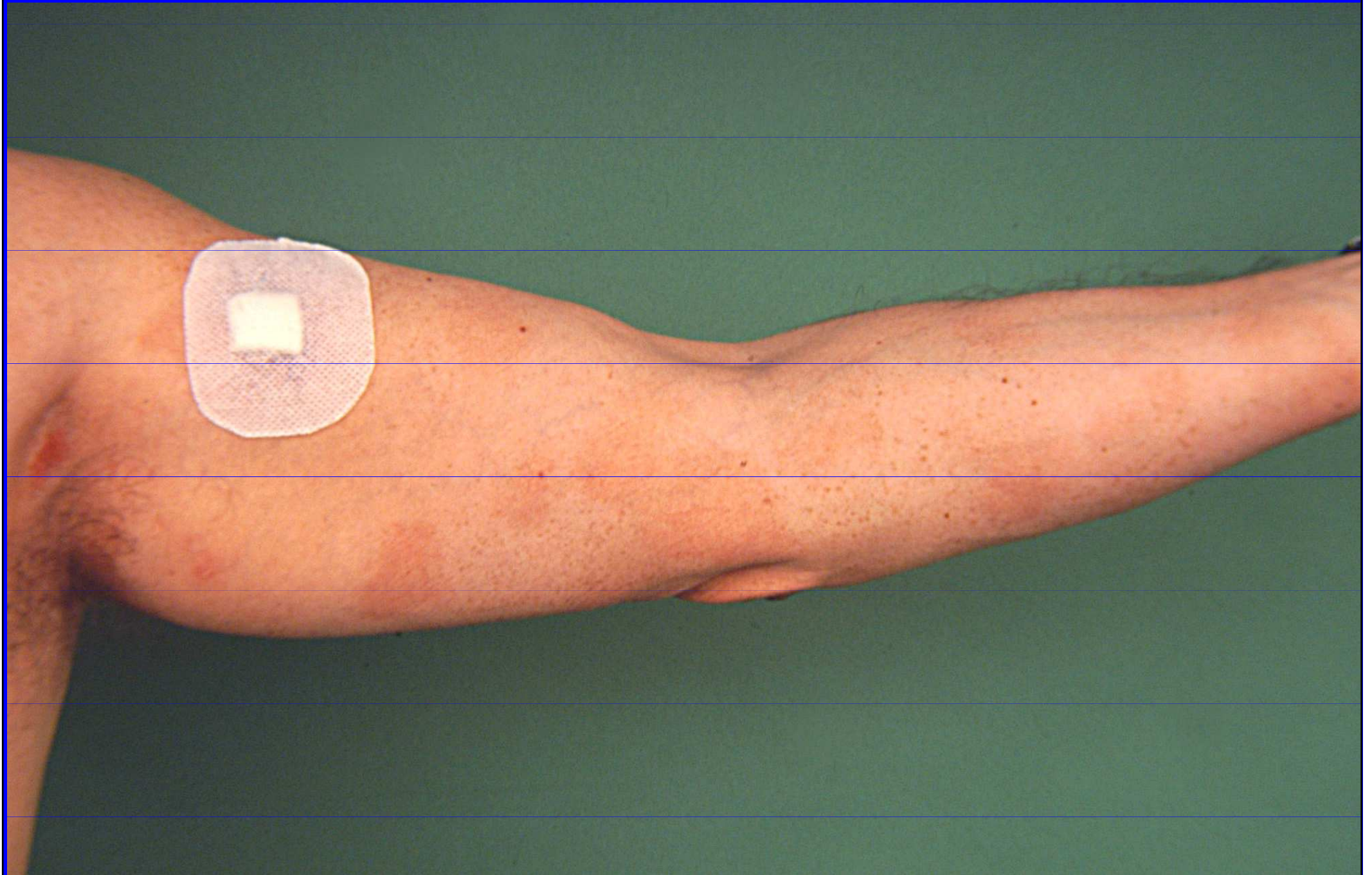
Stadium IVA – IVB

- ◆ Bexaroten
- ◆ Bexaroten + PUVA
- ◆ Bexaroten + Interferon alfa
- ◆ TSEB a/nebo radioterapie
- ◆ Systémová chemoterapie
- ◆ Alemtuzumab
- ◆ V případě mladších nemocných zvážit vyhledání dárce a provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk

Terapie CTCL podle stádia







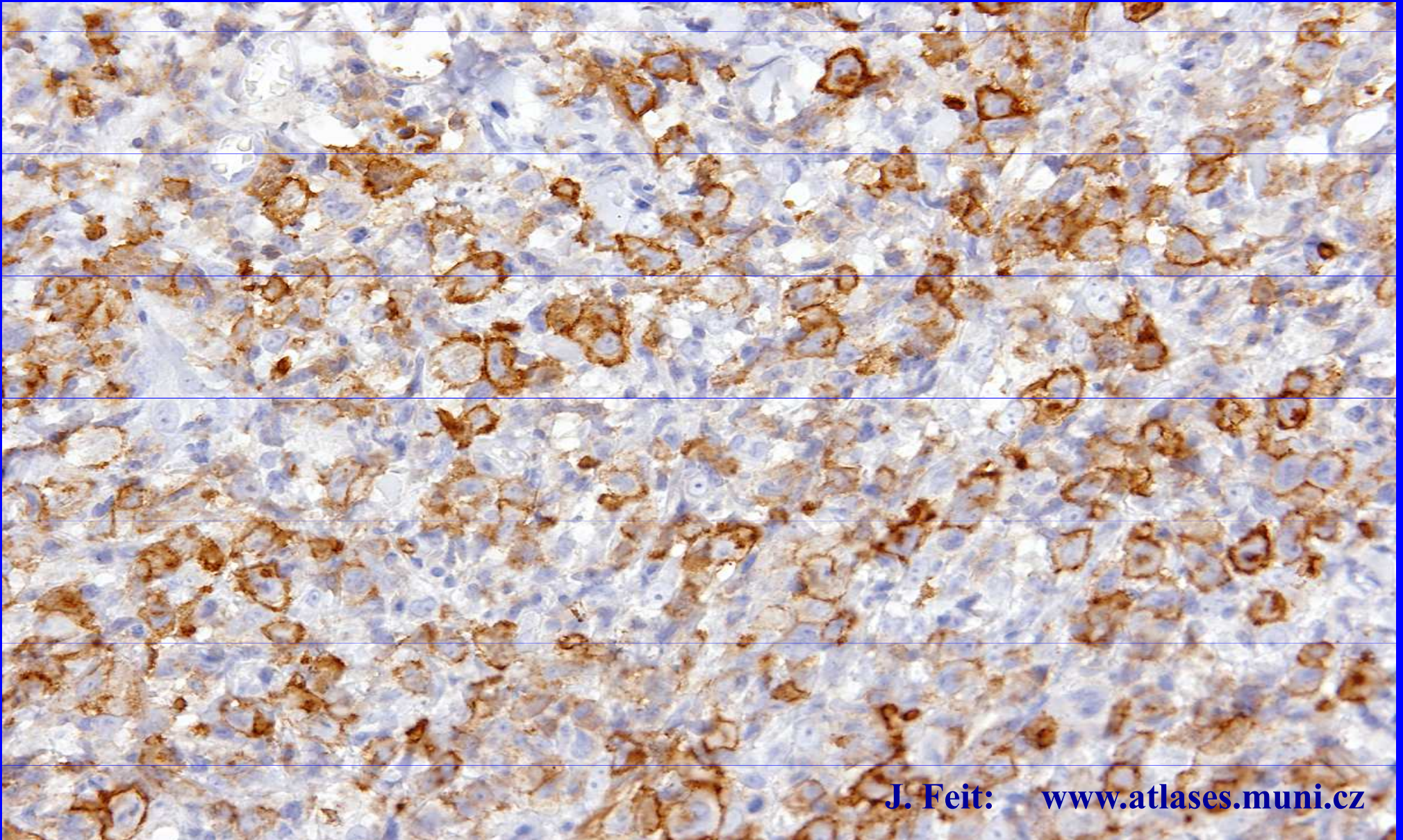






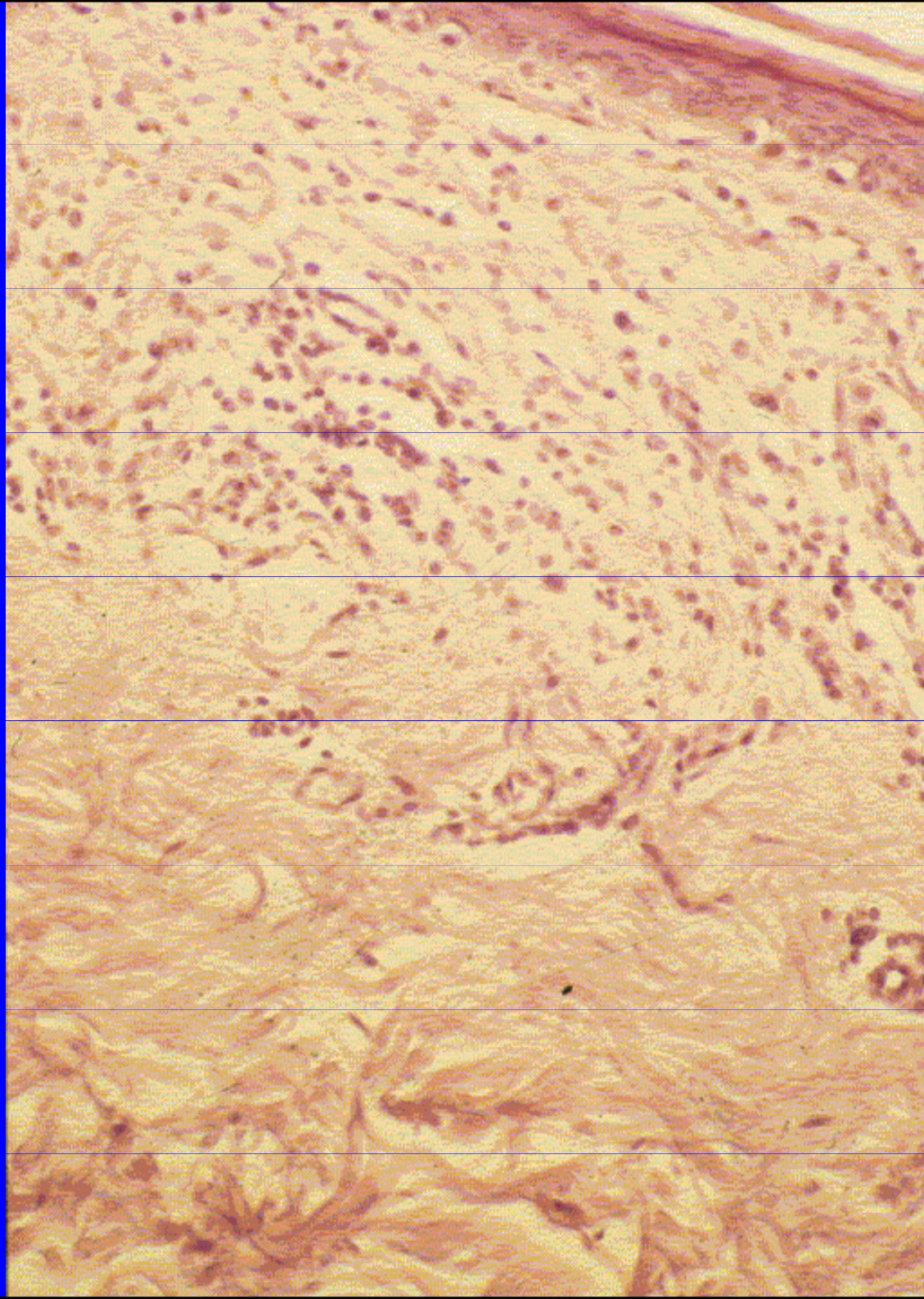


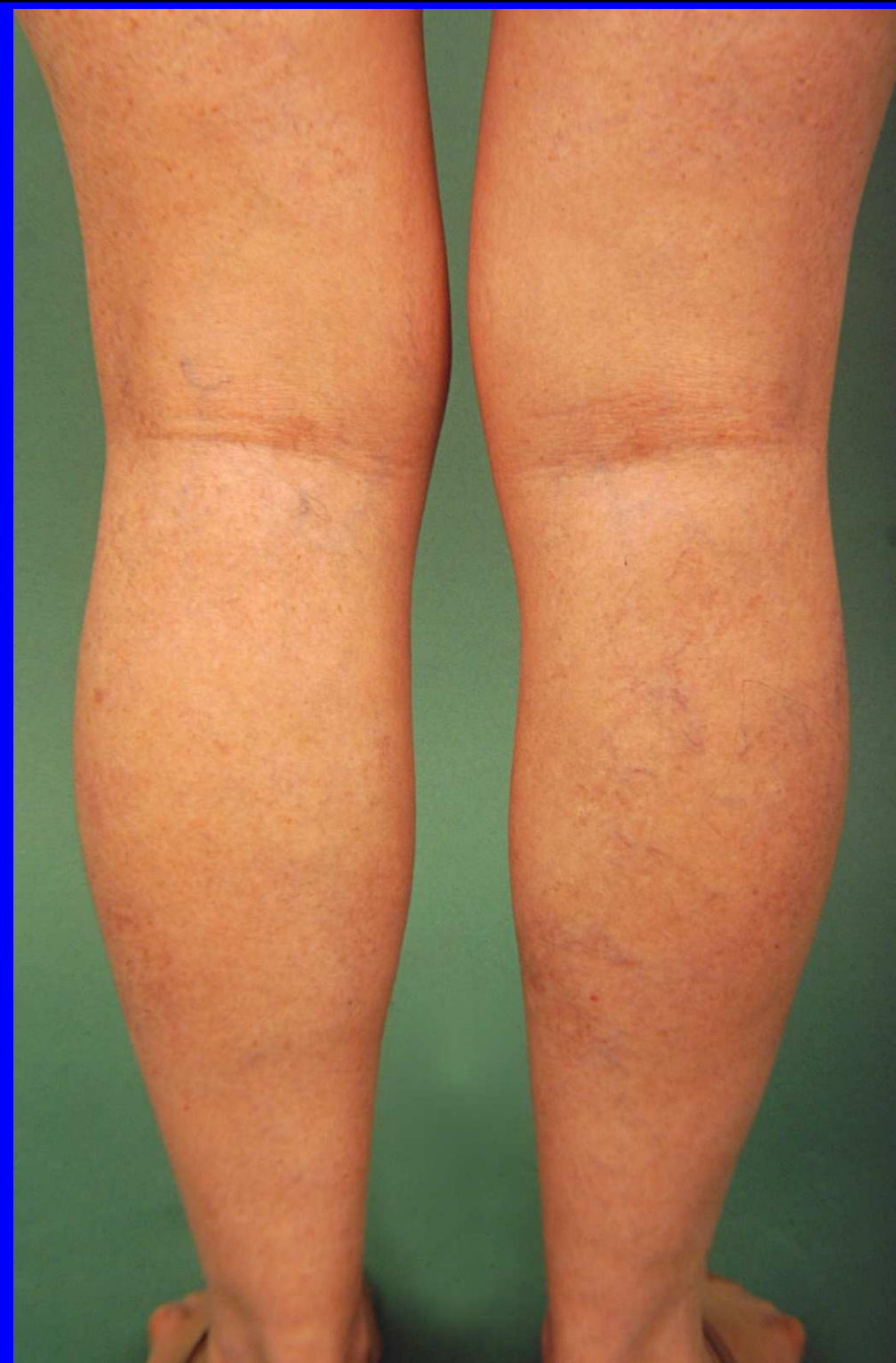
Imunohistochemické vyšetření

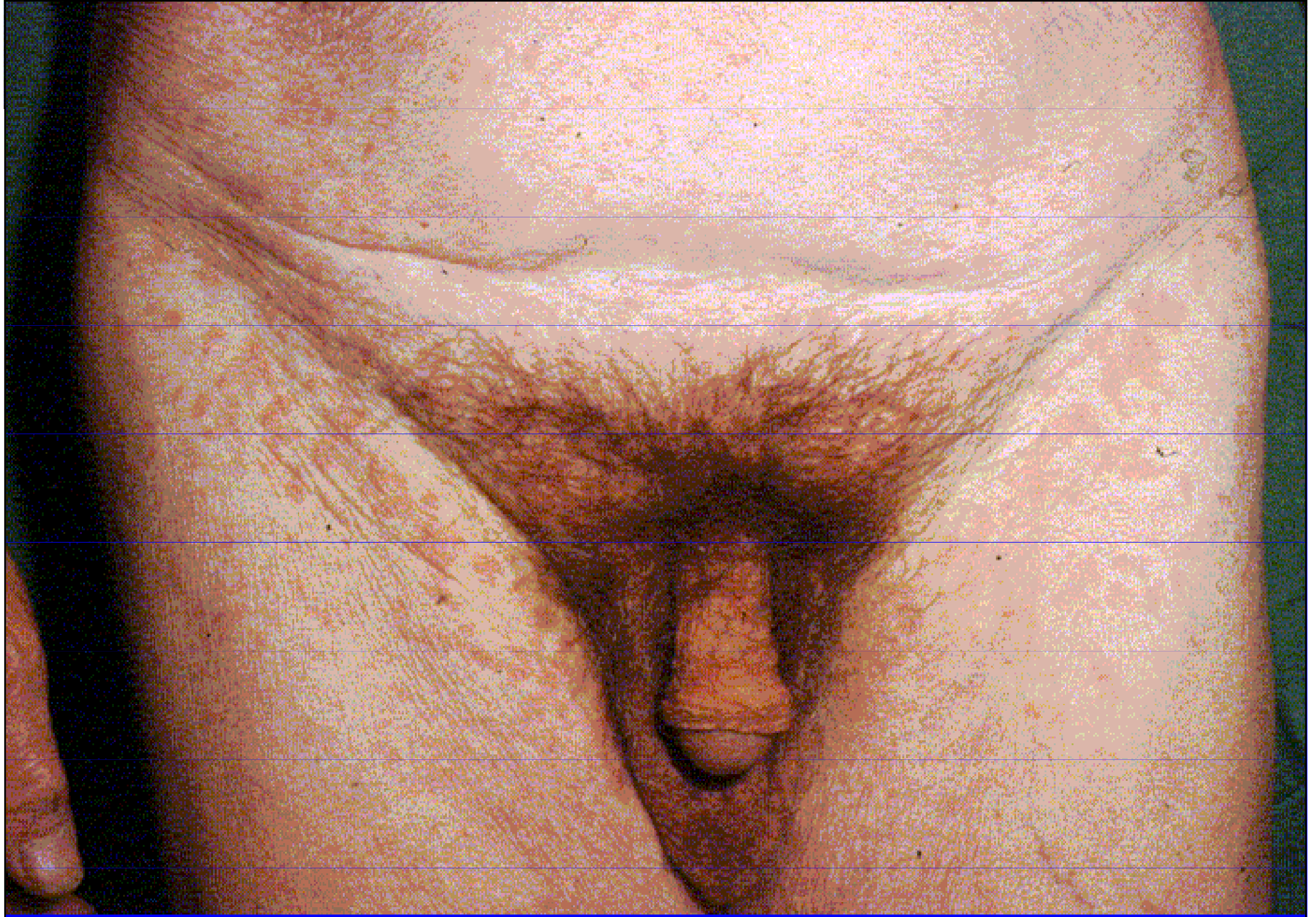




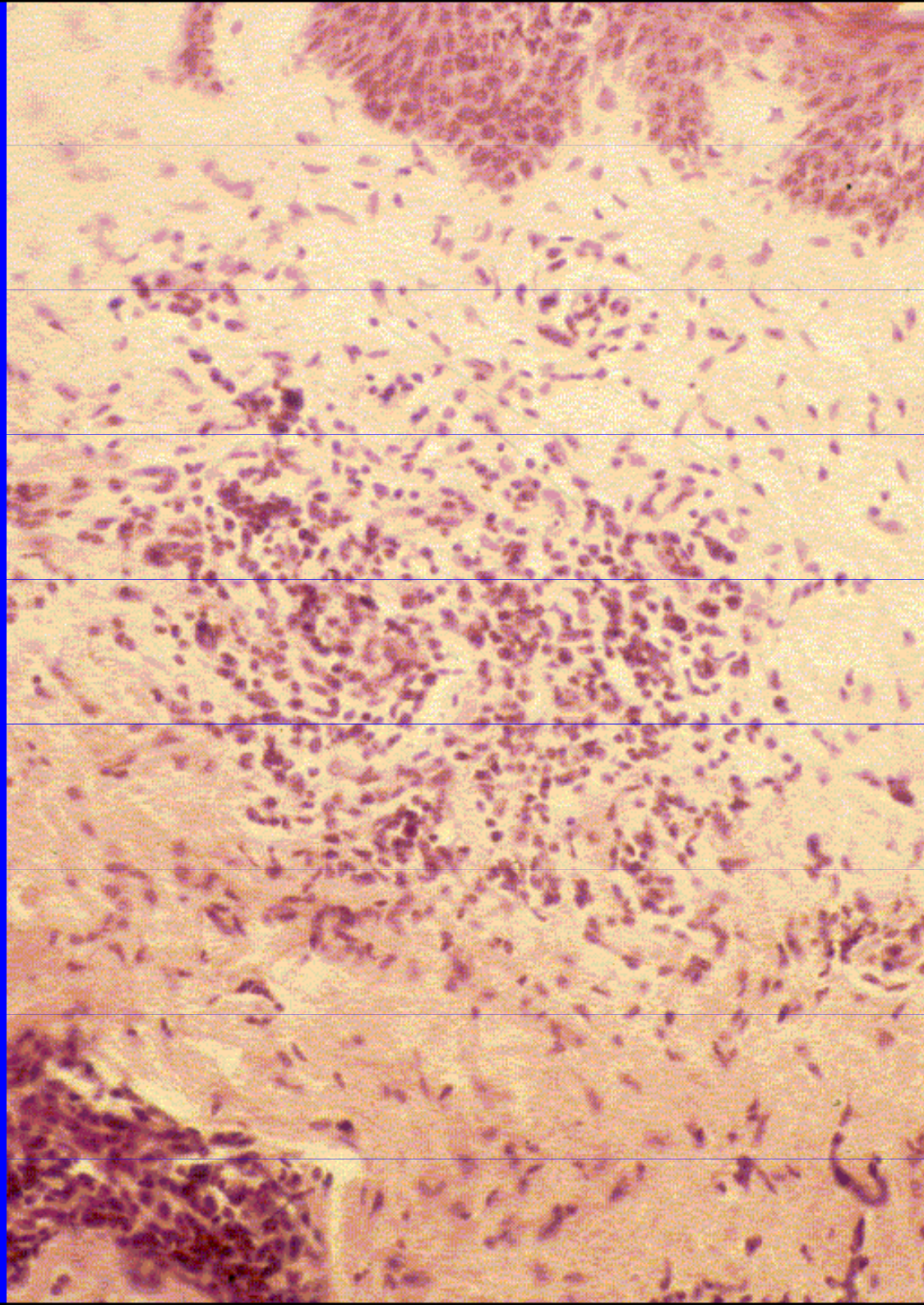








MF 1987





MF 1994

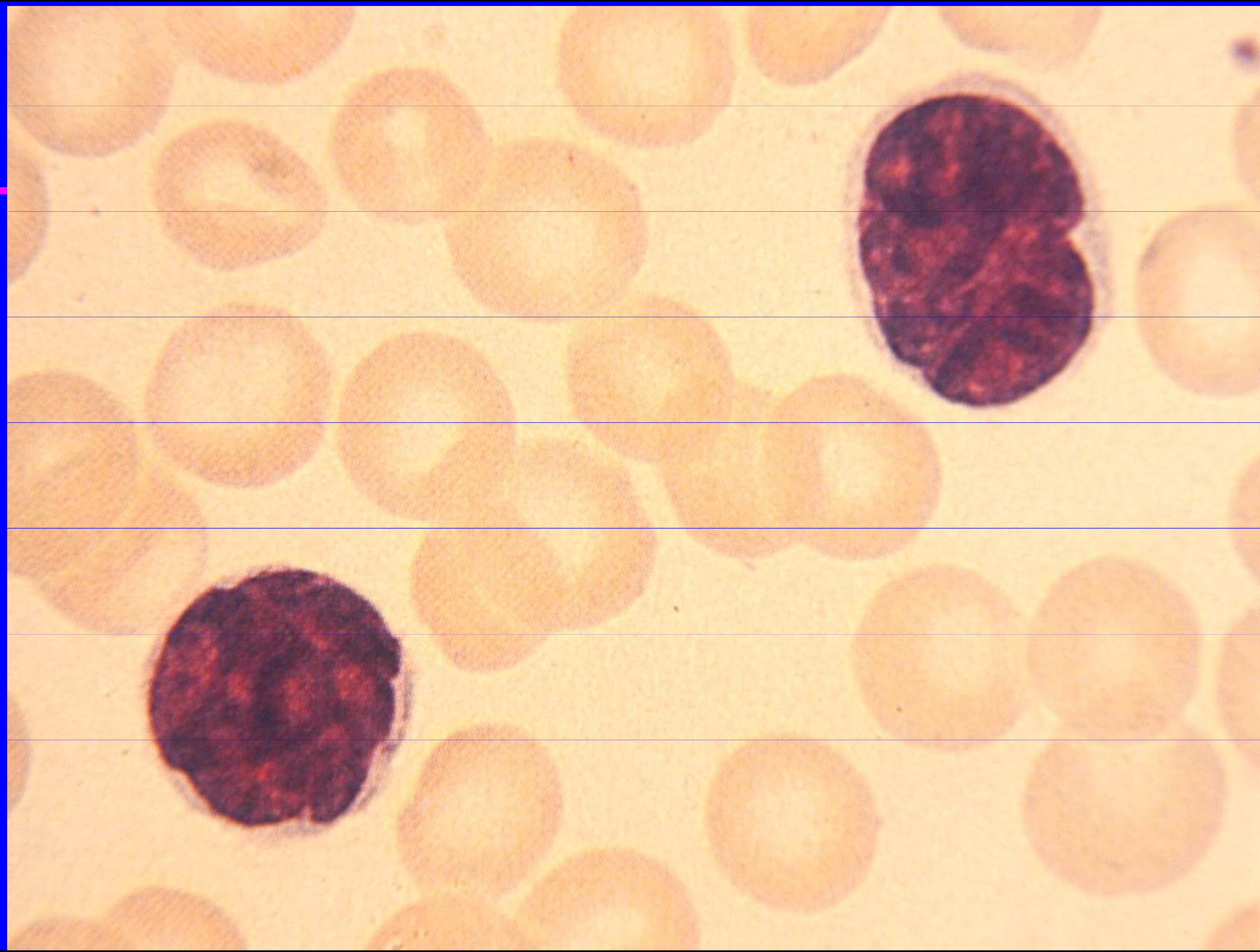
relaps,

PUVA,

cumulative dose

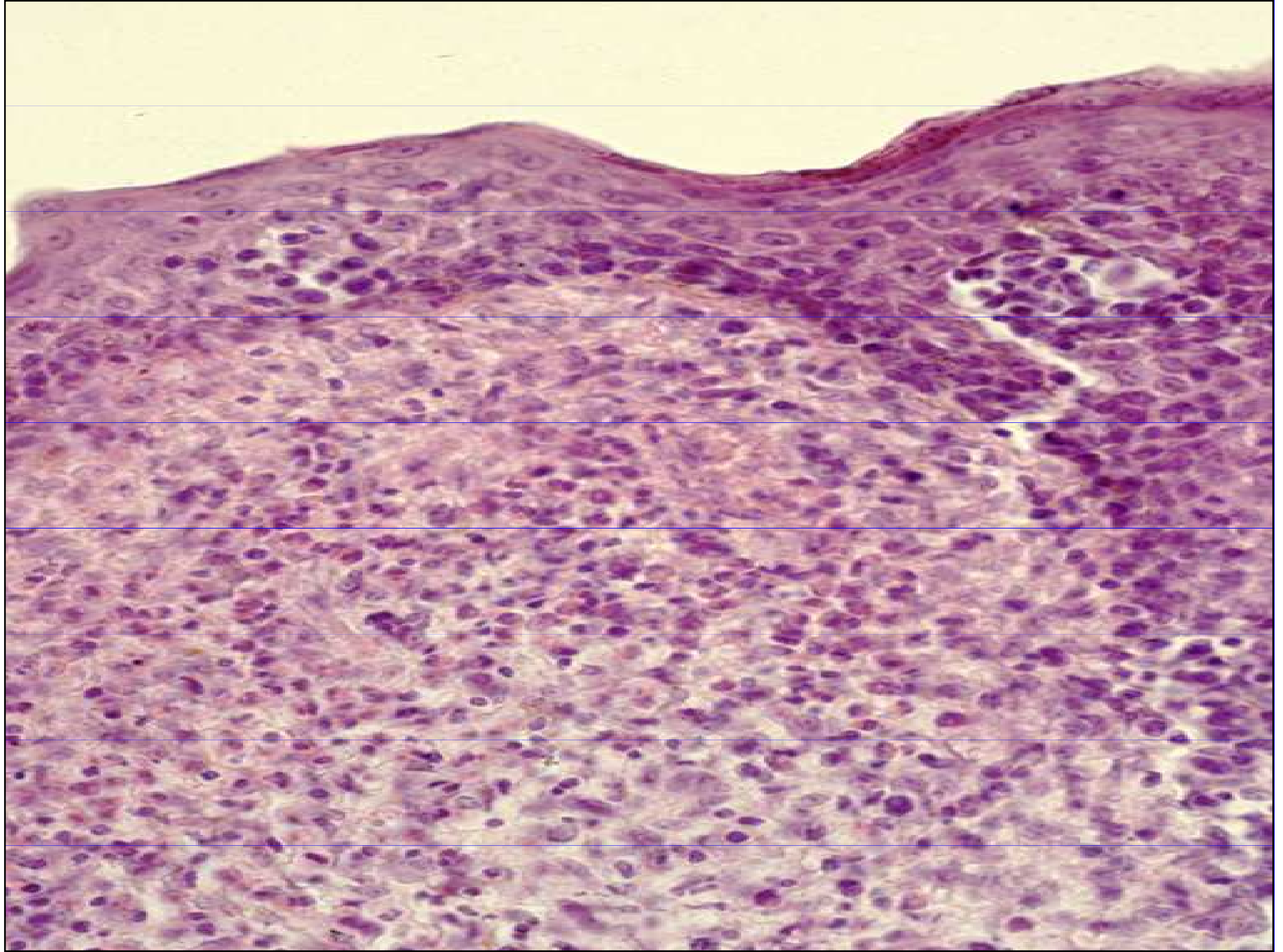
980 J/cm²







MF 1998



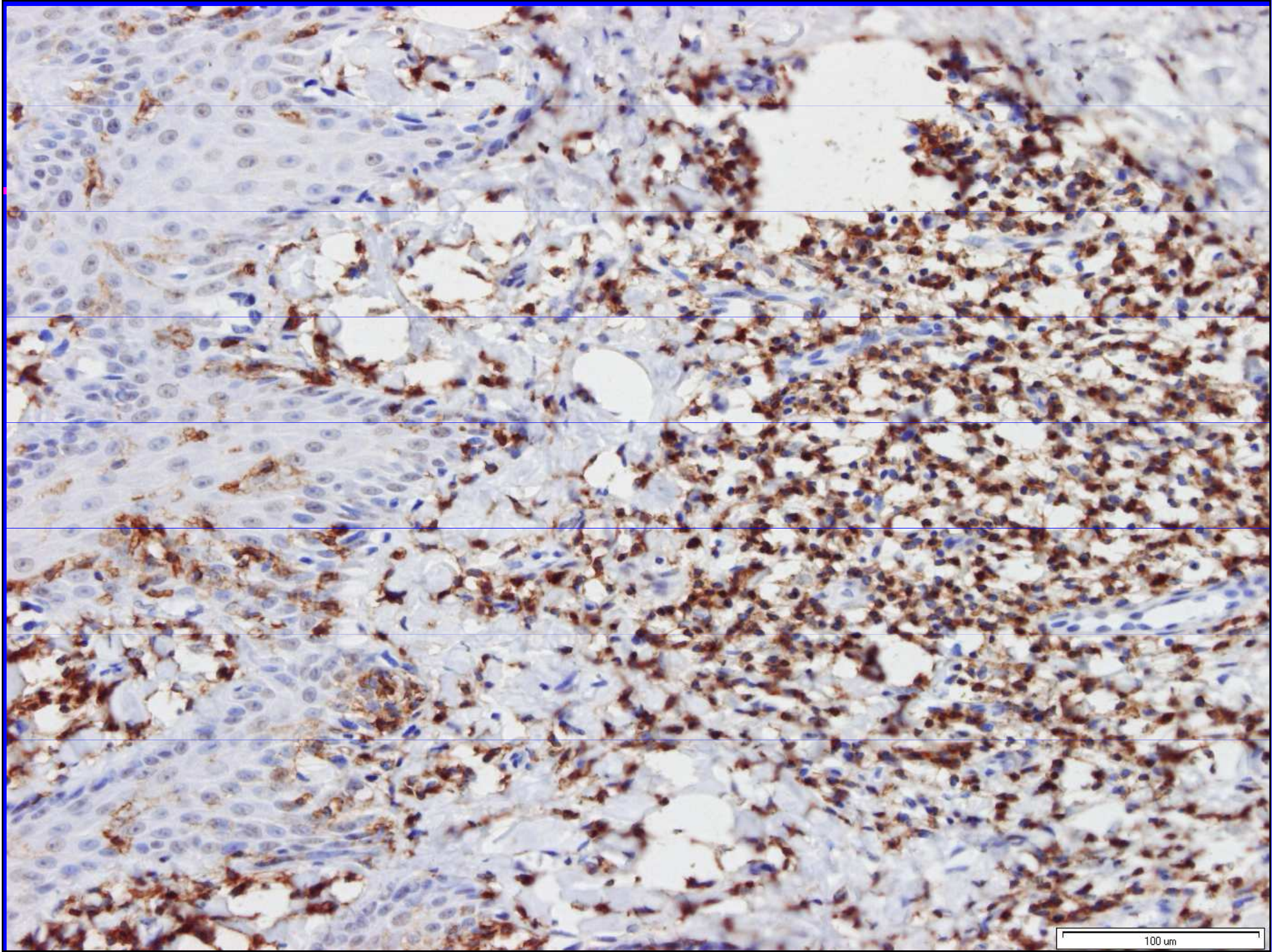


MF after 12 month of PUVA and Intron-A
cumulative dose 210 J/cm²



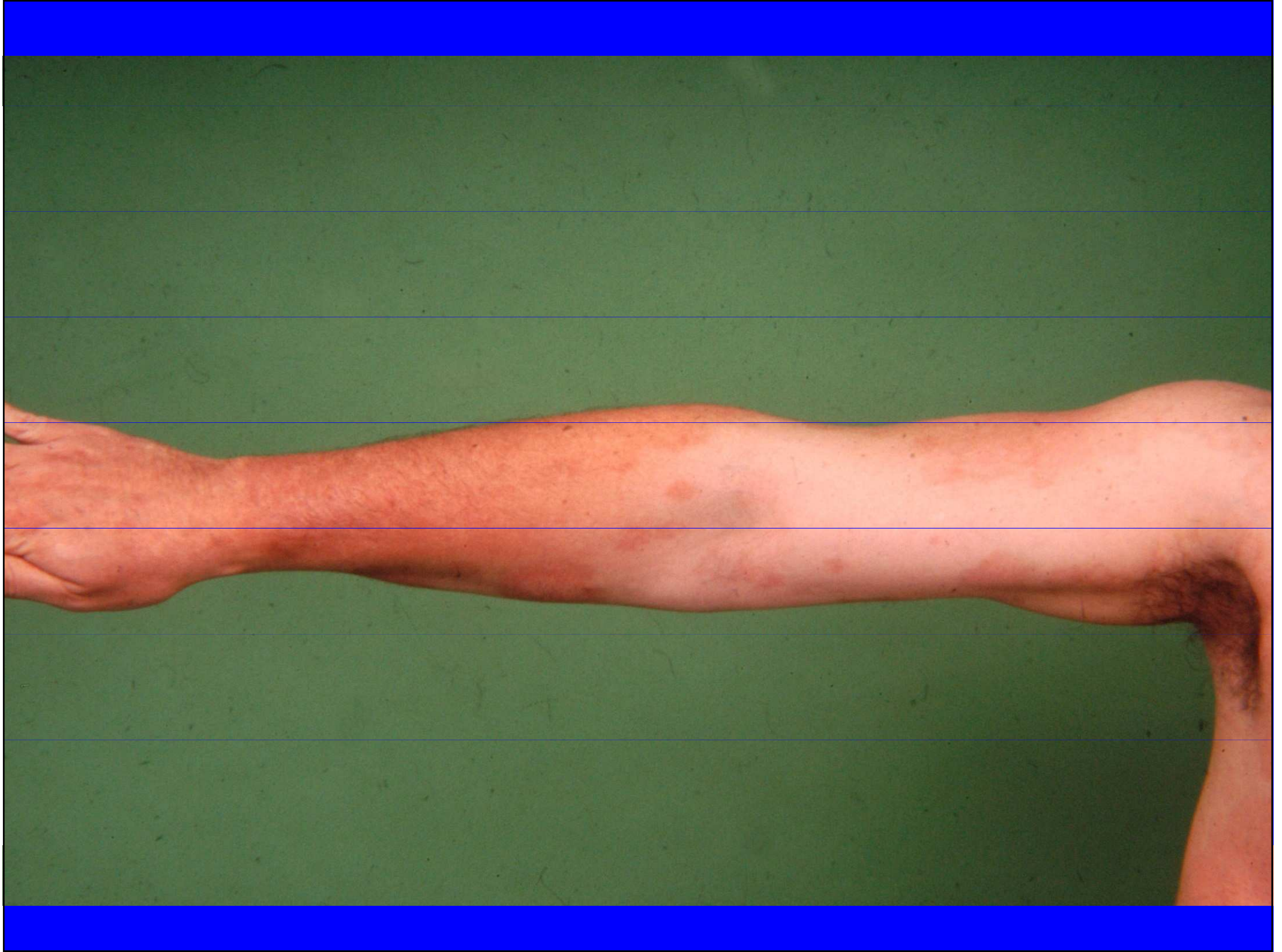






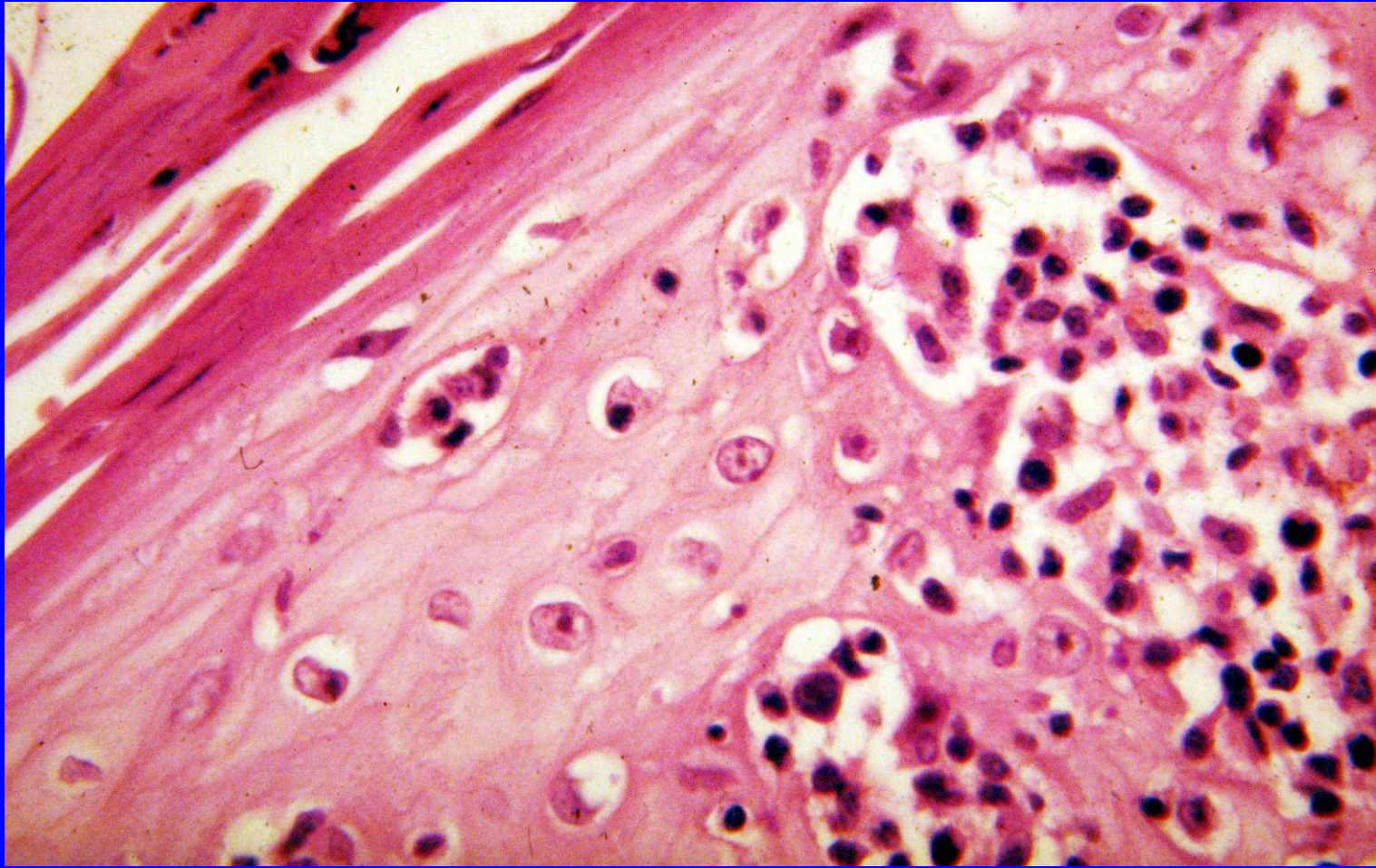
100 um





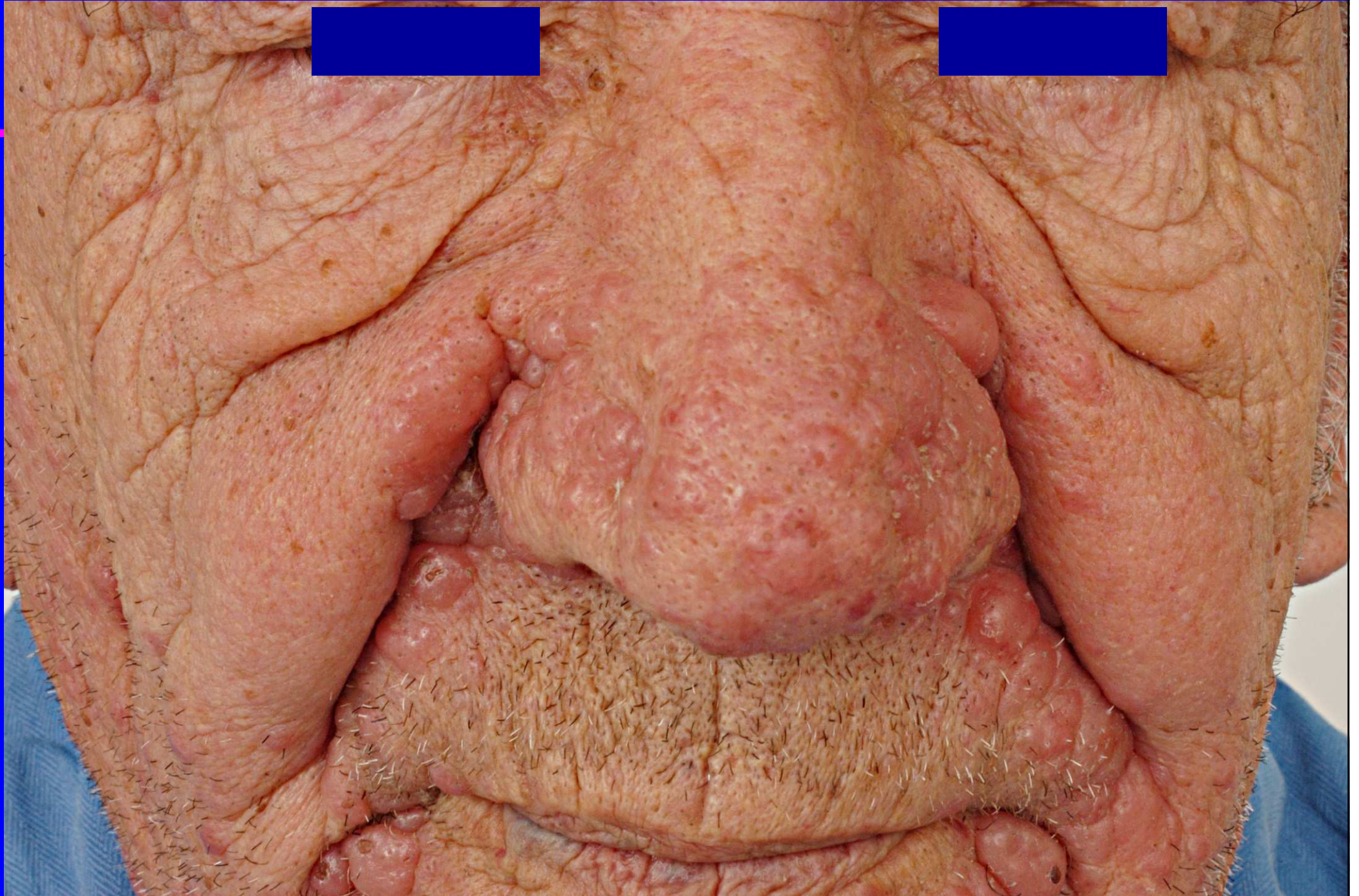


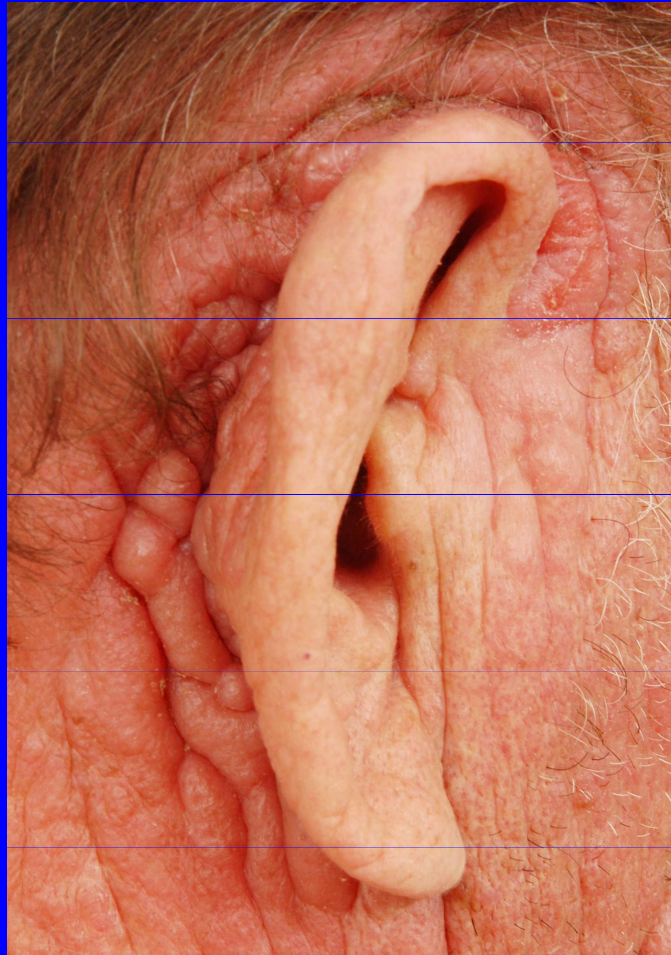


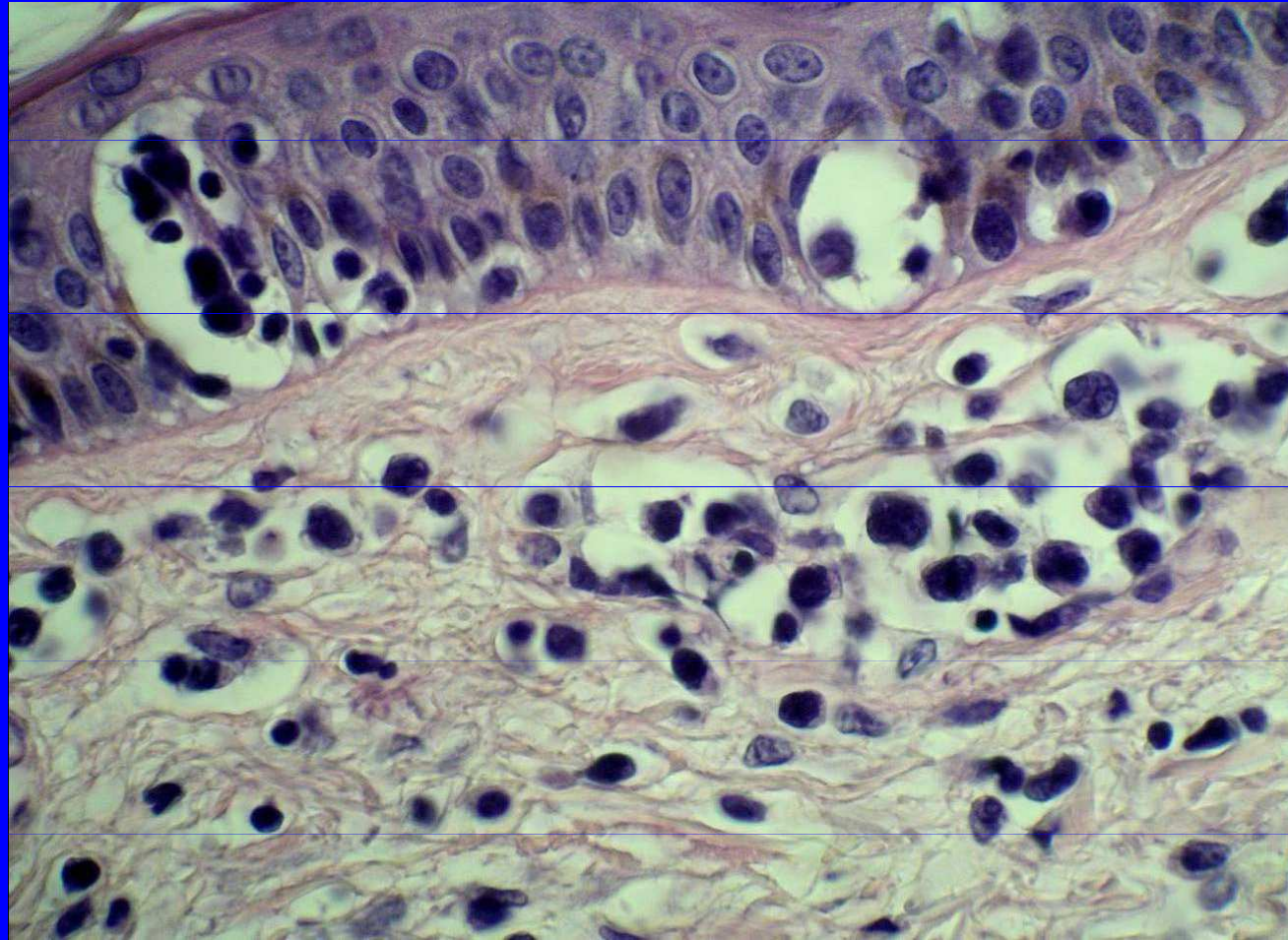


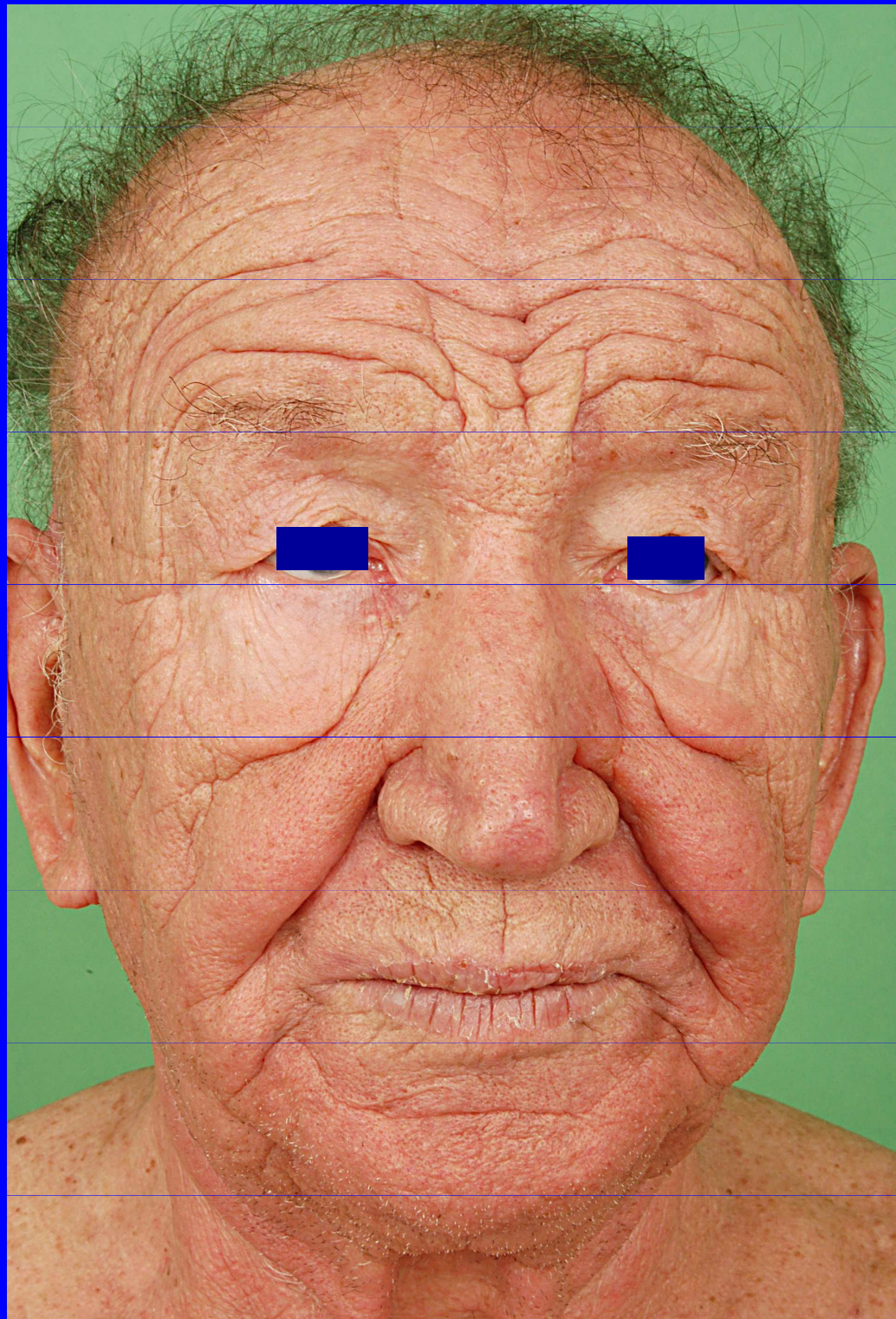


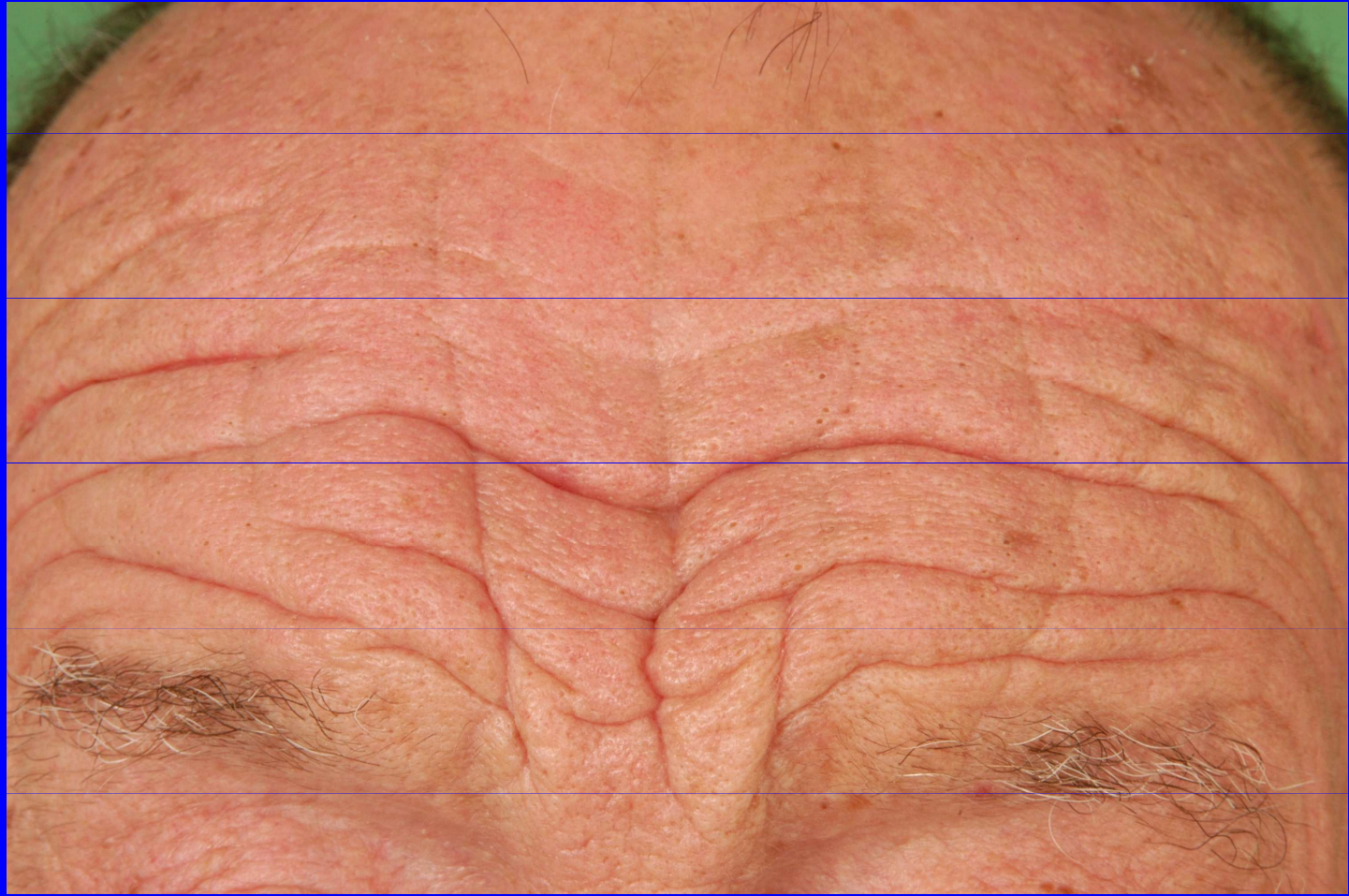


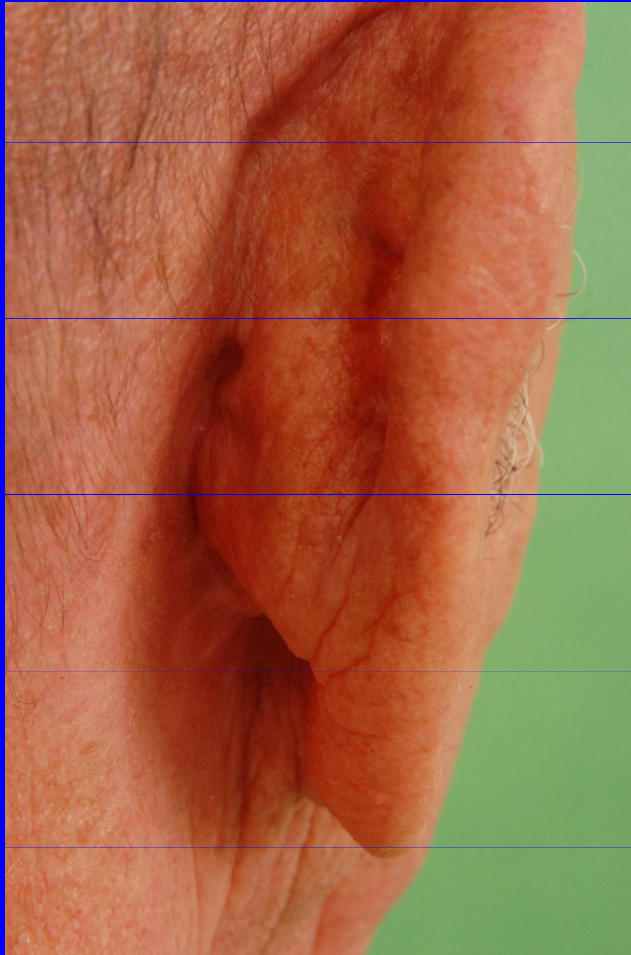




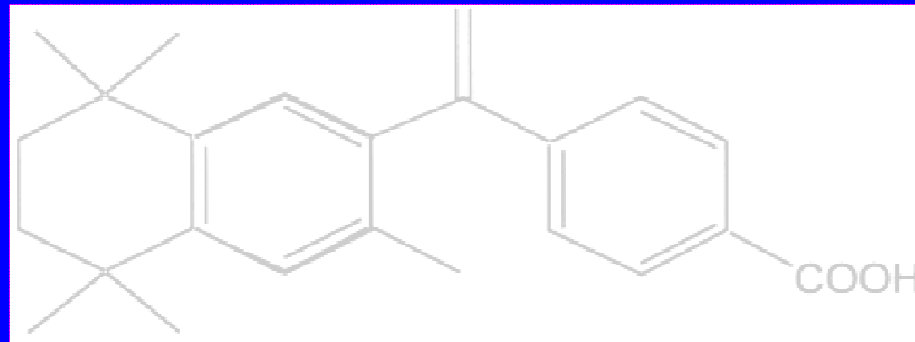






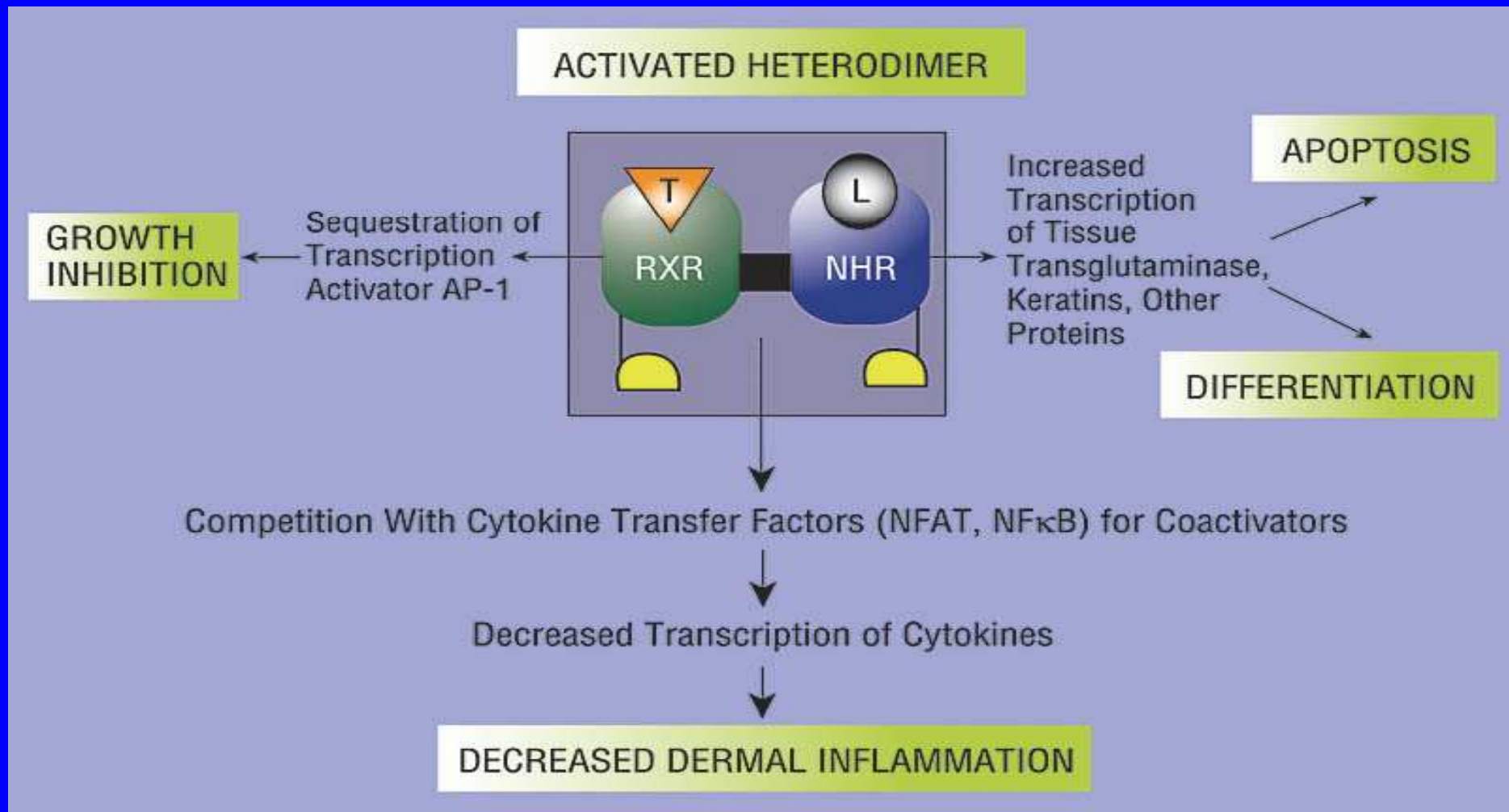


Bexaroten v léčbě CTCL



- ◆ Reginoid
- ◆ Selektivně působící na úrovni RXR
- ◆ Moduluje expresi genů regulovaných retinoidními responzivními elementy
- ◆ Dostupný pro lokální nebo celkovou terapii
- ◆ Monoterapie nebo kombinované léčebné režimy

Působení bexarotenu na úrovni RXR



Účinnost bexarotenu

Při dávce 300mg/m²/den

| Stadium | Odpověď | % |
|---------|---------|------|
| IA-IIA | 15/28 | 54 % |
| IIB-IVB | 25/56 | 45 % |

Doba nástupu účinku: 25,7 týdne (n=56)

Doba do relapsu: 42,7 týdne (n=25)

Kožní nálezy před zahájením terapie bexarotenem



Kožní nálezy před zahájením terapie bexarotenem





Kožní nález v průběhu terapie bexarotenem

1/2008 provedena cílená radioterapie na tuto oblast, po kůře RT zhojeno

8/2008 vznik nových exulcerovaných tumorů na končetinách







Kožní nálezy před zahájením terapie bexarotenem



Kožní náález po 5 měsících terapie bexarotenem



Kožní nálezn před zahájením terapie bexarotenem



Kožní náález po 5 měsících terapie bexarotenem



Kožní nálezy před zahájením terapie bexarotenem



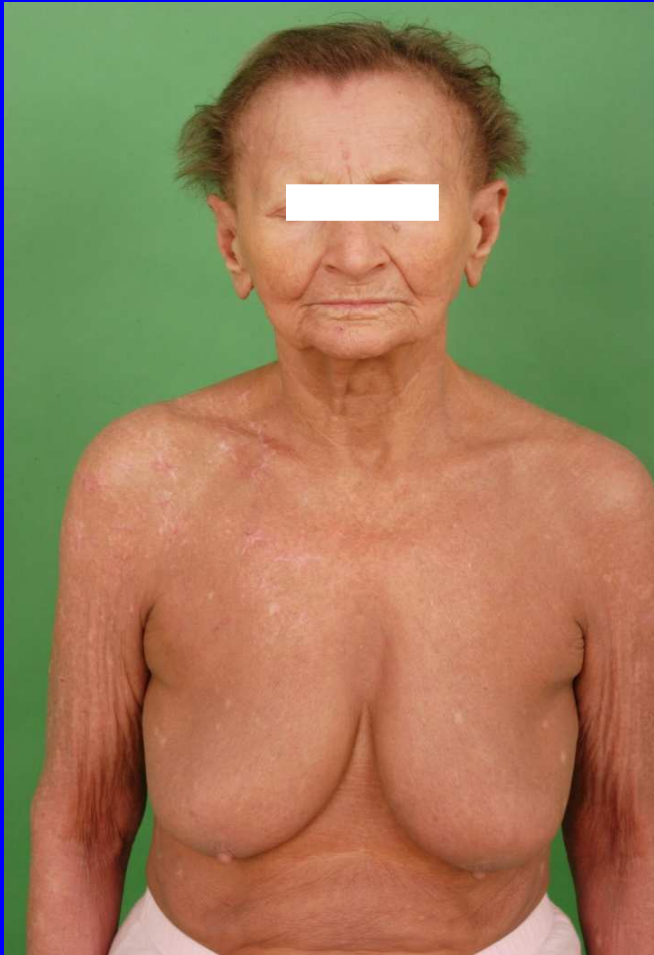
Kožní nálezy v průběhu terapie bexarotenem

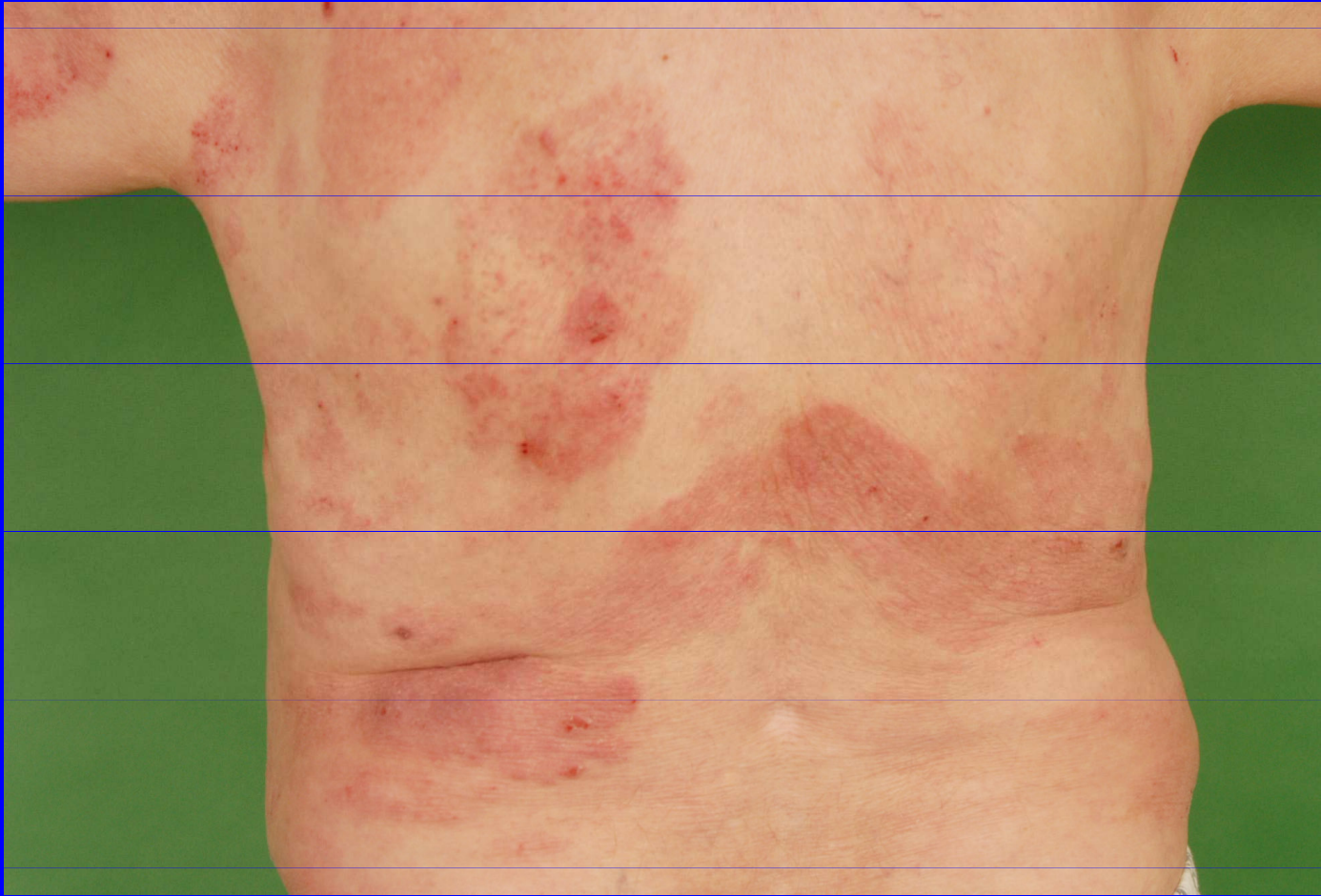


Kožní nálezy před zahájením terapie bexarotenem



Kožní náález po měsíci terapie bexarotenem



















Závěr

V současné době existuje široká škála léčebných možností v monoterapii nebo léčbě kombinované.

Tyto umožňují účinně zasáhnout ve všech stadiích CTCL.

Závěr

Ve škále léčebných možností představuje bexaroten účinný a relativně bezpečný prostředek pro léčbu jak agresivních typů CTCL, tak v pozdní fázi vývoje mycosis fungoides.

Pro optimální léčbu je u pokročilých stavů nutná interdisciplinární spolupráce.