

Současné možnosti léčby kožních T-buněčných lymfomů

Vašků V.

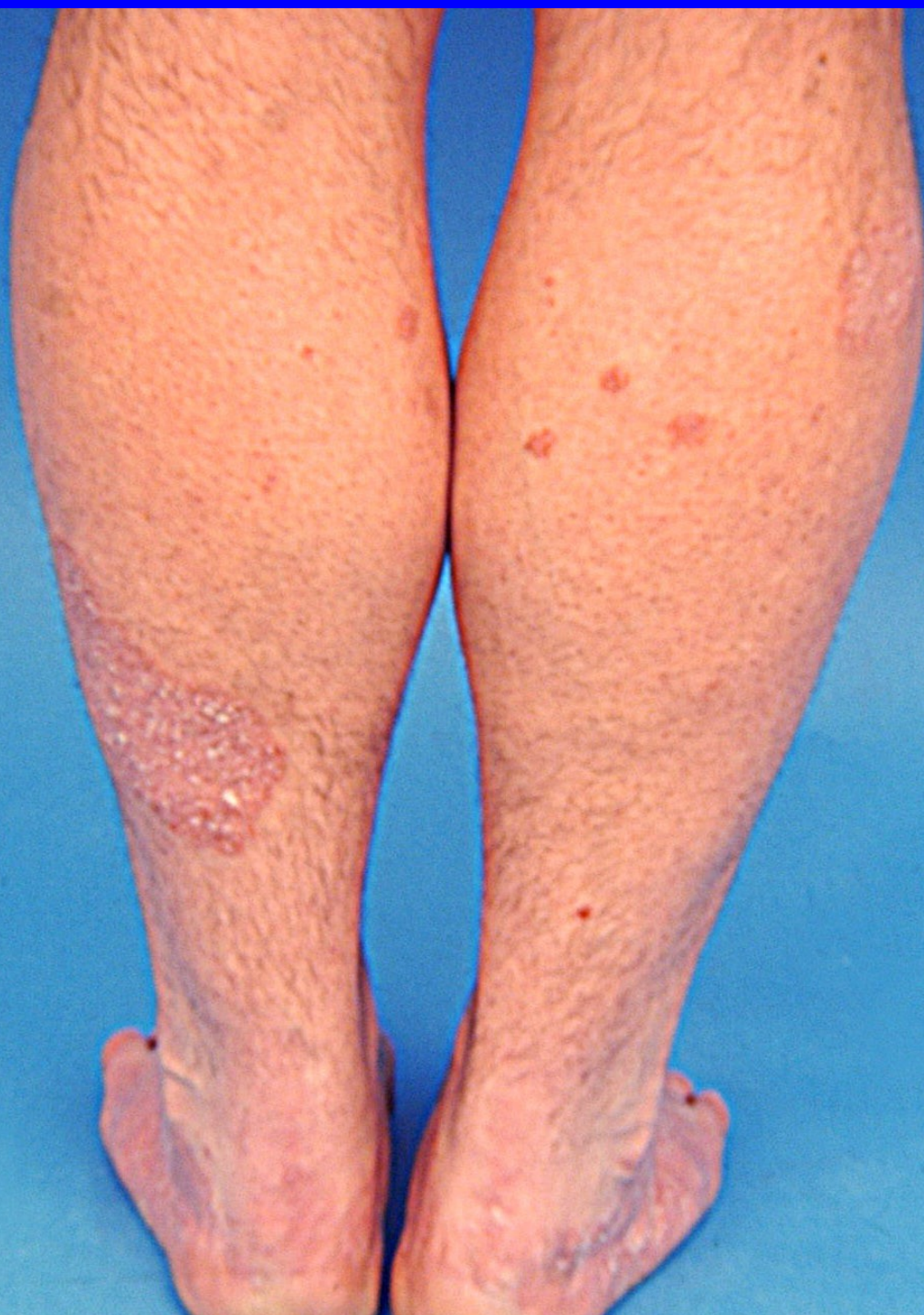


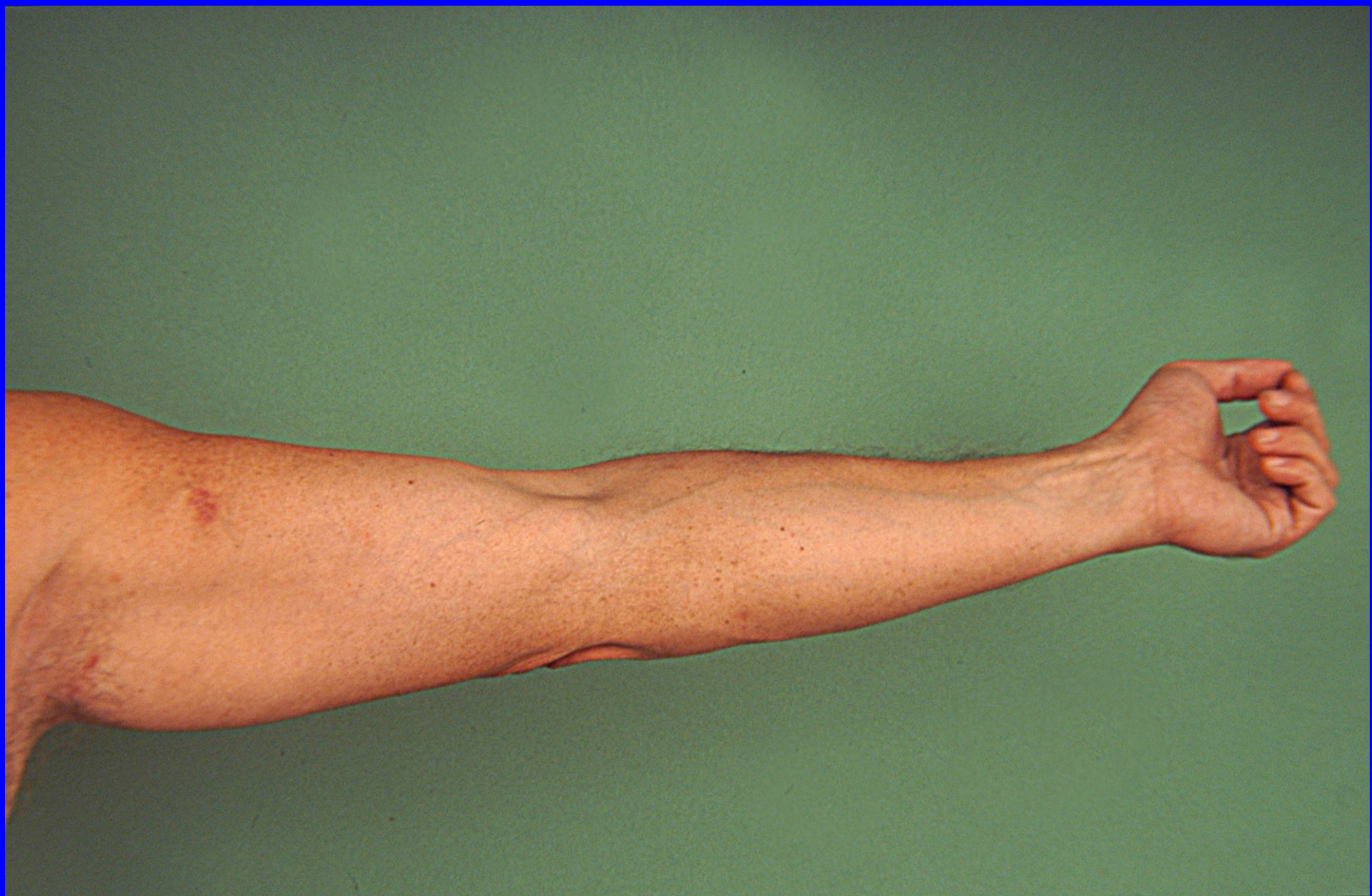
Kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)

- ◆ 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)







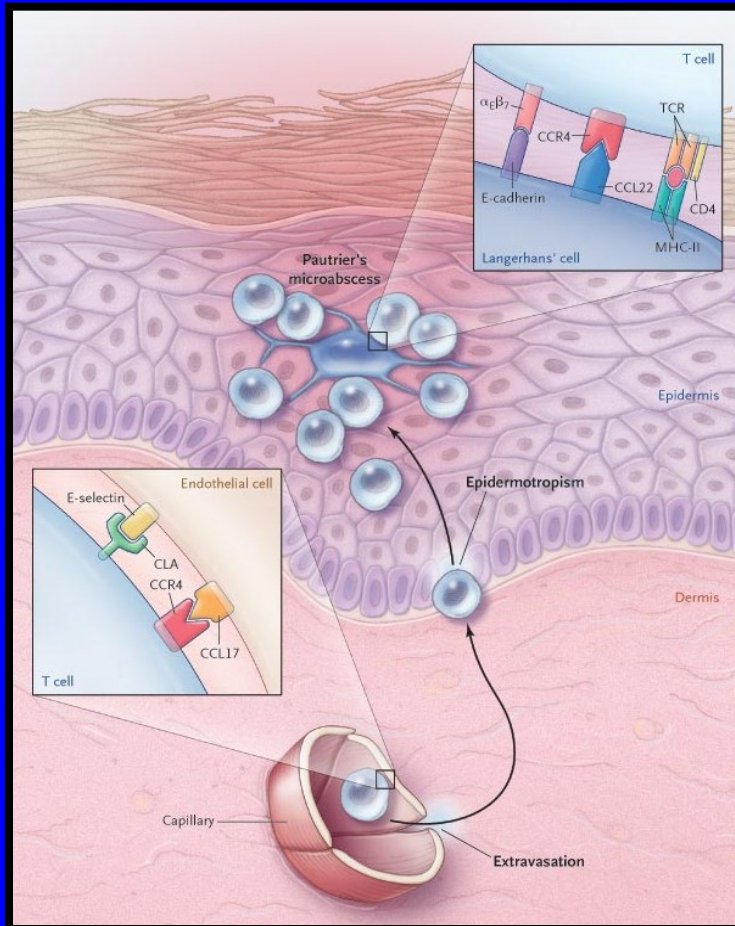
CTCL: Etiologie

- ◆ 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)

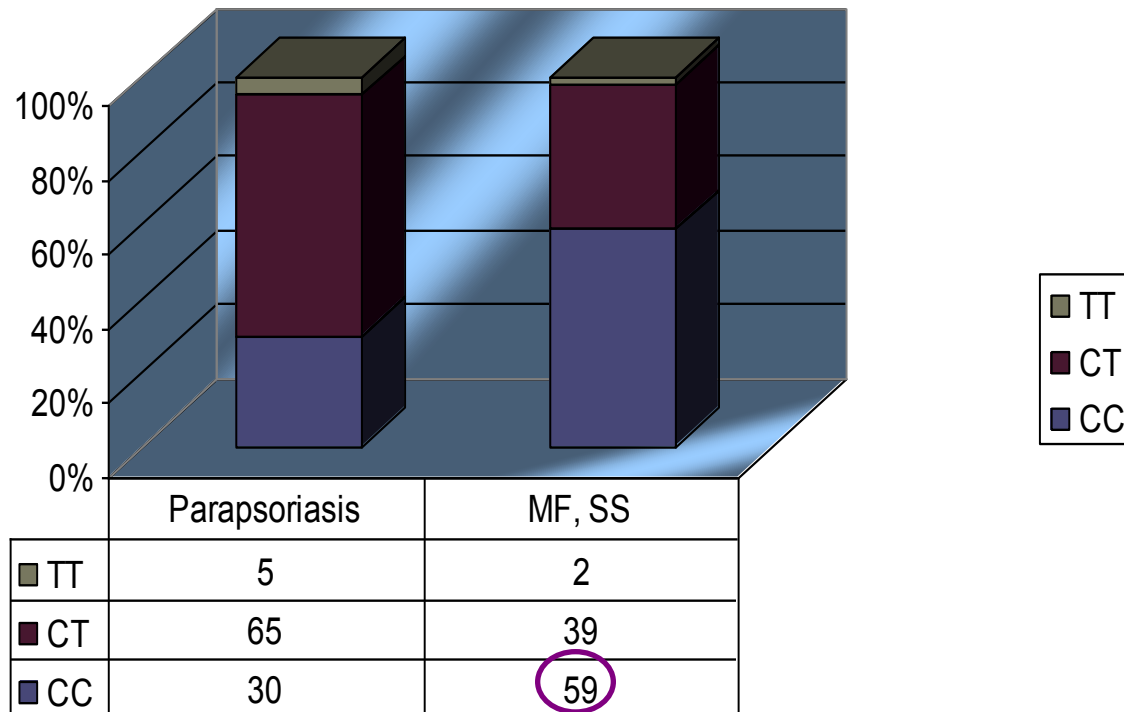
CTCL: Fenotyp „Skin-Homing“



- ◆ Povrchové markery T-lymfocytů:
CLA, CCR4, integrin $\alpha\beta 7$, 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

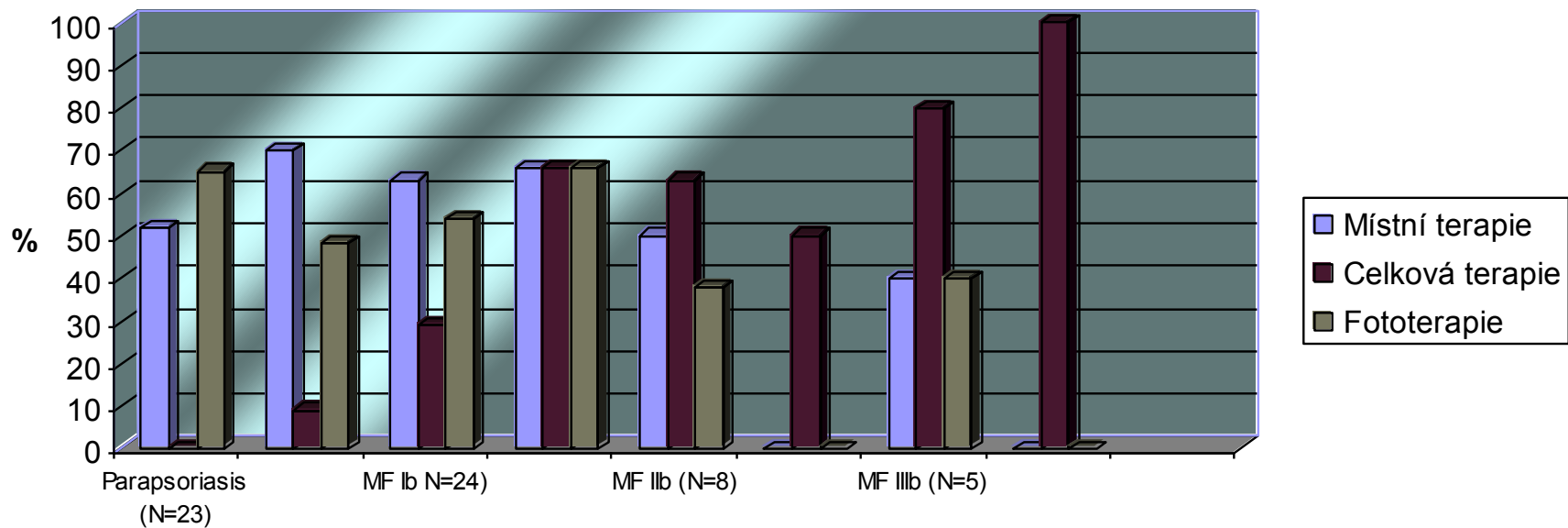
Stadium III – 2. linie léčby

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

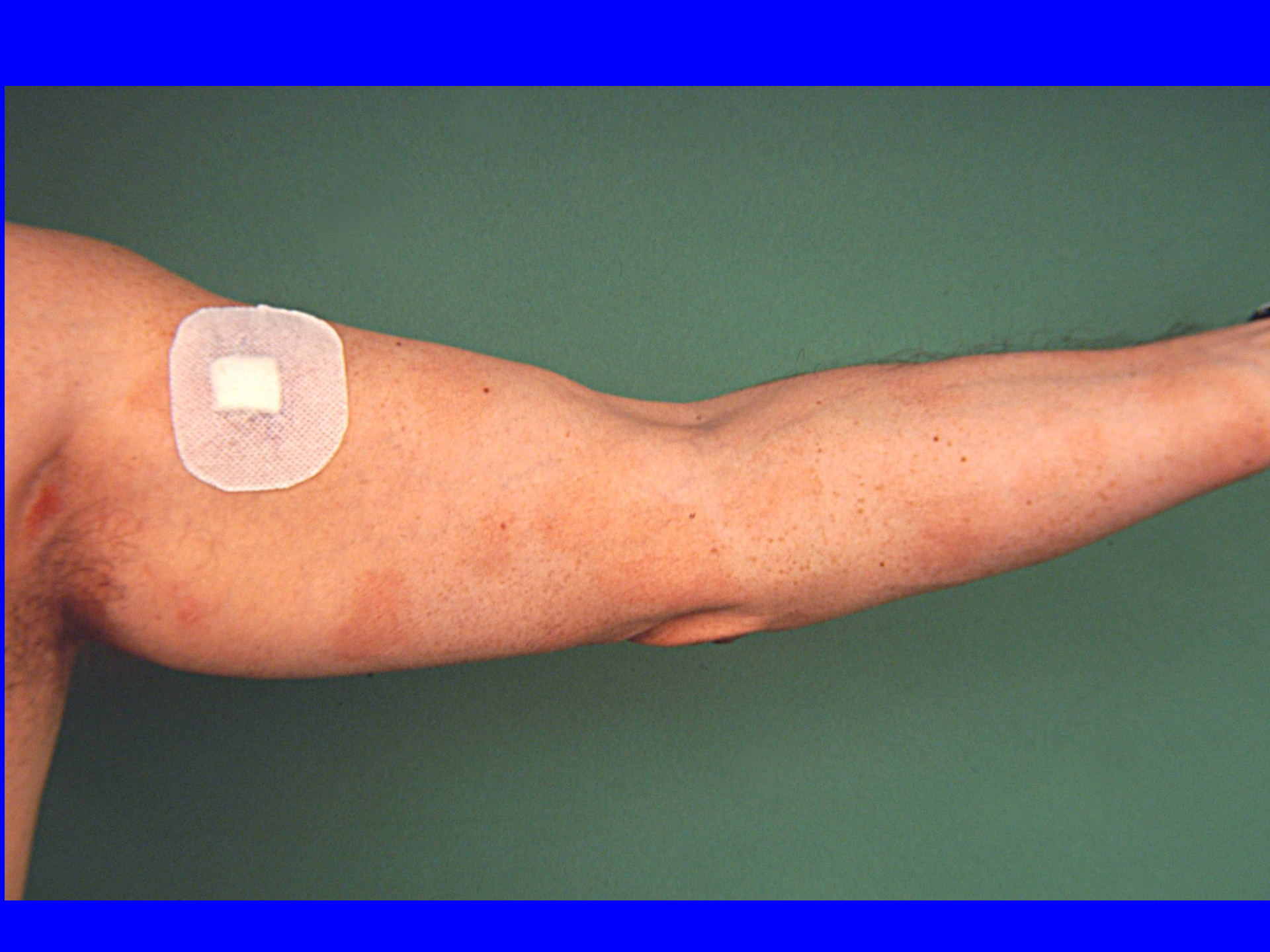
Stadium IVA – IVB

- ◆ 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

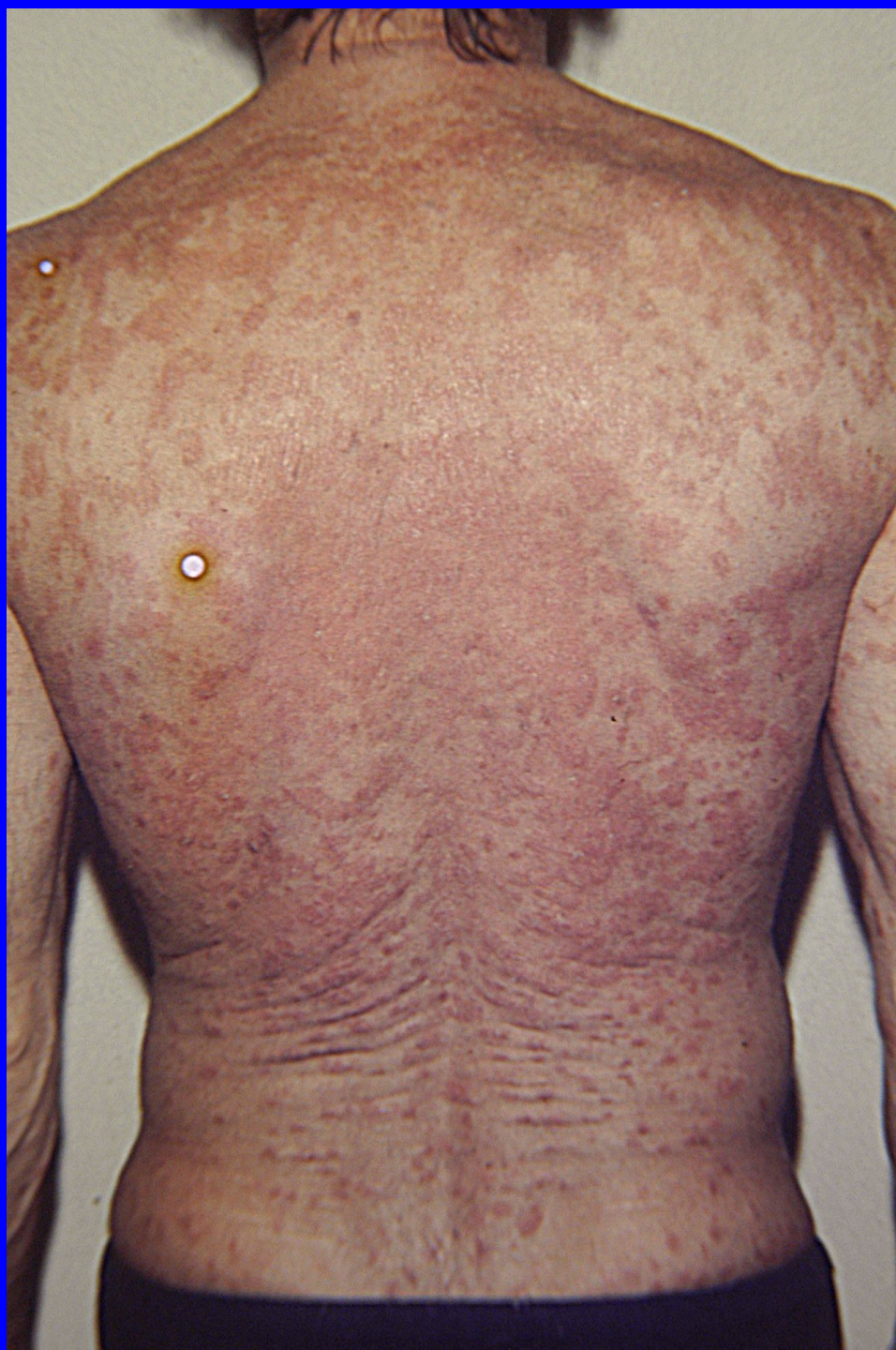
Terapie CTCL podle stádia







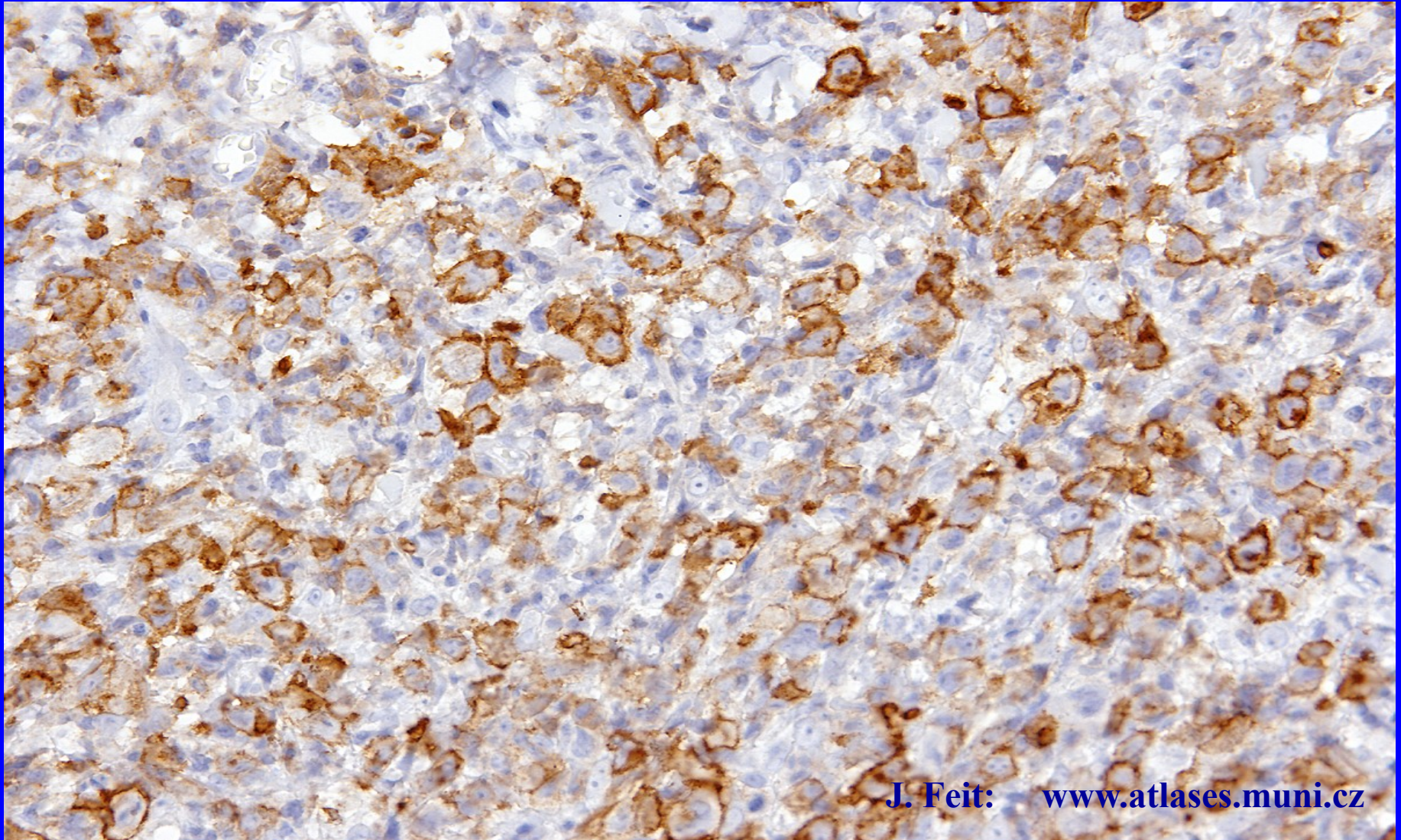






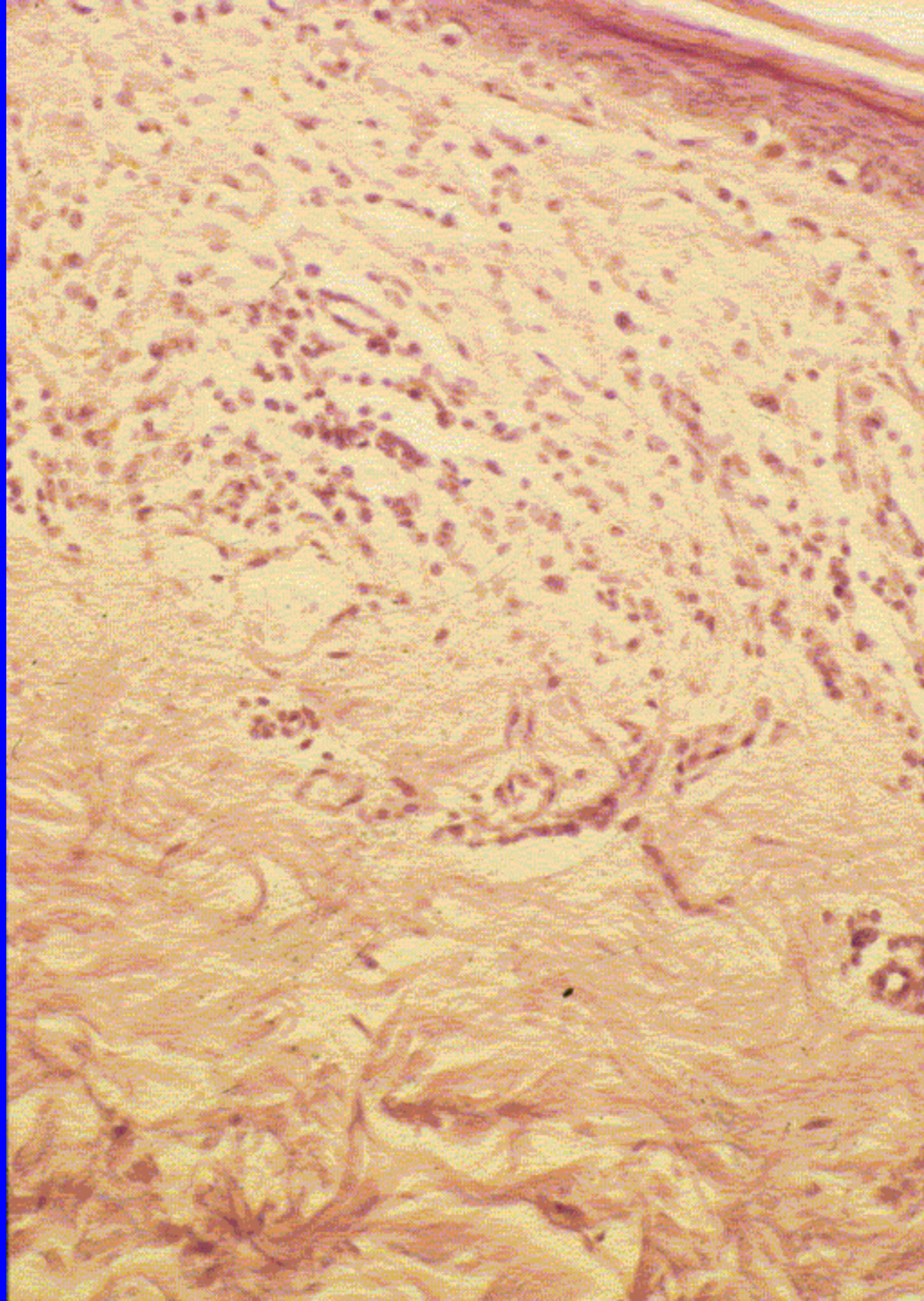


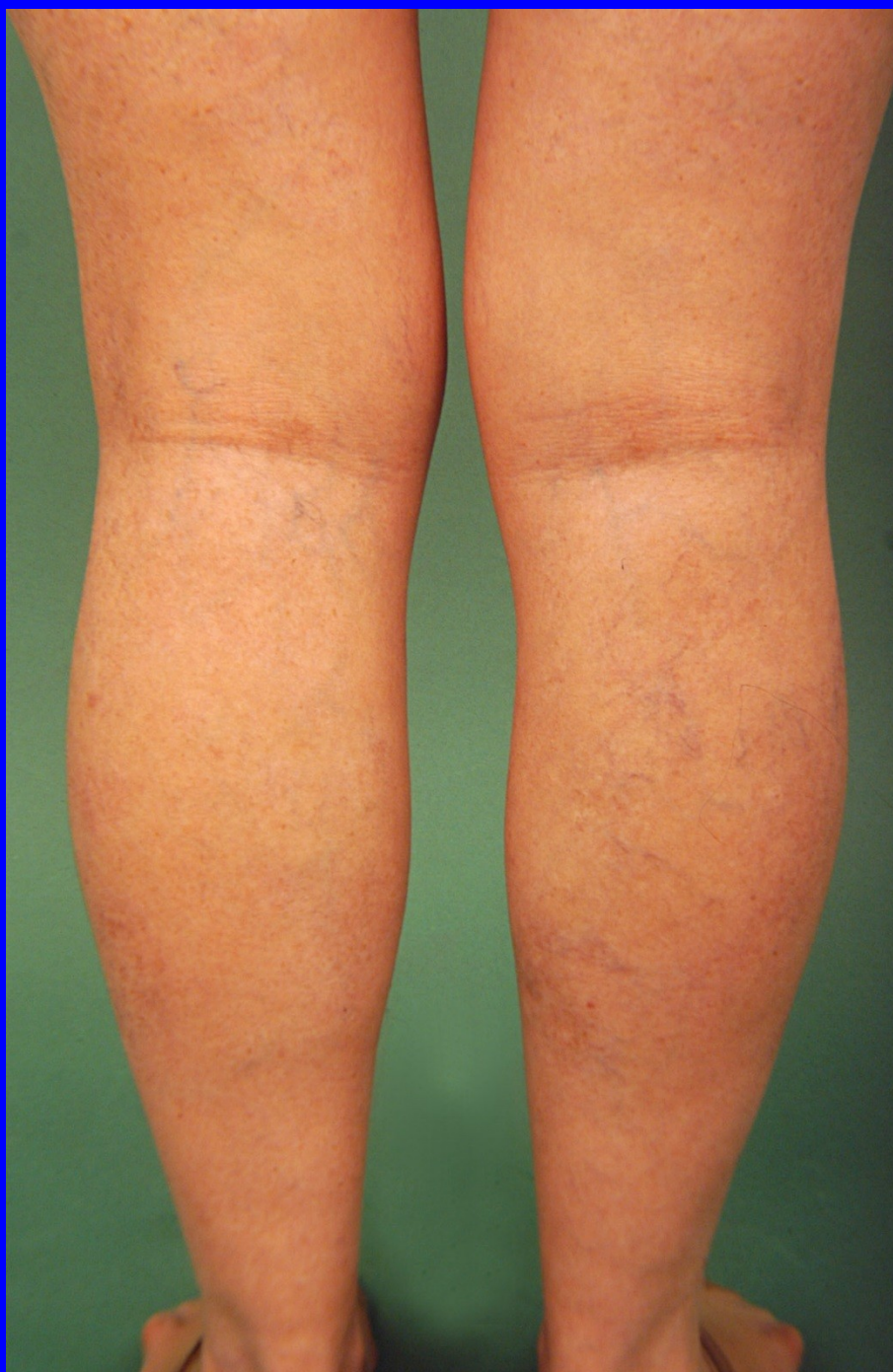
Imunohistochemické vyšetření





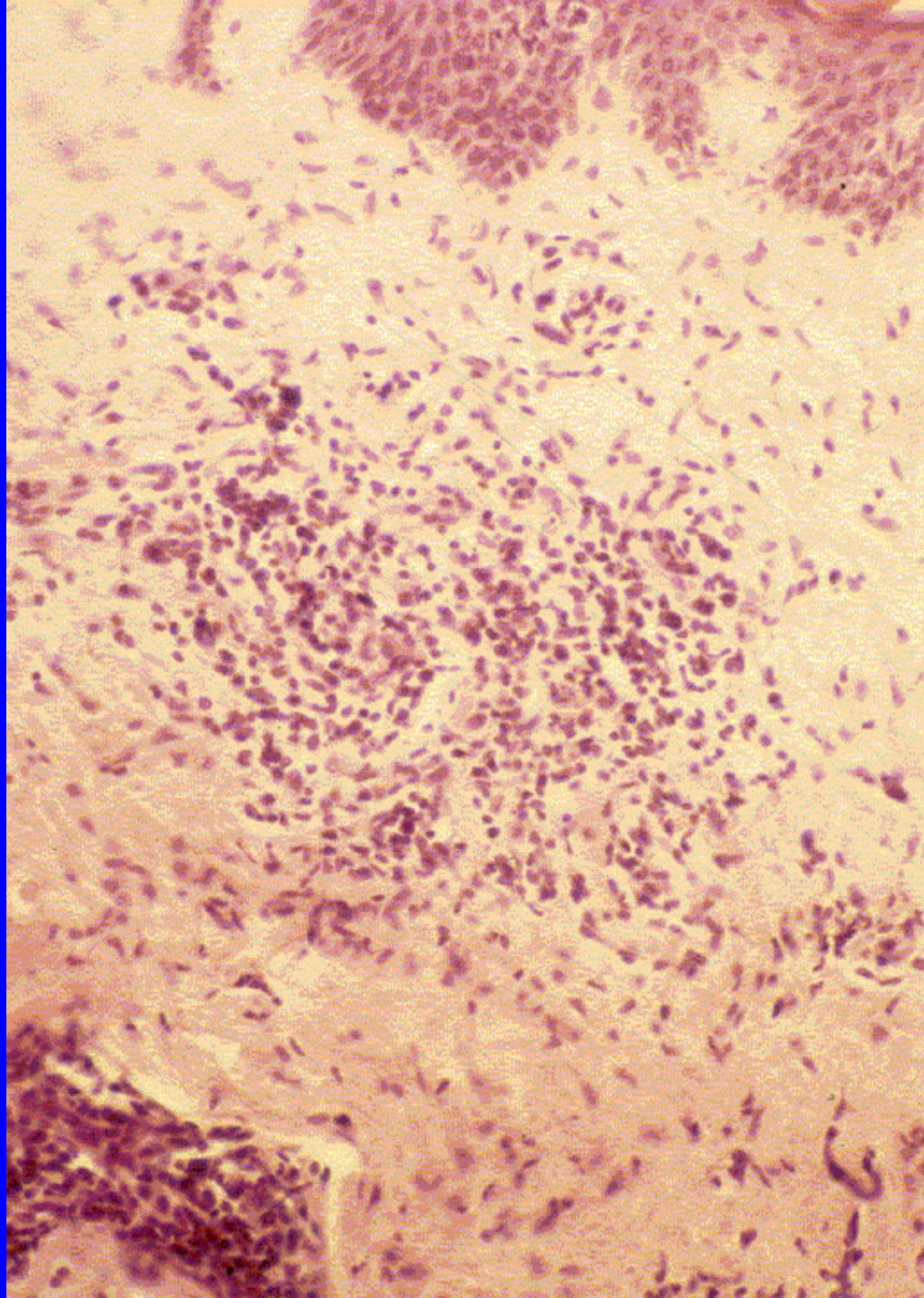








MF 1987





MF 1994

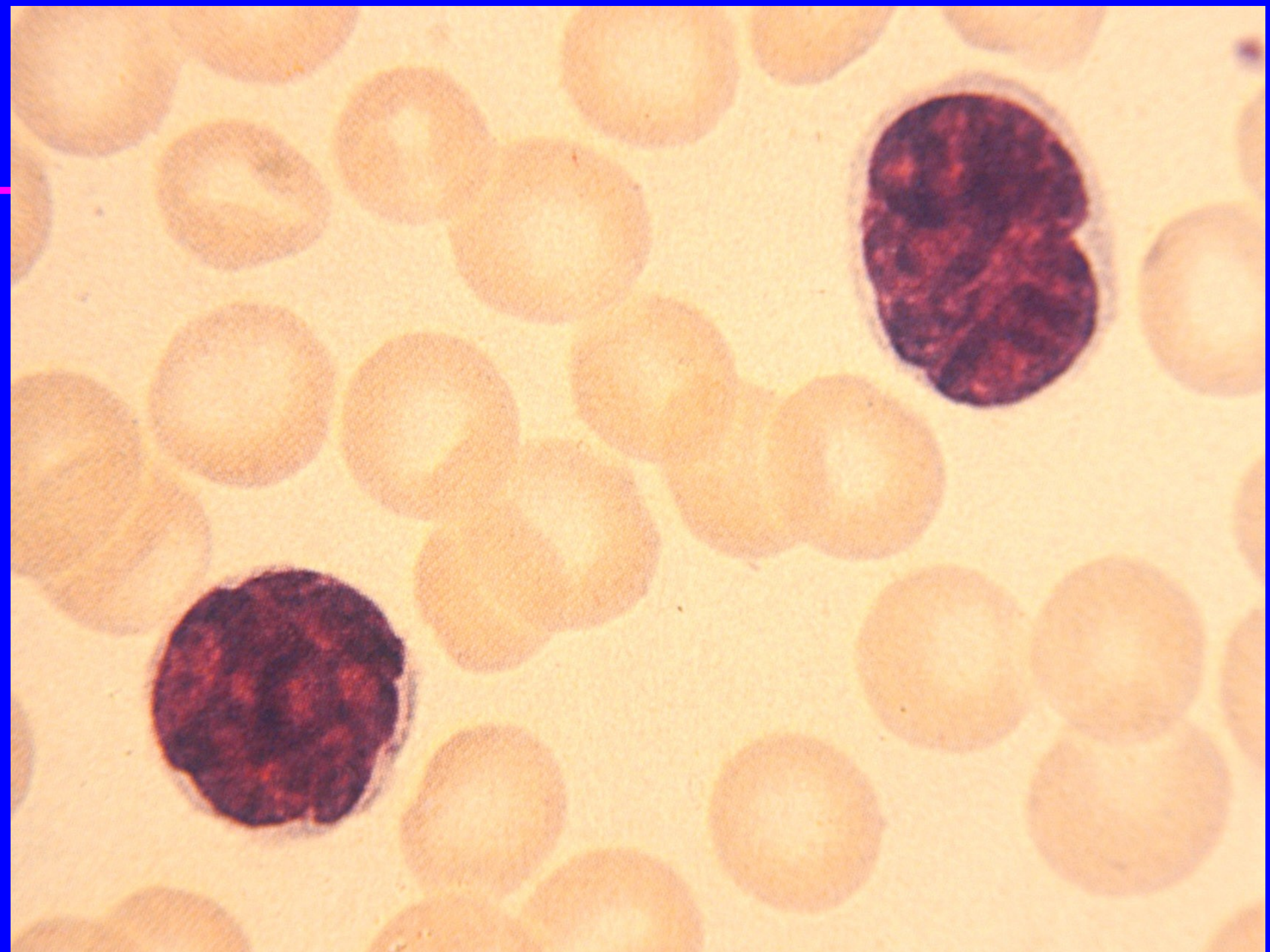
relaps,

PUVA,

cumulative dose

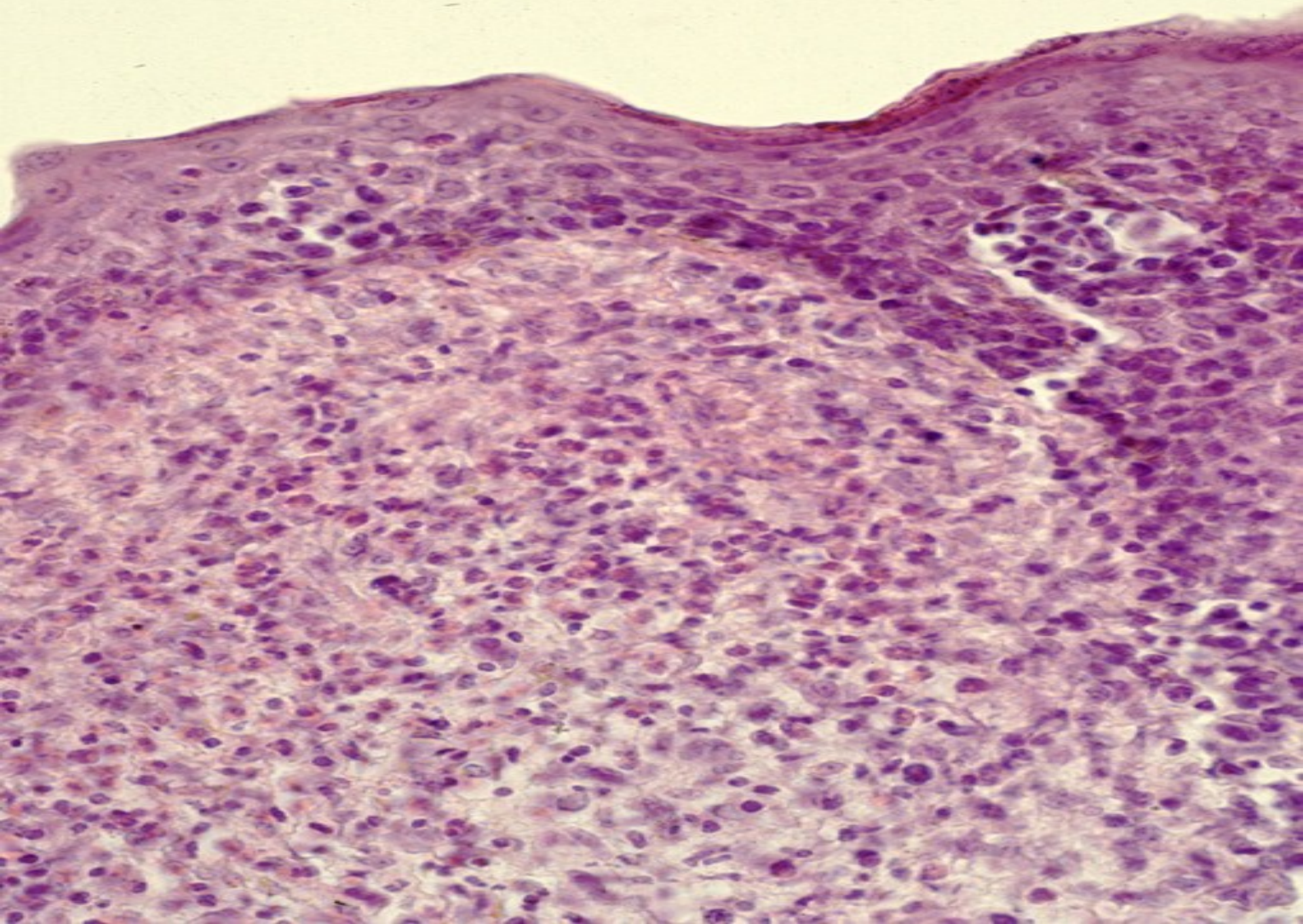
980 J/cm²







MF 1998



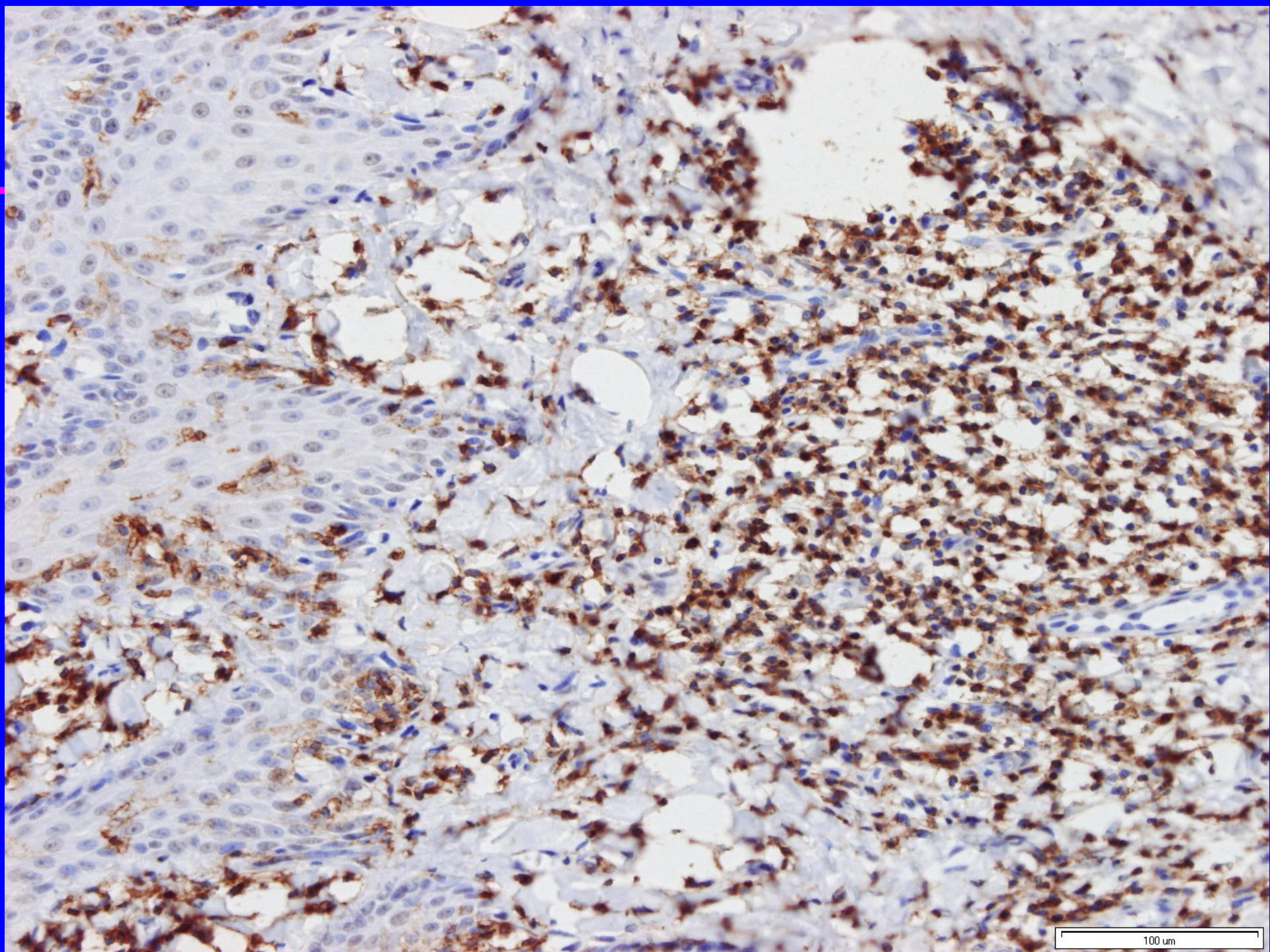


MF after 12 month of PUVA and Intron-A
cumulative dose 210 J/cm²









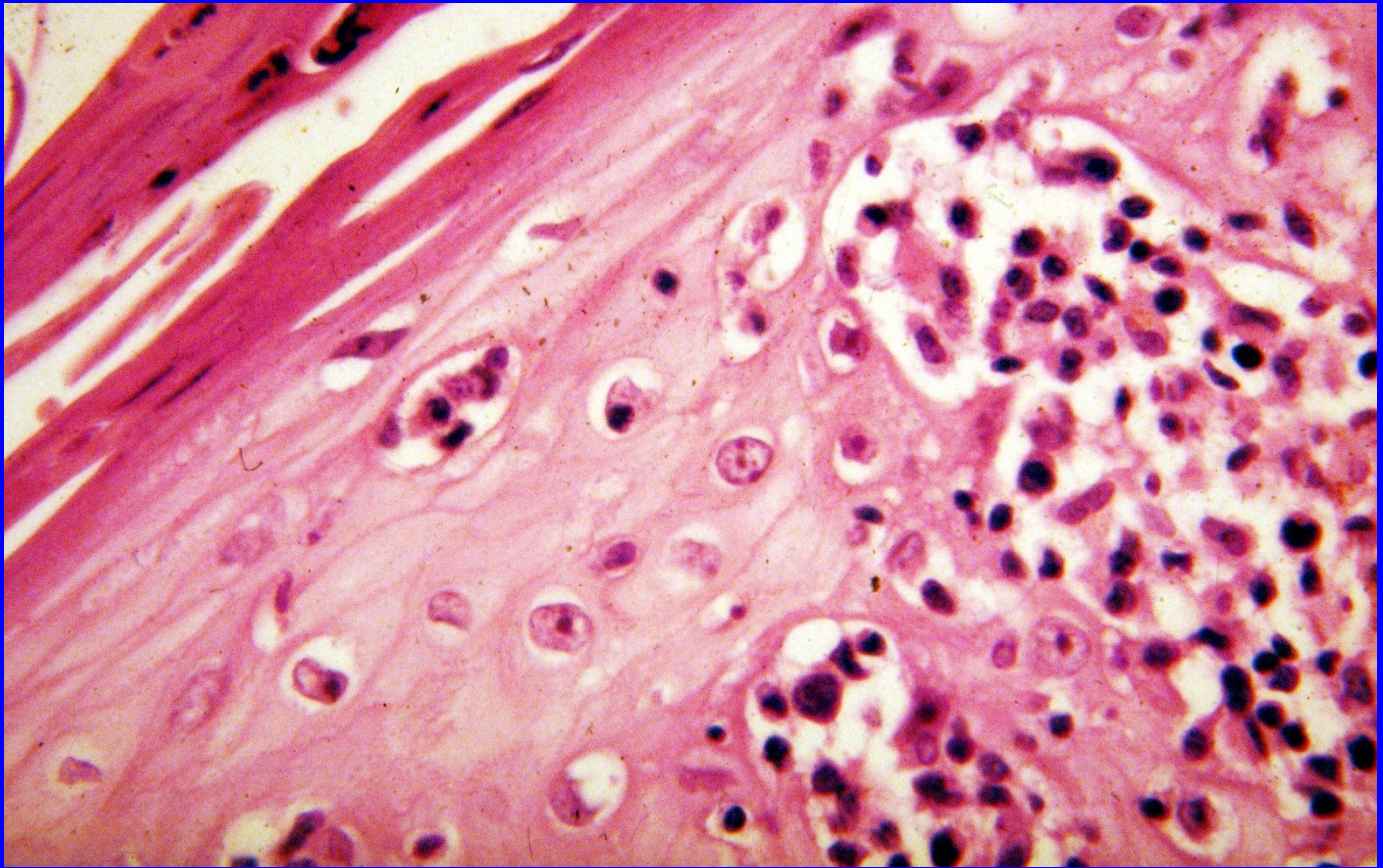
100 μ m





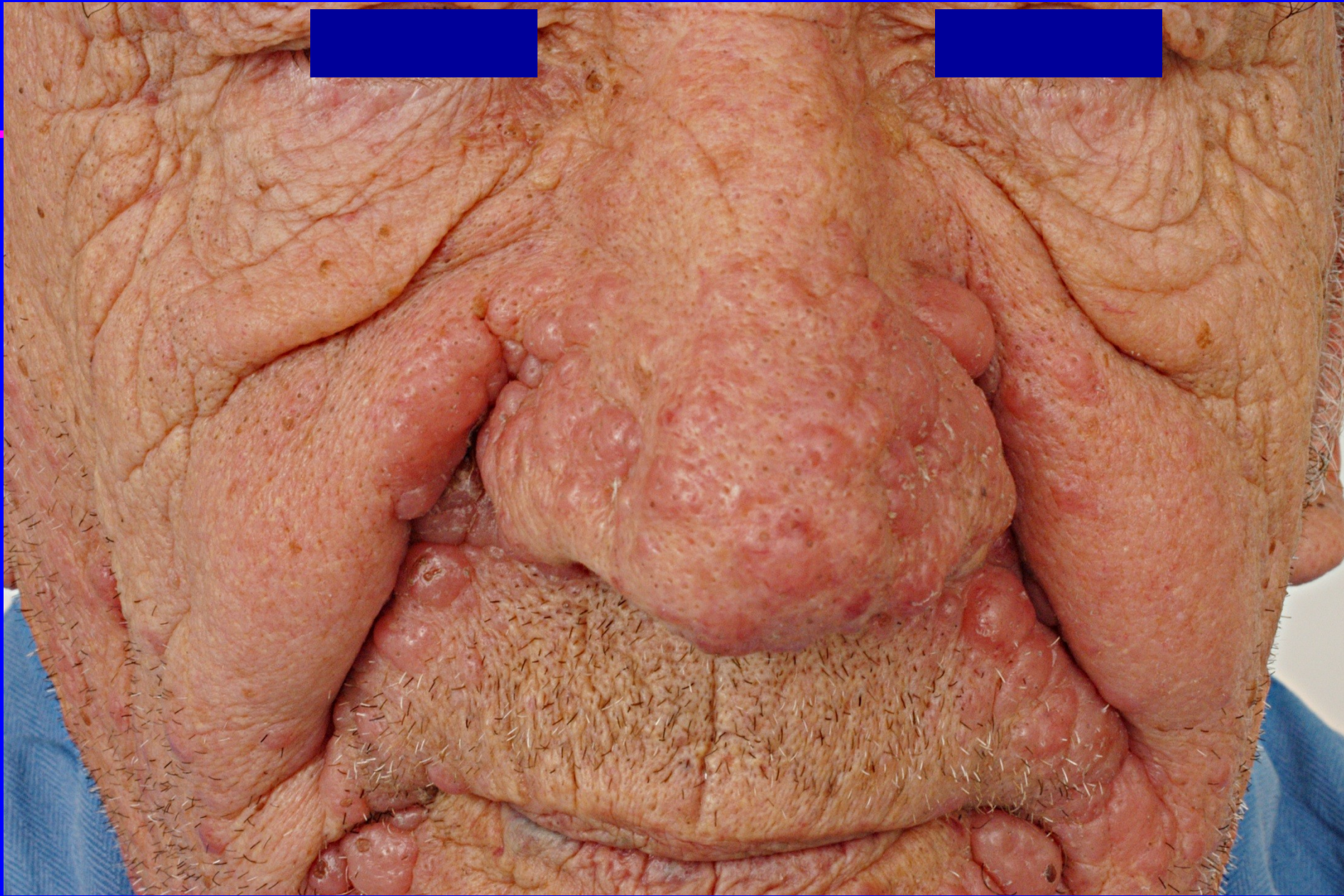




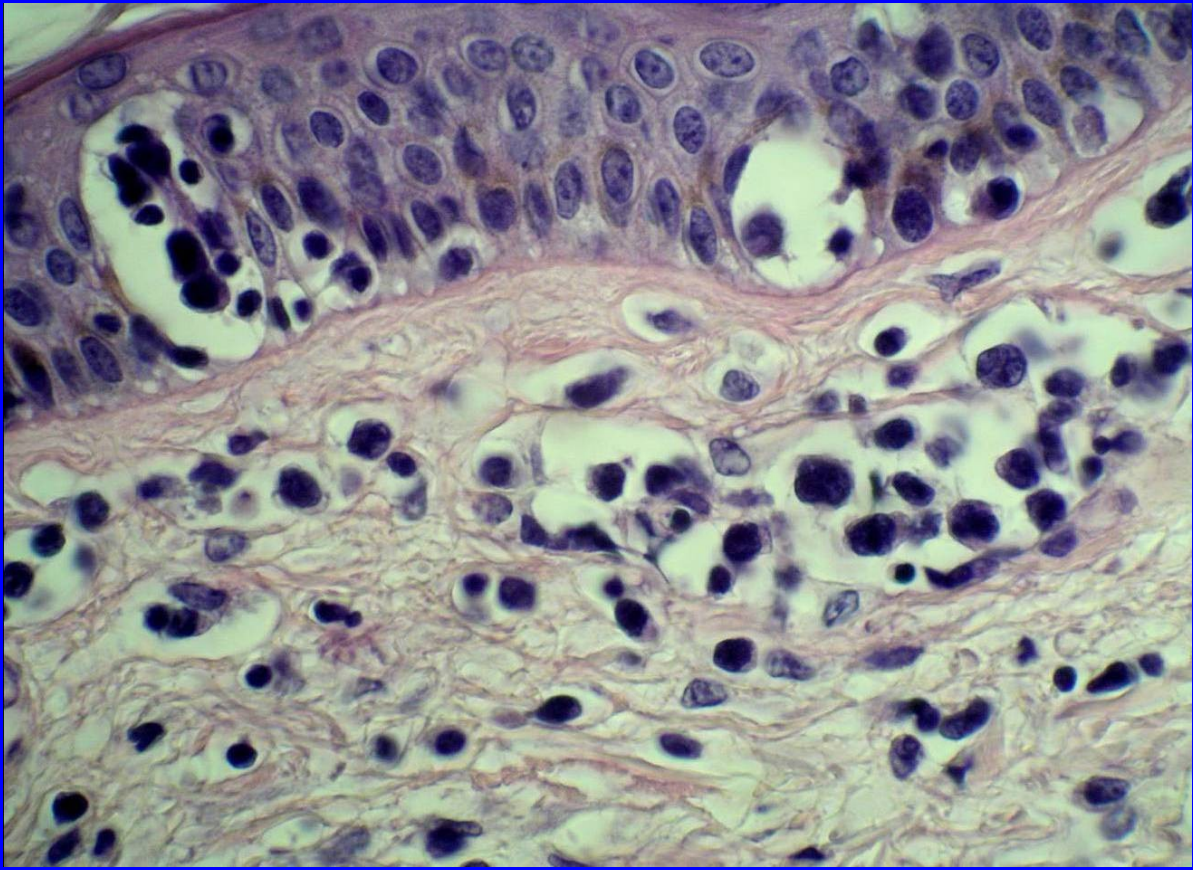


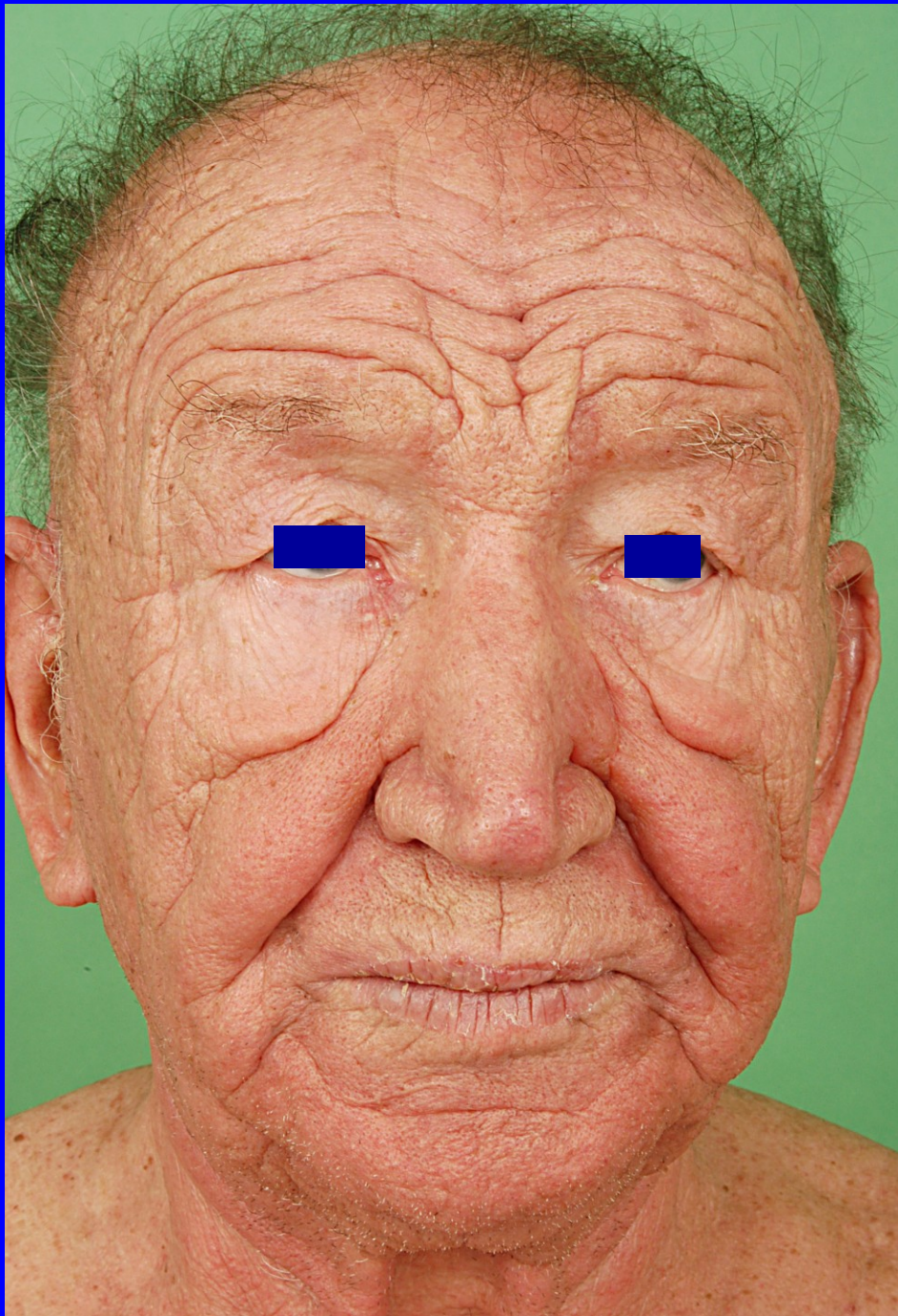








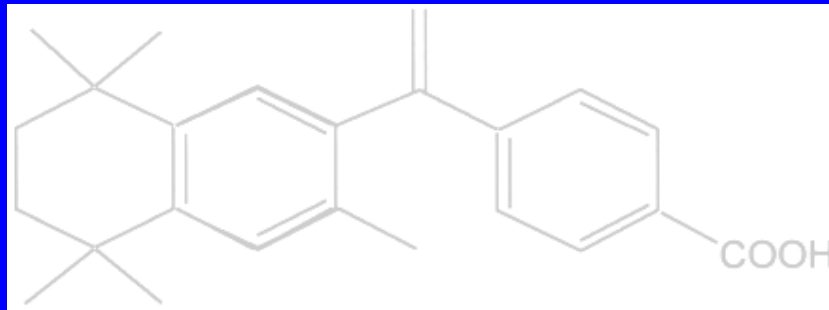






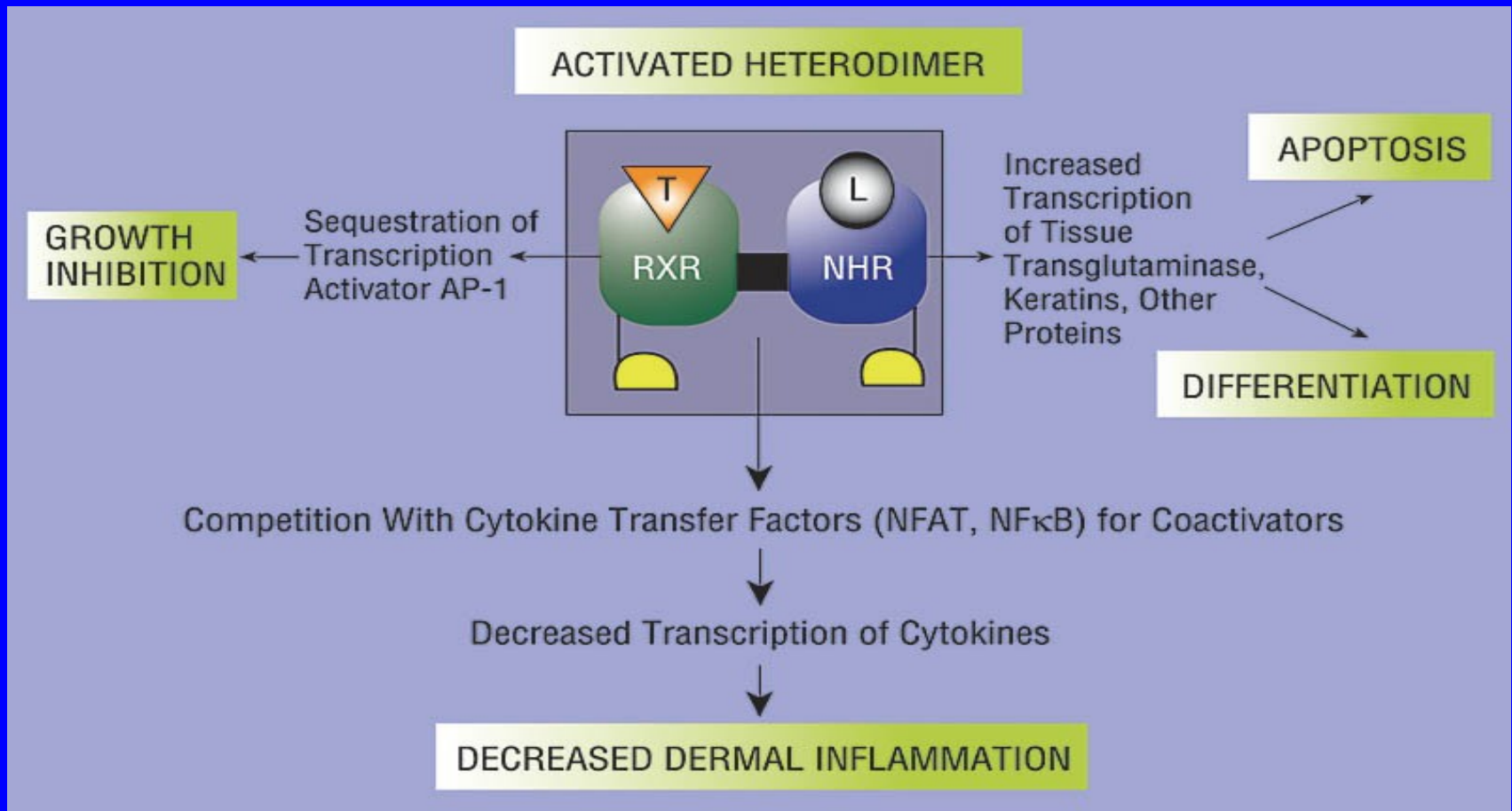


Bexaroten v léčbě CTCL



- ◆ Retinoid
- ◆ 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 nálezný po 5 měsících terapie bexarotenem



Kožní nálezn před zahájením terapie bexarotenem



Kožní náález po 5 měsících terapie bexarotenem



Kožní nálezn před zahájením terapie bexarotenem



Kožní nálezy v průběhu terapie bexarotenem



Kožní nálezn před zahájením terapie bexarotenem



Kožní nálezný 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.