

Naše zkušenosti s léčbou bexarotenem u kožních T-lymfomů

MUDr. Petra Fialová¹, prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.¹, prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.²

¹I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno

²Interní hematologická klinika FN Brno

Primární kožní lymfomy tvoří heterogenní skupinu onemocnění postihující v době stanovení diagnózy výhradně kůži bez zřejmého postižení lymfatických uzlin či vnitřních orgánů. Kausální terapie kožních T-buněčných lymfomů neexistuje. Cílem léčby je navození co nejdelší remise onemocnění, udržení kvality života pacientů a prodloužení života jako takového. Bexaroten je účinný a relativně bezpečný léčebný přípravek pro léčbu jak agresivních typů kožních T-lymfomů, tak mycosis fungoides pokročilých stadií.

Klíčová slova: kožní lymfomy, staging, prognóza, terapie, bexaroten.

Our experience with bexarotene treatment of cutaneous T-cell lymphoma

Primary cutaneous lymphomas form a heterogeneous group of diseases which, at the time of stating diagnosis, affect only skin and have no obvious effect on lymphatic nodes or visceral organs. There is no causal therapy of cutaneous T-cell lymphoma. The aim of treatment is to provide the longest possible disease remission, sustain the patients' life quality and prolong their lives as such. Bexarotene is an effective and relatively safe preparation meant for treating aggressive cutaneous T-cell lymphoma as well as developed forms of mycosis fungoides.

Key words: primary cutaneous lymphoma, staging, prognosis, therapy, bexarotene.

Dermatol. praxi 2011; 5(4): 187–191

Úvod – přehled problematiky

Primární kožní lymfomy tvoří heterogenní skupinu onemocnění postihující v době stanovení diagnózy výhradně kůži bez zřejmého postižení lymfatických uzlin či vnitřních orgánů. Podle typu nádorových buněk se dělí na T buněčné (CTCL – cutaneous T-cell lymphoma) nebo B buněčné (CBCL cutaneous B-cell lymphoma).

Nejčastějším typem CTCL je mycosis fungoides (MF), představuje 50–60 % všech kožních lymfomů. Incidence MF se udává kolem 1–2 případů na 100 000 obyvatel ročně. Postihuje převážně starší dospělé (55–60 let), častěji muže. Jde o onemocnění chronické s pozvolným rozvojem typických klinických příznaků. Průměrná doba od počátku projevů ke stanovení diagnózy je asi 4–6 let. Mycosis fungoides je onemocnění charakterizované proliferací malých až středních T-lymfocytů s cerebriformními jádry. Obvyklé je jejich pronikání do epidermis – epidermotropismus. MF probíhá ve třech stadiích. První – premykotické: v lokalizacích chráněných před slunečním zářením se tvoří červenohnědá, lehce atrofická, neinfiltrovaná ložiska, která se jemně olupují. Druhé – plak: infiltrované léze, vznikající buď v místě původních skvrn, nebo de novo. Jsou ostře ohraničené, červenohnědé barvy, anulárního nebo polycyklického tvaru. Třetí – tumory: noduly červenofialové barvy, různé velikosti, které často ulcerují a krvácejí.

Obrázek 1. Pacient č. 1 před léčbou



Obrázek 2. Pacient č. 1 v průběhu léčby



Obrázek 3. Pacientka č. 13 před léčbou



Obrázek 4. Pacientka č. 13 v průběhu léčby



Obrázek 5. Pacientka č. 16 před léčbou (2)



Obrázek 6. Pacientka č. 16 v průběhu léčby (2)



Obrázek 7. Pacientka č. 16 před léčbou



Obrázek 8. Pacientka č. 16 v průběhu léčby



Obrázek 9. Pacientka č. 17 před léčbou



Obrázek 10. Pacientka č. 17 v průběhu léčby



Tabulka 1. Staging CTCL

Stadium	Kritéria
I A	Skvrny nebo ložiska pod 10 %, bez zvětšení nebo patologických změn lymfatických uzlin, bez metastáz (T1N0M0)
I B	Skvrny nebo ložiska nad 10 % BSA, bez zvětšení nebo patologických změn lymfatických uzlin, bez metastáz (T2N0M0)
II A	Lokalizovaná nebo generalizovaná ložiska s lymfadenopatií (T1-2N1M0)
II B	Kožní tumory s nebo bez zvětšených, nebo patologicky zvětšených uzlin, bez metastáz (T3N1-2M0)
III A	Erytrodermie bez lymfadenopatie nebo metastáz (T4N0M0)
III B	Erytrodermie s lymfadenopatií, bez metastáz (t4N0-1M0)
IV A	Jakékoli kožní projevy, histopatologické postižení lymfatických uzlin (T1-4N2-3M0)
IV B	Jakékoli kožní projevy, histologické postižení viscerálních orgánů (T1-4N0-3M1)

Tabulka 2. Přežití nemocných u jednotlivých stadií CTCL (16)

	I A	I B	II A	II B	III	IV A	IV B
5leté přežití (%)	100	96	68	80	40	0	
10leté přežití (%)	98	83	68	42	20	0	
Medián přežití (r.)	více než 32	12,1	10	2,9	3,6–4,6	1,1	1,1
5leté období bez relapsu (%)	50	36	9				
10leté období bez relapsu (%)	31	3					

Obrázek 11. Pacient č. 2 před léčbou (2)



Obrázek 13. Pacient č. 2 v průběhu léčby (2)



Obrázek 12. Pacient č. 2 před léčbou



Obrázek 14. Pacient č. 2 v průběhu léčby



Obrázek 15. Pacient č. 8 před léčbou**Obrázek 16.** Pacient č. 8 v průběhu léčby**Obrázek 17.** Pacient č. 7 před léčbou**Obrázek 18.** Pacient č. 7 v průběhu léčby

Sézaryho syndrom (SS) má výrazně nižší prevalenci než MF, udává se asi 7 % případů ze všech CTCL. Je definován erythrodermií, generalizovanou lymfadenopatií, nálezem Sézaryho buněk v periferní krvi, lymfatických uzlinách a v kůži. Sézaryho buňky jsou abnormální T lymfocyty s cerebriformními jádry. Nutným kritériem pro stanovení diagnózy SS je absolutní počet Sézaryho buněk v periferní krvi větší nebo roven $1\,000/\text{mm}^3$.

Jak již bylo uvedeno, doba od počátku onemocnění ke stanovení diagnózy je poměrně dlouhá, což je dáno tím, že MF v premykotickém stadiu je snadno zaměnitelná s jinými chronicky probíhajícími dermatózami, např. atopickým ekzémem, alergickou kontaktní dermatitidou, seboroickou dermatitidou, psoriázou, povrchovými mykotickými infekcemi, lékovými exantémy aj.

Ke stanovení správné diagnózy a následně určení stadia choroby slouží tento doporučený souhrn k vyšetření:

1. klinické vyšetření kůže, lymfatických uzlin, palpce břišních orgánů
 2. biopsie (často je nutné ji provádět opakovaně) s následným histologickým, imunohistochemickým vyšetřením a stanovením klonální přestavby genů pro T-buněčný receptor (T-cell receptor – TCR)
 3. krevní odběry – krevní obraz a diferenciální rozpočet (mikroskopické posouzení atypických lymfocytů, Sézaryho buněk), stanovení antigenních markerů T lymfocytů – typický fenotyp pro MF je CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- a procentuálního zastoupení CD4+, CD8+ lymfocytů a jejich poměr, základní biochemické ukazatele (včetně laktátdehydrogenázy, elektroforézy bílkovin a imunoglobulinů, beta 2 mikroglobulinu)
 4. zobrazovací metody – u pacientů v časném stadiu IA: rtg hrudníku, sonografické vyšetření – UZV periferních uzlin a dutiny břišní u pacientů ve stadiu IIB a více: CT hrudníku, břicha a pánve, lze doplnit i PET scan, MR
 5. biopsie lymfatických uzlin (u pacientů s lymfatickou uzlinou větší než 1,5 cm v průměru)
- Na základě výsledků těchto vyšetření lze pak určit stadium choroby (tabulka 1).

Prognóza pacientů s MF závisí na věku, ve kterém se onemocnění u pacienta projeví (zhoršuje se při prvních příznacích choroby po 60 roce věku), na stadiu onemocnění a na přítomnosti nádorových T lymfocytů v periferní krvi. Dobrou prognózu a dlouhodobé přežívání vykazují pacienti s nízkým stadiem onemocnění IA, IB, IIA, na rozdíl od velmi špatné prognózy ve vyšších stadiích choroby jako IVA nebo IVB (tabulka 2).

Kauzální terapie kožních lymfomů neexistuje. Cílem léčby je navození co nejdelší remise onemocnění, udržení kvality života pacientů a prodloužení života jako takového. Především mycosis fungoides je onemocněním dlouhodobé, pomalu progredující, u kterého může dojít k přechodnému zlepšení. Pro jednotlivá stadia onemocnění jsou vypracovány léčebné postupy, které se ještě dále dělí na léčbu první a druhé linie. Současné léčebné možnosti se dělí na terapii cílenou na kůži (skin directed therapy – SDT) a systémovou léčbu. Pro časná stadia IA, IB, IIA je vhodná léčba zaměřená na kůži, zahrnující: lokální kortikosteroidy III. a IV. třídy, fotochemoterapii (PUVA), fototerapii, lokální chemoterapii, radioterapii (celotělové ozáření elektrony – TSEB nebo nízkovoltážní povrchová radioterapie), lokální retinoidy či rexinoidy.

U pokročilých stadií IIB a více přistupujeme k léčbě systémové. Doménou dermatologů jsou zde modifikátory imunitní odpovědi: interferon alfa (INF alfa), retinoidy (acitretin), rexinoidy a extrakorporální fotoferéza (ECP), která je modifikací fotochemoterapie. Do rukou onkologů pak již patří chemoterapie, moderní cílené léky (alemtuzumab, vorinostat, denileukin diftotox aj.) a alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby.

Bexaroten (BX – TARGRETIN, Cephalon) – rexinoid, se selektivně váže a aktivuje 3 nukleární retinoidové X receptory (RXR), moduluje tak expresi genů regulovaných retinoidními responzivními elementy. Zvyšuje transkripci tkáňové transglutaminázy, keratinů a dalších proteinů a tím ovlivňuje diferenciaci a navozuje apoptózu nádorových buněk. Potlačuje transkripci cytokinů a redukuje tak kožní zánět. Lze využít v lokální i systémové terapii, v monoterapii i v kombinovaných léčebných režimech. V kombinacích je využíván především s fototerapií (PUVA, UVB 311nm, ECP, fotodynamickou léčbou PDT), dále s interferonem (INF alfa) a radioterapií. Dle doporučení České onkologické společnosti je indikován pro pokročilá stadia CTCL v první linii léčby buď v monoterapii, nebo doplněn o léčbu PUVOU či interferonem alfa. U pacientů se SS nebo MF stadia I–III spadá do léčby 2. linie.

Doporučená počáteční dávka bexarotenu je obvykle $300\text{--}375\text{ mg/m}^2/\text{den}$, v průběhu léčby lze dávku dle odpovědi na terapii navýšovat či snižovat. Nástup účinku bexarotenu trvá většinou déle než u jiných celkových preparátů. Je patrný v průměru za 8 týdnů. U pacientů, kteří na léčbu dobře zareagují, lze bexaroten podávat dlouhodobě. Z vedlejších účinků je kromě teratogenity nutné zmínit rozvoj hyperlipidemie

a centrální hypothyreózy (provázené výrazným poklesem thyreoideu stimulujícího hormonu – TSH a thyroxinu). Z uvedeného vyplývá, že před zahájením léčby, tak i v průběhu terapie je nutné monitorovat hladinu triglyceridů, cholesterolu a hormonů štítné žlázy. Pokud dojde ke vzniku výše zmíněných nežádoucích účinků, je třeba zahájit terapii hypolipidemiky a hormonální substitucí. Ostatní vedlejší účinky jsou bolesti hlavy, pruritus, hubnutí, leukopenie, exantémy, infekce, exfoliativní dermatitida, průjem, anémie, anorexie.

Popis souboru nemocných
na I. DVK

Léčba bexarotenem je v ČR dostupná od roku 2006 a poskytována je ve specializovaných dermatologických centrech. V České republice jsou pacientům s kožními lymfomy k dispozici 4 a patří mezi ně i centrum při

I. dermatovenerologické klinice FN u sv. Anny v Brně.

Od listopadu 2006 do července 2011 bylo na naší klinice bexarotenem léčeno celkem 17 pacientů. Z toho 12 mužů a 5 žen. Průměrný věk mužů je 71 let (věkové rozmezí 48 až 85 let), průměrný věk žen je 64,5 let (věkové rozmezí 27 až 85 let). Diagnóza mycosis fungoides byla stanovena u 13 pacientů. 4 pacienti byli a/nebo jsou léčeni pro Sézaryho syndrom. Terapie bexarotenem byla zahájena u 6 mužů ve stadiu IIB, u jednoho ve stadiu IIIA, u 3 mužů ve stadiu IIIB a u 2 mužů ve stadiu IVA. Bexaroten byl podáván u 4 žen ve stadiu IIB a u jedné ve stadiu IIIB. U 5 mužů a 2 žen jsme buď v anamnéze, nebo v průběhu léčby kožního lymfomu zaznamenali přítomnost další neoplazie.

Bexaroten je u našich pacientů podáván v dávce 375 až 525 mg/den, dle hmotnosti pacienta, respektive povrchu jeho těla (v m²)

a dále dle vývoje choroby a vzniku nežádoucích účinků. Délka terapie bexarotenem se u mužů pohybuje od 2 do 51 měsíců, u žen od 14 do 35 měsíců.

U 4 pacientů je bexaroten podáván v monoterapii, u zbylých 13 pacientů jsme ho podávali v různých kombinovaných schématech, která zahrnují dvoj- i trojkombinace a v průběhu léčby se mění dle vývoje onemocnění a reakce na léčbu (tabulka 3).

Z vedlejších účinků jsme zaznamenali rozvoj hyperlipidemie a hypothyreózy u všech léčených pacientů, dále anémii u 10 pacientů (6 mužů a 4 ženy), leukopenii u 2 pacientů (1 muž a 1 žena) a u jednoho pacienta došlo po podání bexarotenu k rozvoji alergické enteritidy s eosinofilií.

Z našeho souboru zemřelo 7 pacientů (4 muži a 3 ženy), tj. 41 %, 2 muži a 2 ženy ve stadiu IIB, po jednom muži a ženě ve stadiu

Tabulka 3. Naši pacienti léčení bexarotenem v monoterapii nebo terapii kombinované

	Pohlaví	Věk	Diagnóza	Rok stanovení diagnózy kožního lymfomu	Terapie	Délka užívání BX (v měsících)	Stav k 1. 7. 2011
1	muž	81	MF IIB	2007	BX + cílená RT, BX + PDT	26	téměř plná remise, sdruženo Mo Hodgkin, adenokarcinom prostaty
2	muž	69	MF IIB	2001	BX, BX + chemo	16	exitus v r. 2009, sdružený tumor – adenokarcinom prostaty
3	muž	85	MF IIIA	1995	BX + prednisolon	29	žije, z kožního hlediska plná remise, sdružený tumor – karcinom plic, z onkologického hlediska jen paliace
4	muž	81	SS IIIB	2009	BX, BX + INF alfa	22	žije, částečná remise, nyní výrazný nárůst buněk lymfomu ve flowcytometrii, další postup dle hematookologů
5	muž	48	SS IIIB	2005	BX + INF alfa, BX + PUVA - bez efektu, terapie BX ukončena 2/2008	15	st.p. alogenní transplantaci kostní dřeně – 1/2008, pacient t.č. bez terapie BX, plná remise
6	muž	79	MF IIB	2001	BX, pouze krátce, vysazen pro alergickou enteritidu	2	t.č. léčen acitretinem, částečná remise kožních změn, hraniční flowcytometrie
7	muž	81	MF IIB	2009	BX + celková RT	28	žije, jen kožní změny reagující na kombinaci s RT
8	muž	59	SS IIIB	2009	BX + INF alfa, BX + celková RT BX + chemo	15	exitus v r. 2011 na septický stav v rámci přípravy na alogenní transplantaci kostní dřeně
9	muž	59	MF IVA	1988	BX + celková i cílená RT, BX + INF alfa	32	exitus v r. 2010
10	muž	75	MF IIB	2008	BX	4	exitus v r. 2010, sdružený non-Hodgkinský velkobuněčný B-lymfom
11	muž	64	MF IVA	2009	BX	15	v plné remisi
12	muž	73	MF IIB	1993	BX + cílená RT, BX + PDT	51	dlouhodobě v remisi, nyní cílená RT izolovaného tumoru na DK
13	žena	80	SS IIIB	2000	BX + PUVA – ztráta efektu	20	exitus v r. 2008, ztráta účinnosti terapie BX, pouze paliace
14	žena	67	MF IIB	2006	BX + INF alfa, BX	35	téměř v plné remisi
15	žena	63	MF IIB	2009	BX	14	pokračující regrese ložisek
16	žena	85	MF IIB	2007	BX + celková i cílená RT, BX + INF alfa	19	exitus v r. 2010, sdružený tumor-B-CLL
17	žena	27	MF IIB	2006	BX + PUVA – ztráta účinnosti, chemo + cílená RT	20	exitus v r. 2008, plánována transplantace kostní dřeně

IIIB a jeden muž ve stadiu IVA. Průměrná délka užívání BX u zemřelých byla 18 měsíců (od 4 do 20 měsíců), což odráží závažnost stavu nemocných.

Závěr

V současné době existuje v léčbě kožních T-buněčných lymfomů široká škála léčebných možností jak v monoterapii, tak v léčbě kombinované. Tyto umožňují účinně zasáhnout ve všech stádiích CTCL. V této škále různých terapeutických přístupů představuje bexaroten účinný a relativně bezpečný léčivý přípravek pro léčbu jak agresivních typů CTCL, tak mycosis fungoides vyšších stádií. Výsledky terapie našeho souboru pacientů dokazují, že na léčbu bexarotenem odpověděli v různé míře všichni pacienti. U žádného jsme nezaznamenali vážnější nežádoucí účinky. Ke každému pacientovi byl zvolen individuální přístup a léčba bexarotenem byla dle vývoje choroby a celkového stavu pacienta (přidružené choroby) kombinována s jinými léčebnými postupy. U většiny našich pacientů se tak podařilo potlačit či alespoň zmírnit projevy choroby a prodloužit "disease free" interval a zlepšit tak kvalitu jejich života. U některých ale tato kombinovaná terapie nebyla úspěšná a pacienti zemřeli.

Toto dokládá, že kožní T-buněčné lymfomy jsou onemocnění velmi závažná. Je nutné, aby na ně kožní lékaři mysleli v rámci diferenciální

diagnostiky a při jejich léčbě využívali všech dostupných léčebných možností, včetně bexarotenu. Pro optimální léčbu je u pokročilých stavů důležitá interdisciplinární spolupráce, protože jen tak může být každému pacientovi poskytnuta co nejlepší péče.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob II. přepracované a doplněné vydání. Praha, Grada, 2004.
2. Vašků V. Bexaroten v léčbě pacientů s kožními T-buněčnými lymfomy na I. DVK, 2. Brněnský dermatologický den Antonína Trýba – Abstrakta, Brno, 15. 10. 2010. Vyd. 1. Brno: Grifart 2010: 31–31. 15. 10. 2010, Brno.
3. Vašků A, Biernetová Vašků J, Nečas M, Vašků V. Matrix metalloproteinase – 2 promotor genotype as a marker of cutaneous T-cell lymphoma early stage. Journal of Biomedicine and Biotechnology, USA, New York: Hindawi Publishing Corporation 2010; 2010: 80590, 1–5.
4. Vorlíček J, Vyzula R, Adam Z, a spol. Praktická onkologie – vybrané kapitoly. Praha, Grada Publishing s.r.o., 2000.
5. Mayer J, Krejčí M, Pospíšil Z, Doubek M, Janíková A, Žáčková D, Ráčil Z, Šmardová L, Navrátil M, Kamelander J. Successful treatment of steroid-refractory hepatic variant of liver graft-vs-host disease with pulse cyclophosphamide. Experimental Hematology 2009; 37(6): 767–773.
6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. European Journal of Cancer 2006; 42: 1014–1030.
7. Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, Ranki A, Schwandt P, Whittaker S. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. Br J Dermatol 2006; 155(2): 1–6.
8. Cetkovská P. Nová WHO-EORTC klasifikace kožních lymfomů. Čes-slov Derm 2006; 2: 69–76.
9. Mandáková P, Kortánková H, Machovcová A, Campr V. Imunofenotypizace kožních T lymfomů. Čes-slov Derm 2006; 2: 82–87.
10. Machovcová A. Kožní lymfomy. Referátový výběr z dermatovenerologie 2008; 50(4): 23–38.
11. Vašků V. Kožní T-buněčné lymfomy – diagnostika a terapie. Postgraduální medicína 2007; 9(5): 561–568.
12. Vašků V, Nevoralová Z, Buček J, Šlampa P. Kombinované léčebné postupy u mycosis fungoides. Čes-slov Derm 2000; 5: 247–250.
13. Vašků V, Vašků A, Izakovičová Holá L, Tschoplová S, Vácha J, Semrádová V. Některé genetické aspekty kožních T-lymfomů. Čes-slov Derm 2000; 2: 59–64.
14. Vašků V, Adam Z, Král Z. Kožní T-lymfomy a současné léčebné postupy. Klinická onkologie 2000; 2: 35–41.
15. Cetkovská P. Primární kožní T-lymfomy: mycosis fungoides a Sézaryho syndrom. Onkologie 2010; 4: 233–236.
16. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Jones RR. Joint British Association of Dermatologists and U. K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol 2003; 149: 1095–1107.

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 12. 9. 2011

MUDr. Petra Fialová

I. dermatovenerologická klinika
FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno
Pekařská 53, 656 91, Brno
petrabednarova@centrum.cz

