

vedl k odpovědi na léčbu u téměř 80 % pacientů. Aplikuje se jedenkrát denně na všechna ložiska, není omezená plocha aplikace. Vzhledem k iritačnímu potenciálu se v úvodu terapie doporučuje aplikace obden střídavě s KS. Postupně lze KS vysadit a zvýšit frekvenci aplikace chlormethinu na 5–7× týdně, do oblasti flexur lépe ponechat 3× týdně. Během proběhlé registrační studie nebyla popsána systémová absorpce ani zvýšený výskyt kožních malignit (10). **Cílená radioterapie** je léčebná metoda široce využívaná bez ohledu na lokalizaci lézí a lze s ní při minimálních vedlejších účincích dosáhnout dlouhodobé remise. Kurativně se nejčastěji volí dávka 24–30 Gy. Lze využít k léčbě samostatně, nebo v kombinaci se systémovou či jinou na kůži cílenou terapií (11). V léčbě mono- či oligolesionálního postižení v časných stadiích je možné v off-label režimu použít i fotodynamickou terapii (PDT, photodynamic therapy), lokální retinoidy či imiquimod. U diseminovaného kožního postižení jsou úspěšnější na kůži cílené léčebné metody, které postihují celý kožní povrch – fototerapie a celotělové ozáření elektronovým svazkem (TSEB). **Fototerapie** je účinnou metodou léčby časných stadií, lze ji také kombinovat se systémovou léčbou (zejména retinoidy) i u stadií pokročilých. V současnosti lze využít NB-UBV 311 nm (úzkospektré ultrafialové záření B) nebo PUVA fotochemoterapii (psoralen a ultrafialové záření A). Využití **TSEB** v léčbě MF se opírá o fakt, že MF je silně radiosenzitivní. Elektrony penetrují pouze do horních vrstev dermis, nedochází tedy k nežádoucímu postižení sliznic, kostní dřeně, gastrointestinálního traktu ani jiných vnitřních orgánů. TSEB působí pouze na místa, kam dopadají elektrony, proto dlaně, plosky, křtice, podpaží a perineum musí být doozařeny zvlášť tak, aby byla zajištěna celotělová léčba. Standardní režim je 30–36 Gy aplikovaných v periodě 8–10 týdnů. Nicméně srovnatelné léčebné výsledky má i nízkodávkový režim (10–12 Gy v osmi frakcích) s příznivějším bezpečnostním profilem (11). Radioterapii zajišťují pracoviště radiační onkologie (TSEB je v ČR prováděna na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu v Brně a na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice). U pacientů v počátečních stadiích MF se symptomatickými refrakterními ložisky, které nereagují

na výše uvedené metody zevní léčby, a u pacientů s pokročilými stadii MF a SS je indikovaná systémová léčba. Mezi léčebné postupy první volby patří protinádorové léky s imunomodulačním efektem – BRMs (retinoidy, interferon alfa) a extrakorporální fototerapie, a to buď samostatně, nebo v kombinaci se SDT, nebo jako kombinovaná systémová léčba. U velmi pokročilých a agresivně progredujících lymfomů jsou indikovány léky cytotoxické (chemoterapie). **Retinoidy** jsou deriváty vitamínu A, které modifikují proliferaci a diferenciaci buněk, navozují apoptózu a fragmentaci DNA. U MF/SS se užívá v off-label indikaci acitretin (agonista receptoru pro kyselinu retinovou – RAR), dávka je volena jako u jiných dermatologických onemocnění (0,5–1 mg/kg/den). Mezi vedlejší účinky patří teratogenita, suchost kůže a sliznic, elevace hladiny triglyceridů. Rexinoid (retinoid 3. generace) – bexaroten je syntetický specifický retinoid s vysokou afinitou k jadernému receptoru typu X a velmi nízké afinitě k receptorům typu RAR. Byl speciálně vyvinut pro léčbu CTCL, proto je jeho užití v ČR schváleno pouze pro léčbu CTCL a je dle SPC indikován jako systémová léčba 2. volby u pokročilých stadií CTCL u pacientů, u nichž selhala alespoň jedna předchozí systémová terapie. Podává se perorálně formou tablet, optimální dávka u CTCL je 300 mg/m<sup>2</sup>/den s možnou úpravou dle tolerance. Mezi vedlejší účinky kromě teratogenity patří neutropenie, dyslipidemie, centrální hypothyreóza, které u většiny pacientů vyžadují konkomitantní suplementaci hormonů štítné žlázy a podávání hypolipidemik. Užívá se v monoterapii i kombinovaných režimech (12). **Interferon alfa (IFN α)** má protivirové, prozánětlivé a antitumorózní účinky. V léčbě CTCL se používal od roku 1984 do roku 2019, kdy byla ukončena jeho výroba. Jako náhrada je nyní používán pegylovaný interferon alfa 2a, jehož základní indikací je hepatitida C a B. U pacientů s CTCL se léčba zahajuje v dávce 135–180 µg v subkutánní injekci jedenkrát týdně, s úpravou dle individuální snášenlivosti – nejčastěji na 90 µg jedenkrát týdně až jedenkrát za 14 dní. Do nežádoucích účinků léčby patří symptomy podobné chřipce, zvýšení jaterních transamináz, anémie, leukopenie, trombocytopenie, thyroideální dysfunkce, psychiatrické symptomy a poruchy srdečního

rytmu. Pegylovaný INF α lze kombinovat s podáváním retinoidů, fototerapií, radioterapií i ECP (2, 6, 8). **Extrakorporální fotochemoterapie** (ECP, fototerapie) je léčebná metoda, která byla vyvinuta k léčbě onemocnění, na jejichž patogenézi se podílejí T lymfocyty, tedy zejména k léčbě pacientů s CTCL. Je to jediná (kromě alogenní transplantace kostní dřeně) léčebná metoda, která specificky aktivuje imunitní reakci namířenou proti maligním T lymfocytům. Indikována je zejména v terapii MF (při změnách v krevní řadě B1, B2, erythrodermické stadium III, IV) a Sézaryho syndromu. Cílem ECP je snížení počtu atypických (maligních) lymfocytů. Kromě přímého cytotoxického účinku metody se předpokládá indukovaný mechanismus imunizace in vivo s mobilizací cytotoxických CD8+ lymfocytů zajišťujících další protinádorový efekt. ECP se prakticky provádí na separátoru krevních buněk, kde se pacientovi z periferní krve odeberou leukocyty. K leukocytům se přidá fotosenzibilizující látka 8-metoxypsoralen (8-MOP) ve formě roztoku a následně se buňky ozáří ultrafialovým zářením – UVA (2 J/cm<sup>2</sup>). Upravené buňky se vracejí jako autotransfuze zpět do krevního oběhu nemocného. Výkon se opakuje po dva následující dny jedenkrát měsíčně. ECP lze kombinovat s INF alfa, bexarotenem nebo TSEB (6, 8). Další léčebné látky spadající do skupiny cílené imunoterapie (denileukin diftotox, alemtuzumab, vorinostat, mogamulizumab, brentuximab vedotin) nejsou kromě mogamulizumabu a brentuximab vedotinu v ČR registrovány. **Mogamulizumab** je humanizovaná defucosylovaná monoklonální protilátka IgG1 kappa s imunomodulačním účinkem. Selektivně se váže na C-C chemokinový receptor typu 4 (CCR4), který je zapojený do transportu lymfocytů do různých orgánů včetně kůže. CCR4 je nadměrně exprimován na T buňkách u většiny CTCL včetně mycosis fungoides a Sézaryho syndromu. Selektivní vazba mogamulizumabu na buňky exprimující tento receptor indukuje buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách a vede k depleci cílových buněk. Indikován je k léčbě dospělých pacientů s mycosis fungoides a Sézaryho syndromem, kteří dostali alespoň jednu předchozí systémovou léčbu. Ve studii fáze III vedl k významně většímu podílu odpovědi na léčbu v jednotlivých kompartmentech (kůže, lymfa-