



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

CHŁONIAKI, KTÓRYCH NIE ZNAMY. PROBLEM, KTÓREGO NIE WIDZIMY.

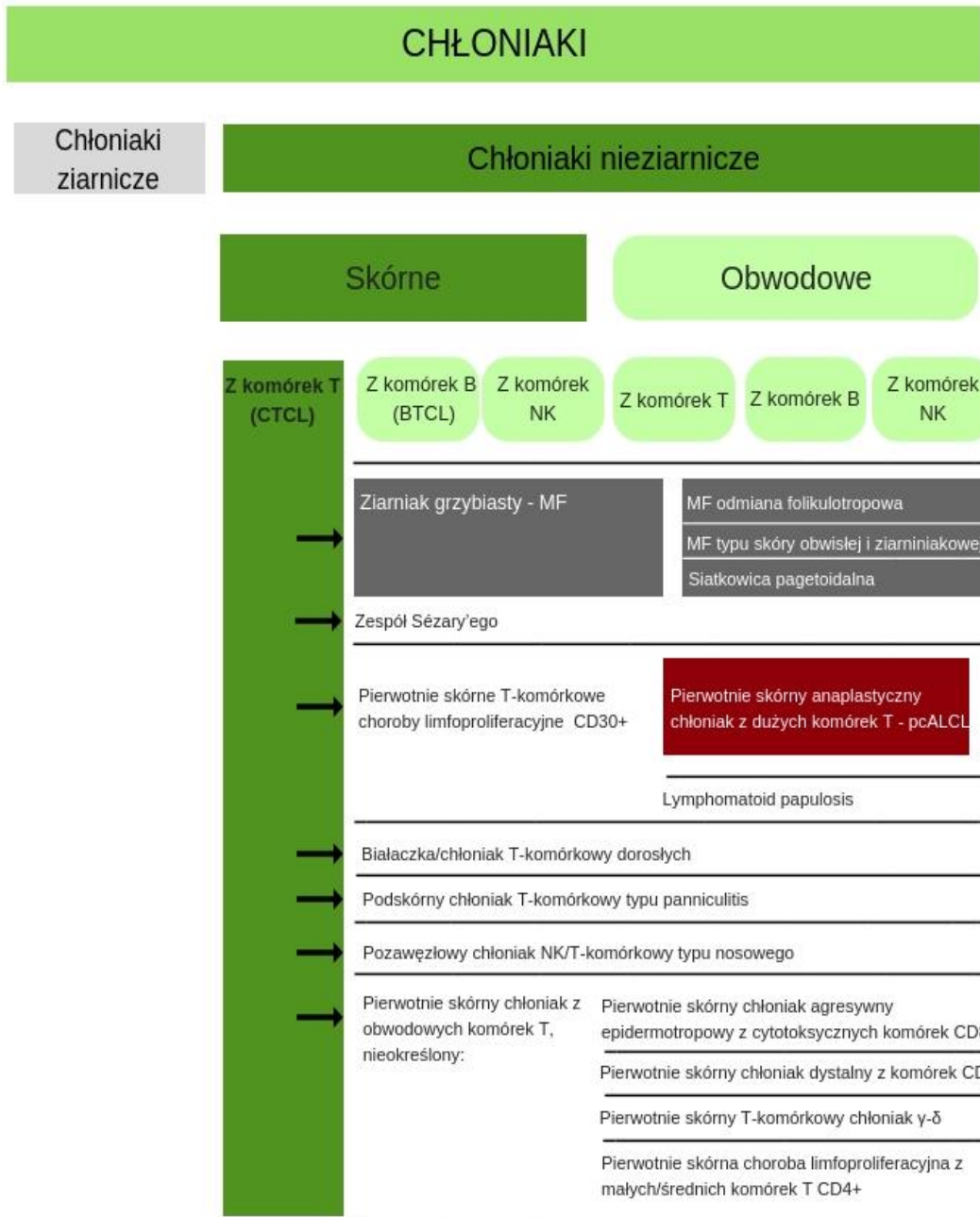
Podstawowe informacje

O chłoniakach...

Chłoniaki to nowotwory układu chłonnego, związane z niekontrolowanym rozrostem zmienionych limfocytów - komórek układu odpornościowego. Zazwyczaj kojarzone są ze zmianami w węzłach chłonnych, jednak nie jest to pełen obraz tej niejednoznacznej choroby — wyodrębnia się kilkadziesiąt rodzajów chłoniaków, które różnią się dynamiką procesu chorobowego oraz rokowaniem. Przykładem takiego „nieoczywistego” chłoniaka jest CTCL (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*), czyli chłoniak skórny T-komórkowy. [Prochorec-Sobieszek 2013, Sokołowska-Wojdyło 2013a]

CTCL – czym właściwie jest?

CTCL to jeden z ponad 40 rodzajów chłoniaków nieziarnicznych. [IHiT Rodzaje NHL] CTCL odstaje od powszechnego obrazu chłoniaków, gdyż rozwija się pierwotnie w skórze, a nie w węzłach chłonnych. Źródłem procesu nowotworowego w przypadku tego rodzaju nowotworów jest niekontrolowany wzrost limfocytów T, czyli komórek odpowiedzialnych za komórkowe reakcje odpornościowe mające na celu likwidację „zagrożeń”. Pierwotnym miejscem powstania procesu nowotworowego w przypadku CTCL są limfocyty znajdujące się w skórze, jednak za pośrednictwem układu limfatycznego komórki chłoniaka mogą czasami rozprzestrzeniać się do węzłów chłonnych przez nacieki chłoniakowy i/lub zająć narządów wewnętrznych. Do najczęściej występujących typów CTCL należą ziarniniak grzybiasty (MF), *Lymphomatoid papulosis* (bardzo łagodny przebieg choroby) oraz pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL). [Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, Sokołowska-Wojdyło 2017, Warzocha 2017]. Szybkie i właściwe rozpoznanie oraz wdrożenie prawidłowego leczenia onkologicznego stwarza pacjentom szansę wieloletnią stabilizację procesu oraz zmniejsza ciężar życia z chorobą.



Rysunek 1. Opracowanie na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, Sokołowska-Wojdyło 2017, Warzocha 2017.



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

Epidemiologia

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet. Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. [Onkologia.org] Chłoniaki skórne z komórek T (CTCL) stanowią ogółem 2-3% przypadków NHL oraz 65-80% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry. [Sokołowska-Wojdyło 2010, LRF, Warzocha 2017, Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, IHiT NHL, IHiT CTCL, Willemze 2018, Wilcox 2016, Sokołowska-Wojdyło 2017, Kuśnierczyk 2010] CTCL uznaje się za chorobę rzadką, tj. zgodnie z kryterium Europejskiej Agencji Leków (EMA) liczba dotkniętych nią osób nie przekracza 5 na 10 tyś. [Orpha.net] Zgodnie z danymi posiadanymi przez prof. Małgorzatę Sokołowską – Wojdyło, z Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii GUM, w Polsce na CTCL choruje około 2000 osób.

Ziarniniak grzybiasty stanowiący najczęstszy podtyp choroby to około 60% przypadków CTCL. Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T to około 10% przypadków.¹

Przyczyny rozwoju CTCL

Tak jak w przypadku wielu innych chorób nowotworowych, przyczyny rozwoju CTCL są złożone i nie do końca poznane — wskazuje się na wpływ czynników genetycznych, środowiskowych i immunologicznych. [Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, Sokołowska-Wojdyło 2017] Zwraca się przy tym uwagę na uwarunkowania takie jak: długotrwałe, zawodowe narażenie na środki chemiczne, występowanie chorób autoimmunologicznych, atopowe zapalenie skóry oraz pokrzywki, a także przyjmowanie leków immunosupresyjnych czy wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa. Pojawiają się również doniesienia o wpływie określonych zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. [Warzocha 2017, Sokołowska-Wojdyło 2017, Sokołowska-Wojdyło 2013b, IHiT 2012] Należy jednak pamiętać, że u wielu pacjentów z rozpoznaniem CTCL takie czynniki mogą nie występować w ogóle.

Objawy CTCL

CTCL charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny w porównaniu do „klasycznych” chłoniaków układowych. Większość pacjentów doświadcza objawów skórnych (wykwity skórne, świąd) od wczesnego stadium choroby. Oznaki te są jednak niespecyficzne i niejednokrotnie mogą być mylone z innymi schorzeniami skóry (m.in.: atopowe zapalenie skóry, łuszczyca czy reakcje alergiczne). [Wilcox 2016, Sokołowska-Wojdyło 2017, Sokołowska-Wojdyło 2013b, Willemze

¹ Oszacowanie własne na podstawie Sokołowska-Wojdyło 2013a



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

2005, Girardi 2004] W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych i innych organów. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się m.in.: występowanie owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, powiększonych węzłów chłonnych, jak również uciążliwego świądu skóry oraz bólu. [Sokołowska-Wojdyło 2017, Trautinger 2017, Wilemze 2005, Girardi 2004]

Wpływ choroby na codzienność pacjentów z CTCL

Przebieg kliniczny choroby jest powolny, wieloletni, w związku z czym kluczowe znaczenie ma utrzymanie jak najlepszej jakości życia pacjenta. Z uwagi na bardzo silną manifestację skórną w postaci licznych zmian rumieniowo-żółtaczających, naciekowych, sinoczerwonych guzów z tendencją do tworzenia masywnych owrzodzeń choroba bardzo szybko prowadzi do poczucia braku samoakceptacji przez chorych i wycofania się przez nich z funkcjonowania w otoczeniu. [Selman 2015, Beynon 2015, Wright 2013]

Badania wskazują również, że około 40% pacjentów z CTCL doświadcza bólu, a dla 13% pacjentów z CTCL ból jest trochę lub bardzo odczuwalny. Pacjenci poza świądem doświadczają utraty włosów oraz innych problemów skórnych (sączenia, zakażenia skóry, intensywnej suchości skóry, łuszczenia się, występowania cienkiej i wrażliwej skóry), dodatkowo bolesności skóry oraz mięśni powodujących zaburzenia snu, poruszania się, jak również trudności z funkcjonowaniem dłoni. Wymienione objawy wpływają w oczywisty sposób na fizyczne funkcjonowanie, ale stanowią również obciążenie psychiczne oraz wywierają negatywny efekt na życie osobiste, społeczne i zawodowe pacjentów. [Selman 2015, Beynon 2015]

Pacjenci w związku z chorobą zmuszeni są do zmniejszenia swojego czasu pracy lub rezygnacji z pracy (odejście na emeryturę) w miarę postępu choroby. Widoczność zmian skórnych powoduje ponadto poczucie ograniczenia i prowadzi do zwiększonego, w stosunku do osób zdrowych, zakrywania skóry. Bolesność i wrażliwość skóry wpływa również na codzienne czynności i stanowi istotną barierę w normalnym funkcjonowaniu, wynikającą z oszczędności ciała i związaną z nim stygmatyzacją społeczną. [Selman 2015, Beynon 2015, Orłowska 2018, Olsen 2011]

Diagnostyka CTCL

W większości przypadków CTCL wstępna diagnoza ustalana jest przez dermatologa wraz z patomorfologiem.

Podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie CTCL jest ocena histopatologiczna skóry, sporadycznie uzupełniana histopatologiczną oceną węzła chłonnego lub fragmentu zajętego



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

narządu. W przypadku podejrzenia CTCL dodatkowo należy wykonać ocenę immunofenotypową, która daje możliwość zaklasyfikowania chłoniaka do grupy chłoniaków z komórek T, B lub NK. W sytuacjach wątpliwych, gdy podstawowy panel badań nie daje jednoznacznego rozpoznania CTCL, można go uzupełniać również badaniami pomocniczymi, np. badania molekularne, badania obrazowe: rentgenowskie – RTG, tomografii komputerowej – TK. [Warzocha 2017, Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, Sokołowska-Wojdyło 2017, Sokołowska-Wojdyło 2018]

Rozpoznanie CTCL uzupełnia się również o ocenę rozległości zmian skórnych, stopień ich zaawansowania klinicznego, jak również ocenę czynników wpływających na rokowanie. Przeprowadzenie tak dokładnej diagnostyki jest kluczowe w doborze odpowiedniej metody terapii, jak również w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia. [Warzocha 2017, Sokołowska-Wojdyło 2013a, Sokołowska-Wojdyło 2015, Sokołowska-Wojdyło 2017, Warzocha 2013]

Leczenie

Terapia CTCL uzależniona jest od jego podtypu, jak również zaawansowania choroby. Możliwe opcje terapeutyczne w zależności od podtypu CTCL obejmują leczenie miejscowe, fototerapię, radioterapię, a w bardziej zaawansowanych stadiach leczenie systemowe. Dodatkową opcją leczenia dla młodych pacjentów w dobrym stanie ogólnym w zaawansowanych stadiach choroby jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*), który można zastosować po niepowodzeniu terapii. [Sokołowska-Wojdyło 2013a]



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

Bibliografia:

- Prochorec-Sobieszek 2013 Prochorec-Sobieszek M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://www.onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf
- Sokołowska-Wojdyło 2013a Sokołowska-Wojdyło M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Pierwotne chłoniaki skóry. Dostęp: http://www.onkologia.zalacenia.med.pl/pdf/zalacenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_pierwotne_chloniaki_skory.pdf
- Warzocha 2017 Warzocha K, Robak T, Meder J, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Chłoniaki nie-Hodgkina Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych Kraków 2017.
- Sokołowska-Wojdyło 2015 Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry Onkologia kliniczna Tom 3. Gdańsk 2015.
- Sokołowska-Wojdyło 2017 Sokołowska-Wojdyło M, Maj J, Robak E, Placek W, Wojas-Pelc A, Jankowska-Konsur A, Olek-Hrab K, Gniadecki R, Rudnicka L. (2017) Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Przeegl Dermatol* 104(3):243–268.
- Onkologia.org.pl <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>
- LRF LRF. (2012) T-Cell Lymphoma. Dostęp: <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/tcell/> (9.4.2018).
- Sokołowska-Wojdyło 2010 Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J. (2010) Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(1):29–47.
- IHiT Typy NHL IHiT. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Typy chłoniaków nieziarnicznych. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/rodzaje-chloniakow-nieziarnicznych.html>
- IHiT NHL IHiT. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Typy chłoniaków nieziarnicznych. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/typy-chloniakow-nieziarnicznych.html>
- IHiT CTCL IHiT. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Chłoniak skórny T-komórkowy. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-skorny-t-komorkowy.html>
- Willemze 2018 Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht, Ladetto. (2018) Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(suppl_4):iv30-iv40.
- Wilcox 2016 Wilcox RA. (2016) Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91(1):151–165.
- Kuśnierzcyk 2010 Kuśnierzcyk P. (2010) Budowa i funkcja immunoglobulinopodobnych receptorów naturalnych komórek cytotoksycznych u człowieka. *Chemistry, Environment, Biotechnology* XIV:165–174.
- Onkologia.org <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/>
- Orpha.net https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Sokołowska-Wojdyło 2013b Sokołowska-Wojdyło M, Nowicki R. (2013) Różnicowanie chłoniaków pierwotnie skórnych i atopowego zapalenia skóry - problem coraz bardziej aktualny. *Alergia Astma Immunologia* 18(1):25–31.
- IHiT 2012 IHiT. (2012) Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Czynniki ryzyka i przyczyny chłoniaków nieziarnicznych. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/Czynniki-ryzyka-i-przyczyny-chloniakow-nieziarnicznych.html> (
- Willemze 2005 Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, i in. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10):3768–



CHŁONIAKI. KTÓRYCH NIE ZNAMY.
Problem, którego nie widzimy.

- 3785.
- Girardi 2004 Girardi M, Heald PW, Wilson LD. (2004) The pathogenesis of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 350(19):1978–1988.
- Selman 2015 Selman LE, Beynon T, Radcliffe E, Whittaker S, Orlowska D, Child F, Harding R. (2015) „We’re all carrying a burden that we’re not sharing”: a qualitative study of the impact of cutaneous T-cell lymphoma on the family. *Br. J. Dermatol.* 172(6):1581–1592.
- Beynon 2015 Beynon T, Selman L, Radcliffe E, Whittaker S, Child F, Orlowska D, Morgans C, Morris S, Harding R. (2015) „We had to change to single beds because I itch in the night”: a qualitative study of the experiences, attitudes and approaches to coping of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 173(1):83–92.
- Wright 2013 Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, Scarisbrick J, Beynon T. (2013) Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage* 45(1):114–119.
- Orłowska 2018 Orlowska D, Selman LE, Beynon T, Radcliffe E, Whittaker S, Child F, Harding R. (2018) „It’s a traumatic illness, traumatic to witness.” A qualitative study of the experiences of bereaved family caregivers of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.*
- Olsen 2011 Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre M-F, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, i in. (2011) Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* 29(18):2598–2607.
- Warzocha 2013 Mitteldorf C, Grabbe S, Stadler R. (2017) WHO-Klassifikation und klinisches Spektrum der kutanen Lymphome. *Hautarzt* 68(9):682–695.