

Lučka Marija Neudauer¹, Mateja Dolenc-Voljč²

Značilnosti kliničnega poteka kožnih T-celičnih limfomov v Sloveniji

Evaluating the Clinical Presentation of Cutaneous T-cell Lymphoma in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kožni T-celični limfom, fungoidna mikoza, limfoproliferativne bolezni, dermatoonkologija

IZHODIŠČA. Kožni T-celični limfomi so heterogena skupina limfomov, ki nastanejo zaradi maligne transformacije limfocitov T v koži. Najpogostejša oblika je fungoidna mikoza. Stadij bolezni pomembno vpliva na način zdravljenja in prognozo. **METODE.** V klinično kohortno raziskavo smo vključili 43 bolnikov s fungoidno mikozo, ki so med majem 2019 in julijem 2021 prišli na redni pregled v limfomsko ambulantno Dermatovenerološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Pridobili smo podatke o spolu in starosti ter anamnestične podatke o trenutnem stanju bolezni, vrsti in razširjenosti kožnih sprememb, trajanju kožnih sprememb, stadiju bolezni, dosedanjem zdravljenju in pridruženih boleznih. **REZULTATI.** Velika večina naših bolnikov je imela zgodnji stadij fungoidne mikoze, največ v stadiju IA (35 bolnikov), sledila sta stadij IB (5 bolnikov) in IIA (1 bolnik). V poznem stadiju sta bila v naši raziskavi le dva bolnika, eden v stadiju IIB in eden v stadiju IIIB. Makularne kožne spremembe je imelo 30 bolnikov, makule in plake 11 bolnikov, 2 bolnika pa sta imela tumorje ali eritrodermijo. Pri preverjanju povezave med vrsto kožnih sprememb in trajanjem bolezni nismo mogli potrditi statistično značilne razlike med tremi skupinami bolnikov ($p = 0,0528$). Večina bolnikov je bila zdravljena z lokalnimi kortikosteroidi in fototerapijo. Med najpogostejše pridružene bolezni naših bolnikov so spadale bolezni srca in ožilja, presnovne bolezni in nekatere druge kožne bolezni. **RAZPRAVA.** Rezultati naše raziskave so pomembni za boljše poznavanje skupine prebivalstva bolnikov s kožnim T-celičnim limfomom v slovenskem prostoru. Podobne raziskave v tujini obstajajo, podobna raziskava, ki bi sistematično pregledala klinične značilnosti, potek in intenzivnost bolezni pri naših bolnikih, pa v Sloveniji doslej še ni bila opravljena.

¹ Lučka Marija Neudauer, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana

² Izr. prof. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Gradiškova ulica 10, 1000 Ljubljana; Katedra za dermatovenerologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mateja.dolenc-voljc@mf.uni-lj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, lymphoproliferative disorders, dermatooncology

BACKGROUND. Cutaneous T-cell lymphomas represent a diverse group of lymphoproliferative disorders that are caused by a malignant transformation of T-cells in the skin. Mycosis fungoides is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma. The stage of the disease importantly influences the type of treatment and prognosis. **METHODS.** Our research was a clinical cohort study that included 43 patients with mycosis fungoides. These patients were referred for a clinical check-up to the lymphoma clinic at the Department of Dermatovenereology in Ljubljana between May 2019 and July 2021. We obtained data on gender, age and anamnestic data about the current state of the disease, the type and dissemination of skin lesions, the duration of skin lesions, the stage of the disease, previous management of the disease and comorbidities. **RESULTS.** Most of our patients were in early stages of mycosis fungoides; 35 of the patients were in stage IA, 5 patients in stage IB, and 1 patient in stage IIA. The late stages of the disease were observed in two patients, i.e. stage IIB in one patient and stage IIIB in one patient. Macular lesions were observed in 30 patients, macules and plaques in 11 patients, and either tumor or erythroderma in 2 patients. The correlation between skin lesions and the duration of the disease was not statistically significant ($p=0.0528$). Most of our patients were treated with topical corticosteroids and phototherapy. The most common comorbidities were cardiovascular diseases, metabolic disorders and some other skin diseases. **DISCUSSION.** The results of our research are important for a better understanding of the population group of patients with cutaneous T-cell lymphoma in Slovenia. Similar studies exist abroad, however, a comparable study that systematically examines the clinical characteristics, course, and intensity of the disease in our patients has not yet been conducted in Slovenia.

IZHODIŠČA

Kožni T-celični limfomi (KTCL) so heterogena skupina bolezni. Razvijejo se v koži, kjer se limfociti T pričnejo nenadzorovano razraščati in se maligno preobrazijo (1). V nadaljnjem poteku bolezni se ob napredovanju kožnih sprememb bolezni lahko razširi tudi v bezgavke in notranje organe (2). KTCL predstavljajo 75–80 % primarnih kožnih limfomov, preostali delež povzročajo B-celični limfomi. Najpogostejši KTCL je mycosis fungoides ali fungoidna mikoza (FM), ki predstavlja 60 % vseh primarnih kožnih limfomov (3). FM se pojavlja kot indolentna, kronično potekajoča, napredujoča monoklonalna proliferacija limfocitov T v koži (2). Incidenca je 0,3–0,5/100.000 prebivalcev na leto in je v zadnjih letih

v porastu (4). Lahko se pojavi v vseh starostnih obdobjih. Najpogostejša je med 55. in 60. letom starosti in se približno dvakrat pogosteje pojavlja pri moških kot pri ženskah (5, 6). V začetnih stadijih se klinično kaže z eritematoznimi makulami ali plaki, ki pri večini bolnikov ne napredujejo v višji, tumorski stadij, pri približno tretjini bolnikov pa se lahko pojavijo ulcerirajoči tumorji, eritrodermija ali napredovanje bolezni v limfatični sistem, kri in notranje organe (7).

Parapsoriza je skupina kronično potekajočih eritematoskvamoznih bolezni kože. Vrh pojavnosti bolezni je med 40. in 50. letom starosti, pogosteje se pojavlja pri moških (8). Parapsorizo delimo v dve skupini: maloploskovno (angl. *small-plaque*

parapsoriasis) in velikoploskovno (angl. *large-plaque parapsoriasis*). Klinična slika in histopatološke spremembe se med parapsorazio in FM velikokrat prepletajo (9). Velikoploskovna parapsoriza je po mnenju večine zgodnji stadij FM. Ob sledenju bolnikov z velikoploskovno parapsorazio se je namreč napredovanje v t. i. *patch* stadij FM v nekaj letih pojavilo v 7,5–14 % (9). Stališča glede razmejitve med maloploskovno parapsorazio in FM niso enotna. Po mnenju nekaterih je maloploskovna parapsoriza predstopnja FM, po mnenju drugih pa je začetni stadij FM. Glede na ugotovitve histopatološke analize kože pa v zadnjih letih prevladuje mnenje, da je parapsoriza ne glede na velikost kožnih žarišč začetni stadij FM (10, 11).

Klinična slika kožnih T-celičnih limfomov

Klinična slika KTCL je raznolika, prisotne so lahko številne hipo-, hiperpigmentirane ali rdeče makule, plaki ali tumorji, ki lahko ulcerirajo, ko bolezen napreduje (12). V zgodnjih fazah sta klinična slika in anamnestični potek pogosto podobna nekaterim drugim kroničnim kožnim boleznim. Kožne spremembe pri FM so ostro omejene, eritematozne, luščeče makule (slika 1). Ko je zajeta tudi pokožnica, so značilni eritematozni, luščeči se plaki, ki so različno globoko infiltrirani (slika 2). Ob napredovanju bolezni se pojavljajo tumorji, lahko tudi nodusi, ki zajemajo celotno usnjico ali podkožje in lahko ulcerirajo (slika 3). Pojavljajo se lahko na mestih, kjer so prej bile makule in plaki, lahko pa nastanejo na predhodno na videz zdravi koži. Lahko se razvije tudi eritrodermija (2, 13).

Prizadeta koža je lahko hipopigmentirana, najverjetneje zaradi poškodovanih melanocitov in porušenega nastajanja melanina. Hipopigmentirane spremembe se pogosteje pojavijo na delih kože, ki ni izpostavljena soncu (14). Bolezen se lahko kaže tudi s hiperpigmentiranimi spremembami,

ki so jim lahko pridružene teleangiektazije in atrofija pokožnice (15).

Razvrstitev kožnih limfomov po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri ter stadij kožnega T-celičnega limfoma

Tabela 1 prikazuje opredelitev kožnih limfomov glede na prizadetost kože in drugih organov.

Stadiji KTCL so prikazani v tabeli 2.

Potek bolezni

Potek FM je spremenljiv. Najpogosteje, v 75 %, ostane bolezen omejena na stadije IA–IIA. Pri teh bolnikih, kjer je prizadetih < 10 % kože, petletno preživetje ni okrnjeno. Ostalih 25 % ima agresivnejši potek s kasnejšim napredovanjem v višje stadije. V stadijih IIB–IVB znaša petletno preživetje le 10–20 %. Od vseh bolnikov jih približno 30 % razvije tumorje, eritrodermijo ali pa



Slika 1. Makule pri bolniku s fungoidno mikozo.



Slika 2. Makule in plaki pri bolniku s fungoidno mikozo.



Slika 3. Makule in tumor pri bolniku s fungoidno mikozo.

Tabela 1. Razvrstitev kožnih limfomov po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri (angl. *skin, lymph nodes, viscera, blood, TNMB*) (17). T – koža (angl. *skin*), N – bezgavke (angl. *lymph nodes*), M – notranji organi (angl. *viscera*), B – kri (angl. *blood*).

T	T₁: makule, papule in plaki ($\leq 10\%$ površine kože) T_{1a} – makule T_{1b} – makule, papule in plaki T₂: generalizirane makule, papule in plaki ($\geq 10\%$ površine kože) T_{2a} – makule T_{2b} – makule, papule in plaki T₃: tumorji (vsaj en ≥ 1 cm v premeru) T₄: eritrodermija ($\geq 80\%$ površine kože)
N	N₀: bezgavke niso povečane N₁: klinično povečane bezgavke, histopatološko negativne N₂: klinično povečane bezgavke, histopatološko pozitivne (struktura bezgavk je ohranjena) N₃: klinično povečane bezgavke, histopatološko pozitivne (struktura bezgavk je delno porušena) N_x: klinično povečane bezgavke, brez histopatološke preiskave
M	M₀: ni prizadetosti notranjih organov M₁: prizadetost notranjih organov
B	B₀: atipične celice v krvi niso prisotne ($\leq 5\%$) B₁: $> 5\%$ atipičnih celic B₂: $\geq 1 \times 10^9$/L Sézaryjevih celic

Tabela 2. Določitev stadija kožnega T-celičnega limfoma (17). T – koža (angl. *skin*), N – bezgavke (angl. *lymph nodes*), M – notranji organi (angl. *viscera*), B – kri (angl. *blood*).

Stadij	T	N	M	B
IA	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IB	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
IIA	T ₁₋₂	N ₁₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIB	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B ₀₋₁
IIIA	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
IIIB	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IVA1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IVA2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IVB	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

se bolezen razširi na druge organe. Tveganje za invazivnost bolezni je sorazmerno z naravo in obsežnostjo kožnih sprememb, poveča se tudi pri tistih bolnikih, ki razvijejo kožne tumorje. Skupno preživetje pri KTCL je tako 85 %, a se med podtipi zelo razlikuje. Pri FM znaša 91 %, pri Sézaryjevem sindromu (levkemična oblika KTCL, za katero so značilne atipične maligne Sézaryjeve celice s centralnim T-celičnim fenotipom, prisotne v koži, bezgavkah in krvi) pa le 40 % (1, 2, 16).

Zdravljenje fungoidne mikoze in parapsoriazze

Začetne stadije FM in parapsoriazozo zdravimo z lokalnimi kortikosteroidi, ozko-spektralno fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B valovne dolžine 311 nm (UVB 311) in sistemsko fototerapijo z ultravijoličnimi žarki A (angl. *phototherapy with ultra-violet radiation type A*, PUVA). Za lokalizirane plake in tumorje pride v poštev radioterapija. Če ne dosežemo začasnega izboljšanja bolezni in se stanje slabša ali pa bolezen kljub lokalnemu zdravljenju in fototerapiji napreduje v višje stadije, lokalno terapijo združimo s sistemskimi zdravili: z retinoidi, interferonom (IF) α ali nizkimi odmerki metotreksata. Kožo lahko obsevamo tudi z elektroni. Pri stadijih III ali IV

poleg lokalne terapije in različnih sestavov sistemskega zdravljenja (kot pri začetnih stadijih) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo in sistemsko kemoterapijo ter pri nekaterih imunofenotipih in težjem poteku limfoma zdravljenje s tarčnimi zdravili (brentuksimab, vedotin, mogamolizumab, alemtuzumab) (17).

METODE

Opravili smo klinično retrospektivno kohortno raziskavo. Vanjo smo vključili 43 naključnih bolnikov s FM in parapsoriazozo. To so bili bolniki, ki so med majem 2019 in julijem 2021 prišli na redni pregled v limfomsko ambulantno Dermatovenerološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana in so se s sodelovanjem strinjali. Naključnost vzorca smo dosegli na način, da smo vsem preiskovancem s KTCL, ki so ob naključnih dnevih prišli na pregled, ponudili sodelovanje v raziskavi. Pridobili smo podatke o spolu in starosti, družinski anamnezi, trenutnem stanju bolezni, trajanju kožnih sprememb, dosedanjem zdravljenju in pridruženih boleznih. Podatke o preiskovancih smo zapisali v posebej pripravljen vprašalnik. Opravili smo dermatološki pregled, opredelili lokalizacijo in vrsto kožnih žarišč, določili resnost bolezni (z orodjem za oceno na podlagi resnosti

bolezni (Severity-Weighted Assessment Tool, SWAT) in prilagojenim orodjem za oceno na podlagi resnosti bolezni (Modified Severity-Weighted Assessment Tool, MSWAT)) in opredelili stadij bolezni.

Na osnovi dermatološkega pregleda smo ocenili status kože, v okviru katerega smo se osredotočali na odstotek prizadete kože, na naravo kožnih sprememb, ugotavljali smo, ali so prisotne makule, plaki, tumorji ali eritrodermija. Pri tumorjih sta nas zanimala še število in velikost tumorjev. Ugotavljali smo intenzivnost srbeža (0–10), intenzivnost eritema (0–5), intenzivnost infiltracije (0–5) in intenzivnost luščenja (0–5). Zanimala nas je tudi prisotnost edema kože, hiperkeratoza dlani, hiperkeratoza podplatov, hipopigmentacije in hiperpigmentacije kože. Opravili smo še pregled perifernih bezgavk in ocenili njihovo velikost, konzistenco in mesto, če so bile tipne. Iz podatkov, pridobljenih po vprašalniku, smo ocenili stadij bolezni in intenzivnost bolezni. Stadij smo pri vseh bolnikih določali po smernicah Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (European Organization of Research and Treatment of Cancer, EORTC) in Mednarodnega združenja za kožne limfome (International Society for Cutaneous Lymphomas, ISCL) po razvrstitvi po sistemu koža, bezgavke, notranji organi in kri (angl. *skin, lymph nodes, viscera, blood*, TNMB) (tabeli 1 in 2) (18).

Orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Indeksa SWAT in MSWAT uporabljamo v klinični praksi za objektivno določitev intenzivnosti bolezni (19). Indeksa sta nam v pomoč predvsem zato, ker klasična razvrstitev TNMB prizadetosti kože ne upošteva dovolj natančno, upošteva jo le pri zgodnjih stadijih, kjer delimo bolnike v dve skupini glede na to, ali je prizadetih manj ali več kot 10 % kože. Tako v razvrstitvi

TNMB niso dovolj natančno predstavljene razlike pri bolnikih, ki imajo prizadetih > 10 % kože. SWAT uporabljamo, če ima bolnik makule, plake ali tumorje, MSWAT pa uporabljamo v primeru eritrodermije (19).

Navodila za oceno orodja in prilagojenega orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni SWAT (19):

- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 1 (prisotnost makul),
- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 2 (prisotnost plakov) in
- odstotek prizadete površine telesa $\times$ 3 (prisotnost tumorjev).

MSWAT (19):

- eritem z blago infiltracijo, brez edema ali ragad (fisur) $\times$ % prizadete površine telesa,
- eritem z zmerno infiltracijo, prisotnost edema ali eksudacije $\times$ % prizadete površine telesa $\times$ 2 in
- eritem s tumorozno infiltracijo ali ulceracijami (vključujoč ragade ali fisure) $\times$ % prizadete površine telesa $\times$ 3.

Statistična analiza

Številске spremenljivke smo predstavili z mediano (Me) in 95-% intervalom zaupanja (IZ). Diskretne spremenljivke smo predstavili z deleži. Bolnike smo glede na njihovo klinično sliko razdelili v tri skupine: bolniki, ki imajo samo makule, bolniki, ki imajo makule in plake, in bolniki, ki imajo tumorje ali eritrodermijo. Nato smo najprej z opisno statistiko analizirali povprečen čas trajanja bolezni v posamezni skupini. Za preverjanje povezave med tipom kožnih sprememb in časom trajanja bolezni med tremi neodvisnimi skupinami smo uporabili enosmerno analizo variance (angl. *analysis of variance*, ANOVA) ali Kruskal-Wallisov test. Korigirali smo ga z Dunnovim testom. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri $p < 0,05$. Če je stopnja značilnosti tega testa $< 0,05$, na našem primeru pomeni, da obstaja povezava med trajanjem bolezni in kož-

nimi spremembami. Za statistično analizo smo uporabljali računalniški program GraphPad Prism® 8.0.

REZULTATI
Demografske značilnosti bolnikov

V tabeli 3 so prikazane demografske značilnosti bolnikov.

Klinična ocena statusa kože in bezgavk ter intenzivnosti srbeža

Tabela 4 prikazuje pogostost posameznih kožnih sprememb, klinično oceno statusa bezgavk in intenzivnost srbeža. Povprečen odstotek prizadete kože je znašal 8,6 % (standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) 14,5, IZ 0,0–23,1).

Tabela 3. Demografske značilnosti 43 bolnikov, vključenih v raziskavo. N – število bolnikov, Me – mediana, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), IZ – interval zaupanja.

Značilnosti	Vrednosti
Spol, N (%)	
Moški	30 (70 %)
Ženski	13 (30 %)
Starost (leta), Me (SD) [IZ]	65,9 (14,1) [51,8–80,0]
Starost ob pojavu simptomov (leta), Me (SD) [IZ]	54,4 (14,9) [39,5–69,3]
Trajanje bolezni (leta), Me (SD) [IZ]	11,7 (10,8) [0,9–22,5]
Družinska anamneza za druge kožne bolezni, N (%)	
Pozitivna	7 (16 %)
Negativna	36 (84 %)

Tabela 4. Klinična ocena statusa kože in bezgavk ter intenzivnosti srbeža. N – število bolnikov.

Značilnost	N (%)
Eritrodermija	1 (2)
Makule	43 (100)
Plaki	11 (25)
Tumorji	2 (5)
Prisotnost edema kože	3 (7)
Hiperkeratoza dlani	0 (0)
Hiperkeratoza podplatov	1 (2)
Hipopigmentacije kože	7 (16)
Hiperpigmentacije kože	9 (21)
Periferne bezgavke	
Tipne	5 (12)
Netipne	38 (88)

Značilnost	N (%)
Intenzivnost srbeža (0–10)	
0	19 (44)
1	6 (14)
2	6 (14)
3	6 (14)
4	1 (2)
5	3 (7)
6	0 (0)
7	2 (5)
8–10	0 (0)
Intenzivnost eritema (0–5)	
0	2 (5)
1	25 (58)
2	8 (19)
3	4 (9)
4	3 (7)
5	1 (2)
Intenzivnost infiltracije (0–5)	
0	22 (51)
1	10 (23)
2	7 (16)
3	2 (5)
4	0 (0)
5	2 (5)
Intenzivnost luščenja (0–5)	
0	11 (26)
1	22 (51)
2	7 (16)
3	2 (5)
4	0 (0)
5	1 (2)

Razporeditev bolnikov po stadijih in vrednosti glede na orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Tabela 5 prikazuje razporeditev bolnikov po stadijih.

Orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni in prilagojeno orodje za oceno na podlagi resnosti bolezni

Tabeli 6 in 7 prikazujeta vrednosti SWAT in MSWAT pri bolnikih.

Samo en vključen bolnik je imel eritrodermijo, z vrednostjo indeksa MSWAT 240 %, kot je prikazano v tabeli 7.

Tabela 5. Razporeditev bolnikov po stadijih. N – število bolnikov.

Stadij	N (%)
IA	35 (82)
IB	5 (12)
IIA	1 (2)
IIB	1 (2)
IIIB	1 (2)

Tabela 6. Vrednosti orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni (Severity-Weighted Assessment Tool, SWAT). N – število bolnikov.

Vrednost SWAT	N (%)
1 %	14 (33)
2 %	2 (5)
3 %	4 (9)
5 %	6 (14)
6 %	1 (2)
7 %	1 (2)
10 %	8 (19)
20 %	1 (2)
26 %	1 (2)
40 %	1 (2)
50 %	1 (2)
60 %	1 (2)
150 %	1 (2)

Tabela 7. Vrednosti prilagojenega orodja za oceno na podlagi resnosti bolezni (Modified Severity-Weighted Assessment Tool, MSWAT). N – število bolnikov.

Vrednost MSWAT	N (%)
240 %	1 (2)

Čas trajanja bolezni

Tabela 8 prikazuje povprečen čas trajanja bolezni v posamezni skupini bolnikov, glede na kožne spremembe.

Z opisno statistiko smo ugotovili, da je bil povprečen čas trajanja bolezni v skupini z makulami 8,9 leta, v skupini z makulami in plaki 20,7 leta in v skupini bolnikov s tumorji ali eritrodermijo 4,5 leta. Ko smo poskušali dokazati, da obstaja povezava med trajanjem bolezni in kožnimi spremembami s Kruskal-Wallisovim testom, korigiranim z Dunnovim testom, statistično značilne razlike v trajanju bolezni med tremi skupinami nismo mogli potrditi, saj je p-vrednost znašala 0,0528 in torej ni dosegla praga statistične značilnosti.

Dosedanje zdravljenje

Tabela 9 prikazuje dosedanje zdravljenje pri bolnikih.

S fototerapijo se je zdravilo 31 (72 %) bolnikov; 3 (7 %) bolniki so prejeli UVB 311 in PUVA, 18 (42 %) jih je prejelo samo UVB

311 in 10 (23 %) samo PUVA. Povprečno število fototerapij pri bolniku je bilo 52,5 (SD 30,8, IZ 21,7–83,3).

Pridružene bolezni

Pri 31 bolnikih so bile prisotne pridružene bolezni (tabela 10).

Med boleznimi srca in ožilja je bila najpogostejša arterijska hipertenzija (16 bolnikov). Oba bolnika, ki sta imela pridružene bolezni dihal, sta imela postavljeno diagnozo kronične obstruktivne pljučne bolezni. Med boleznimi prebavil so imeli trije bolniki kronični gastritis, en bolnik pa ulcerozni kolitis. Med presnovnimi boleznimi je bila najpogostejša sladkorna bolezen tipa 2, ki je bila prisotna pri desetih bolnikih, sedem bolnikov pa je imelo hiperlipidemijo. Dva bolnika sta imela hipotiroidizem. Druge maligne bolezni so zajemale adenokarcinom pljuč, karcinom dojke, karcinom cekuma in akutno mieloično levkemijo. Med drugimi malignimi kožnimi boleznimi sta imela dva bolnika maligni melanom in štirje bolniki

Tabela 8. Povprečen čas trajanja bolezni po skupinah. N – število bolnikov, SD – standardni odklon (angl. *standard deviation*), IZ – interval zaupanja.

Kožne spremembe	N (%)	Povprečen čas trajanja bolezni (leta) (SD) [IZ]
Makule	30 (70)	8,9 (5,0) [3,9–13,9]
Makule in plaki	11 (25)	20,7 (17,3) [3,4–38,0]
Tumorji ali eritrodermija	2 (5)	4,5 (2,1) [2,4–6,6]

Tabela 9. Dosedanje zdravljenje. N – število bolnikov. IF- α – interferon α .

Učinkovina	N (%)
Lokalni kortikosteroidi	43 (100)
Radioterapija	6 (14)
Fototerapija	31 (72)
Sistemska zdravila	
Retinoidi	3 (7)
IF- α	3 (7)
Metotreksat	3 (7)
Sistemska kemoterapija s purinetolom	1 (2)

Tabela 10. Pridružene bolezni. N – število bolnikov.

Bolezni	N (%)
Bolezni srca in ožilja	18 (42)
Bolezni dihal	2 (5)
Bolezni prebavil	4 (9)
Presnovne bolezni	17 (40)
Endokrinološke bolezni	2 (5)
Osteoporoza	2 (5)
Druge maligne bolezni	4 (9)
Druge maligne kožne bolezni	6 (14)
Druge kožne bolezni	12 (28)

bazalnocelični karcinom. Med drugimi kožnimi boleznimi je bil prisoten seboroični dermatitis pri treh bolnikih, luskavica pri dveh bolnikih in aktinične keratoze pri dveh bolnikih. Dva bolnika sta imela pridruženo kožno kandidozo, po en bolnik je imel pridruženo rozaceo, tineo pedis in folikulitis, povzročen z vrsto *Malassezia*.

RAZPRAVA

V klinični praksi opazamo naraščanje pogostosti KTCL pri bolnikih po 50. letu starosti. V slovenskem prostoru ta bolezen doslej ni bila raziskovana in nimamo sistematično zbranih podatkov o kliničnih značilnostih in poteku bolezni.

Povprečna starost bolnikov v naši raziskavi je bila 65,9 let in je nekoliko višja kot v drugih raziskavah (7, 20). V naši raziskavi je bil višji delež moških, kar je skladno z večino epidemioloških poročil, kjer prav tako poročajo o večji prevalenci pri moških, z razmerjem med moškimi in ženskami 1,9 : 1,1 (20–22). Povprečna starost ob pojavu prvih kožnih sprememb je bila pri naši bolnikih 54,4 leta, bolezen pa je v povprečju trajala 11,7 leta, kar je skladno z ugotovitvami drugih raziskovalcev (22).

Ocena kožnih sprememb in bezgavk

Pri vseh bolnikih v naši raziskavi smo med kožnimi spremembami opazili makule, ki

so jim bili pri 11 bolnikih (25 %) pridruženi globlji, infiltrirani plaki in pri 2 bolnikih (5 %) tumorji. En bolnik s tumorji (2 %) je imel tudi pridruženo eritrodermijo. V drugih raziskavah so opazili več bolnikov, ki so imeli infiltrirane plake, kot v naši preiskovalni skupini, delež bolnikov s plaki je bil 50,9 %. Tudi delež bolnikov s tumorji je bil v isti raziskavi večji kot pri naših bolnikih, tj. 10,9 % (23).

Tipno povečane bezgavke smo ugotovili pri 5 bolnikih (12 %), netipne bezgavke pa je imelo 38 bolnikov (88 %). V klinično epidemiološki raziskavi iz tujine so povečane bezgavke ugotovili pri 7 % bolnikov (22).

Velika večina naših bolnikov, tj. 41 bolnikov (94 %), je imela po razvrstitvi TNMB zgodnji stadij bolezni. Največ bolnikov je bilo v stadiju IA, ki sta mu sta sledila stadija IB in IIA, ki ju še prištevamo med zgodnje stadije (23). V poznem stadiju sta bila v naši raziskavi le dva bolnika, eden v stadiju IIB in eden v stadiju IIIB. V drugih podobnih raziskavah so prav tako prevladovali bolniki v zgodnjih stadijih, vendar je bil delež bolnikov v poznih stadijih v primerjavi z našo raziskavo višji, in sicer 10–22,5 % (7, 22, 23).

Verjeten razlog za razlike med rezultati razširjenosti sprememb naše raziskave in drugimi podobnimi raziskavami iz tujine je, da se bolniki z višjimi stadiji, za katere je

zdravljenje na Dermatovenerološki kliniki izčrpano, vodijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, teh bolnikov pa v raziskavo nismo zajeli, zato morda vzorec preiskovancev ni bil popolnoma reprezentativen.

Ob pregledu SWAT je bilo največ bolnikov (65 %) v skupini z vrednostjo SWAT < 10 %, kar pomeni, da intenzivnost kožnih žarišč pri večini bolnikov v času pregleda ni bila visoka. Glede na SWAT je bila intenzivnost bolezni nizka (SWAT ≤ 10 %) pri 36 bolnikih. Glede na SWAT je bilo 14 % vseh vključenih bolnikov zmerno do hudo prizadetih. En bolnik (2 %) v naši raziskavi je imel eritrodermijo z vrednostjo MSWAT 240 %. S tem se ujema tudi ugotovitve o intenzivnosti srbeža in eritema, saj sta izraženost srbeža in eritema v nižjih stadijih manj intenzivna in terapevtsko lažje obvladljiva. Intenzivnost srbeža so namreč s ≤ 5 ocenili skoraj vsi bolniki, vključeni v raziskavo. Le dva bolnika sta intenzivnost srbeža ocenila s 7. Intenzivnost eritema je bila pri 63 % vključenih bolnikov ocenjena z 0 ali 1. Delež bolnikov z eritrodermijo je bil v naši raziskavi 2 %. V drugih raziskavah je bil delež bolnikov z eritrodermijo nekoliko višji, in sicer 2,3–5,6 % bolnikov (7, 23).

Od 43 bolnikov, vključenih v raziskavo, jih je imelo 17 diagnozo FM, 26 bolnikov pa se je vodilo zaradi diagnoze parapsoriaza. Ker je razmejitev med boleznima težka in se klinična in histopatološka slika med boleznima prepletata in ju ne moremo jasno razmejiti, smo parapsoriazo v obravnavi rezultatov in določanju stadija, v skladu s prevladujočim mnenjem strokovnjakov, obravnavali kot začetni stadij FM. To je verjetno prispevalo k temu, da je imel velik delež bolnikov zgodnji stadij bolezni in nižje vrednosti SWAT.

Čas trajanja bolezni

Bolnike smo razdelili v tri skupine: bolniki, ki so imeli samo makule, bolniki, ki so imeli makule in plake, in bolniki, ki so imeli tumorje ali eritrodermijo. Z opisno statistiko

smo ugotovili, da je bil povprečen čas trajanja bolezni v skupini z makulami in v skupini z makulami in plaki daljši kot v skupini s tumorji ali eritrodermijo. Povezave med trajanjem bolezni in kožnimi spremembami med tremi skupinami nismo mogli potrditi, saj vrednost ni dosegla praga statistične značilnosti. Razlogov za to je več. IZ pri trajanju bolezni so relativno veliki, razpon trajanja v skupini z makulami je 3,9–13,9 leta, v skupini z makulami in plaki 3,4–38,0 leta in v skupini s tumorji ali eritrodermijo 2,4–6,6 leta, kar pomeni, da so naši podatki glede trajanja bolezni precej razpršeni. Prav tako je naša raziskava naredila naključen presek bolnikov in pri obdelavi trajanja bolezni nismo upoštevali, kdaj je bila pri bolnikih postavljena diagnoza bolezni, temveč kdaj so se pričele kožne spremembe. Nekateri bolniki so bili napoteni na pregled kmalu po pojavu kožnih sprememb, nekateri pa šele po več letih in so se prej zdravili tudi v drugih ustanovah. To pomeni, da se lahko v kateri koli skupini bolnikov pojavljajo bolniki, ki so imeli bolezen odkrito pred kratkim, kot tudi bolniki, ki imajo diagnozo že dlje časa, kar bi prav tako lahko vplivalo na to, da p-vrednost ni dosegla praga statistične značilnosti. Podatke o trajanju bolezni smo zbirali na podlagi anamneze in preteklih zapisov v dokumentaciji, ki morda niso vedno dovolj natančno povzeli trajanja bolezni. Pomemben vzrok za tak rezultat je po našem mnenju nizko število bolnikov z napredovalo obliko bolezni, tj. od stadija IIB dalje. Napredovale oblike bolezni predstavljajo manjši delež med vsemi bolniki s FM, največ tretjino. Vzorec vseh vključenih bolnikov je bil pri naši raziskavi majhen. Kljub temu se nakazuje trend pomembnih razlik v trajanju bolezni glede na stadij FM, kar tudi pritrjuje hitrejšemu napredovanju bolezni, če imajo bolniki tumorje ali eritrodermijo (24).

Iz povprečnega časa trajanja bolezni pri bolnikih lahko vidimo, da je sicer čas tra-

janja bolezni pri bolnikih, ki imajo samo makule ali makule in plake, daljši kot pri bolnikih s tumorji ali eritrodermijo. To tudi nakazuje, da je pri bolnikih z nižjimi stadiji bolezni v naši raziskavi bolezen dobro obvladana z zdravljenjem in napreduje počasi, medtem ko je čas trajanja pri bolnikih s tumorji ali eritrodermijo bistveno krajši, kar nakazuje agresivnejši potek bolezni, ki jo kljub zdravljenju težje obvladujemo.

Zdravljenje

Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so bili zdravljeni z lokalnimi kortikosteroidi. Lokalnim kortikosteroidom je bilo ob hujšem poteku bolezni dodano sistemsko zdravljenje z retinoidi, zdravljenje z IF- α , zdravljenje z metotreksatom in peroralna kemoterapija s purinetolom. V primeru lokaliziranih plakov ali tumorjev je bilo uvedeno zdravljenje z radioterapijo.

Fototerapija je bila v zdravljenje dodana pri večini bolnikov v obdobjih, ko se je bolezen poslabšala. Od tega so imeli trije bolniki več let obe vrsti fototerapije – UVB 311 in sistemski PUVA. Največ se jih je zdravilo le z UVB 311, kar je skladno tudi s prevladujočimi začetnimi stadiji bolezni pri bolnikih, vključenih v raziskavo, saj je imelo manj bolnikov infiltrirane spremembe in plake, za katere je zdravljenje izbire PUVA (20). V primerjavi z drugimi raziskavami je bilo povprečno število obsevanj s fototerapijo naših bolnikov višje, kar pripisujemo višjemu deležu bolnikov z nižjim stadijem bolezni. Pri teh je po strokovnih priporočilih indicirana fototerapija (17, 25).

Pridružene bolezni

Bolniki, vključeni v našo raziskavo, so imeli različne pridružene bolezni, najpogostejše so bile bolezni srca in ožilja in presnovne bolezni. Tudi drugi raziskovalci so opažali, da je bilo največ pridruženih bolezni srčno-žilnih in presnovnih (7). Pogosta je bila tudi pojavnost drugih kožnih bolezni, vendar so

bile v večini primerov brez vzročne povezave s FM. Med drugimi malignimi kožnimi boleznimi je z drugimi raziskavami skladen podatek o pogostosti bazalnoceličnega karcinoma. Ne ujemajo pa se podatki o pojavnosti melanoma, o katerem v eni izmed primerljivih raziskav niso poročali, pri nas pa sta ga imela dva bolnika (7).

Pridružene bolezni nimajo vzročne povezave s KTCL, gre za bolezni, ki so na splošno prisotne v skupini prebivalstva primerljive starosti. Temu tudi pripisujemo podobnost pridruženih bolezni v drugih raziskavah. Ugotavljanje pridruženih bolezni pa je pri bolnikih s KTCL pomembno, saj nekatere bolezni predstavljajo relativno kontraindikacijo za zdravljenje s sistemskimi zdravili. Retinoidi lahko poslabšajo nekatere bolezni srca in žilja, prisotnost malignih kožnih tumorjev pa oviro za zdravljenje s fototerapijo, ki je sicer za zdravljenje FM zelo učinkovita in neagresivna metoda.

Prednosti in slabosti raziskave

Raziskava je pomembna za povezovanje kliničnih značilnosti in histopatoloških sprememb pri bolnikih s FM, ki so zdravljeni na Dermatovenerološki kliniki UKC Ljubljana. Z nadaljnjim sledenjem bolnikom, ki smo jih vključili v raziskavo, bi lahko določili stadij čez nekaj let in opazovali potek bolezni in morebitno napredovanje v višji stadij ter ponovno določili povprečno trajanje bolezni. Raziskavo bi bilo treba nadaljevati in vključiti večje število bolnikov, da bi zajeli tudi več bolnikov s stadijem, višjim od IIA. Vključiti bi morali tudi bolnike, pri katerih so bile možnosti dermatološkega zdravljenja izčrpane in zdravljenje nadaljujejo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ker smo raziskavo izvajali tudi v času epidemije koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in le na določene dneve, morda nismo zajeli reprezentativne skupine vseh bolnikov, ki imajo KTCL. Tako bi imeli bolj heterogeno skupino

bolnikov s KTCL in bi lažje ocenili pogostost in klinične značilnosti drugih vrst KTCL med slovenskimi bolniki.

Rezultati naše raziskave so pomembni za boljše poznavanje skupine prebivalstva bolnikov s KTCL v slovenskem prostoru.

Podobne raziskave v tujini obstajajo, podobna raziskava, ki bi sistematično pregledala klinične značilnosti, potek in intenzivnost bolezni pri naših bolnikih, pa v Sloveniji doslej še ni bila opravljena.

LITERATURA

1. Dolenc-Voljč M. Najpogostejši limfomi in psevdolinfomi kože. In: Miljković J, ed. Prepoznavanje kožnih znamenj in tumorjev: monografija. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatologov; 2021. p. 100–11.
2. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. Clin Lab Med. 2017; 37 (3): 527–46. doi: 10.1016/j.cl.2017.06.006
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019; 133 (16): 1703–14. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268
4. Kaufman AE, Patel K, Goyal K, et al. Mycosis fungoides: Developments in incidence, treatment and survival. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2020; 34 (10): 2288–94. doi: 10.1111/jdv.16325
5. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2017–34.
6. Dolenc-Voljč M, Tomšič R, Zagoričnik Opara B, et al. Primer bolnika z mycosis fungoides. Onkologija. 2010; 14 (1): 22–5.
7. Nielsen PR, Eriksen JO, Wehkamp U, et al. Clinical and histological characteristics of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A retrospective, single-centre study of 43 patients from eastern Denmark. Acta Derm Venereol. 2019; 99 (13): 1231–6. doi: 10.2340/00015555-3351
8. Tenyi V, Dolenc-Voljč M. Parapsoriasis. Zdrav Vestn. 2014; 83 (5): 406–16.
9. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005; 53 (6): 1053–63. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.057
10. Whittaker SJ. Cutaneous lymphomas and lymphocytic infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, et al, eds. Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Blackwell; 2010. p. 57–8.
11. Ackerman A, Schiff TA. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an »abortive« one, it must be mycosis fungoides! Arch Dermatol. 1996; 132: 562–6.
12. Sutton AM, Hurley MY. Clinical practice guidelines for cutaneous lymphomas. Mo Med. 2015; 112 (4): 292–5.
13. Alsayyah A. Is it mycosis fungoides? A comprehensive guide to reaching the diagnosis and avoiding common pitfalls. Ann Diagn Pathol. 2020; 47: 151546. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151546
14. Villarreal AM, Gantchev J, Lagacé F, et al. Hypopigmented mycosis fungoides: Loss of pigmentation reflects antitumor immune response in young patients. Cancers (Basel). 2020; 12 (8): 2007. doi: 10.3390/cancers12082007
15. Lu YY, Wu CH, Lu CC, et al. Hyperpigmentation as a peculiar presentation of mycosis fungoides. An Bras Dermatol. 2017; 92 (Suppl 1): 92–4. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175544
16. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: Clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol. 2003; 139 (7) 857–66. doi: 10.1001/archderm.139.7.857
17. Novaković BJ, Jagodic M, Pahole J, et al., eds. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2021 [citirano 2021 Aug 28]. Dosegljivo na: https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_malignimi_limfomi_2021.pdf

18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 2007; 110 (6): 1713–22. doi: 10.1182/blood-2007-03-055749
19. Combalia A, Estrach T. The Modified Severity-Weighted Assessment Tool: A PASI/EASI system for mycosis fungoides. *Actas Dermosifilio (Engl Ed)*. 2018; 109 (8): 745–6. doi: 10.1016/j.adengl.2017.11.022
20. Eklund Y, Aronsson A, Schmidtchen A, et al. Mycosis fungoides: A retrospective study of 44 Swedish cases. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (5): 669–73. doi: 10.2340/00015555-2337
21. Desai M, Liu S, Parker S. Clinical characteristics, prognostic factors, and survival of 393 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome in the southeastern United States: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (2): 276–85. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.019
22. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, et. al. Clinical and epidemiological profile of patients with early stage mycosis fungoides. *An Bras Dermatol*. 2018; 93 (4): 546–52. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187106
23. Sidiropoulou P, Nikolaou V, Marinos L, et al. The different faces of mycosis fungoides: Results of a single-center study. *Int J Dermatol*. 2020; 59 (3): 314–20. doi: 10.1111/ijd.14735
24. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: An update. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019; 33 (1): 103–20. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
25. Dogra S, Mahajan R. Phototherapy for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81 (2): 124–35. doi: 10.4103/0378-6323.152169

Prispelo 2. 7. 2023