

LIMFOMUL PRIMITIV CUTANAT: Recomandările clinice ESMO pentru diagnostic, tratament și perioada de după tratament

R. Willemze¹ & M. Dreyling²
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;
²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv115–iv118, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp147

Epidemiologie

Limfomul primitiv cutanat (PCL) este definită ca un limfom non-Hodgkin care nu prezintă o dovadă de boală extracutanată la momentul diagnosticului. După limfomul gastro-intestinal, PCL este al doilea mare grup comun de limfom non-Hodgkin extranodal cu o incidență anuală exprimată de 1/100 000. PCL trebuie să fie distinsă de limfomul malign care implică pielea în plan secund, care de obicei arată alte comportamente clinice, are o altă prognoză și necesită o altă abordare terapeutică. În recente clasificări ale limfomelor, PCL sunt incluse ca entități separate. În grupul PCL tipuri distincte de T-cell lymphoma cutanat (CTCL) și B-cell lymphoma cutanat (CBCL) pot fi distinse. În Europa, CTCL are un procent de 75-80% din totalul PCL, CBCL 20-25%, dar diferite alte împărțiri au fost observate în alte părți ale lumii.

Diagnosticul

Diagnosticul și clasificarea PCL trebuie întotdeauna să fie bazate pe o combinație de date clinice, histologice și imunofenotipice. Demonstrația clonei TCR sau rearanjamentele genelor Ig în pielea lezată sau sângele periferic pot fi un ajutor valoros în cazurile selectate. Oricum, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică. PCL trebuie clasificată în acord cu criteriile Organizației Mondiale a Sănătății – Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratamentul Cancerului (WHO-EORTC) de clasificare.

Stadiile

În toate cazurile, cu excepția pacienților cu mycosis fungoides (MF) în stadiu incipient sau variantele sale și pacienți cu papuloza limfomatoasă, stadiile adecvate ar trebui utilizate pentru a exclude prezența bolii extracutanate. Stadiile adecvate includ examinări fizice complete, hemoleucograma și date biochimice, tehnici de imagistică și opțional biopsie osteo-medulară și puncție medulară.

Prognostul este extrem de variabil depinzând de tipul de PCL și de stadiul bolii. Pentru stadializarea clinică a MF și sindromului Sézary (SS) și a revizuitei TNM, un sistem de stadializare ar trebui folosit. Pentru alte PCL în afară de MF/SS un sistem separat TNM de clasificare a fost recent publicat. Acest sistem de stadializare este în primul rând menit să aducă o documentație extinsă asupra bolii și nu poate fi utilizat ca un ghid de prognostic.

Terapia

Alegerea tratamentului depinde de tipul de PCL și de stadiul bolii. Datorită heterogenității și rarității, experiențe clinice controlate în PCL sunt aproape inexistente, cu câteva excepții care privesc în primul rând medicamentele de pe piață.

Recomandările sunt astfel bazate cel mai mult pe studiile anterioare (retrospective) și pe opiniile experților discutate în timpul întâlnirilor consensuale ale EORTC Cutaneous Lymphoma Grup și ale Societății Internaționale pentru Limfoame Cutanate (ISCL).

Mycosis fungoides și variante

De vreme ce chimioterapia agresivă este asociată cu efecte secundare considerabile, dar nu îmbunătățește gradul de supraviețuire, o abordare terapeutică conservatoare adaptată pe stadii, este recomandată pentru MF și variantele sale. În pacienții cu leziuni limitate steroizi sau chiar o politică de privește și așteaptă poate fi dată ca sfat. La pacienții cu mai multe leziuni extensive și plaques (stadiul IB) terapii aplicate direct pe piele incluzând steroizi, PUVA (psoralens + UVA), banda îngustă de UVB (doar pentru leziuni) și agenți citostatici, ca mechlorethamina sau carmustina (BCNU), pot fi folosite. La pacienții care dezvoltă una sau câteva tumori (stadiul 2) radioterapia locală adițională este suficientă. Radioterapia locală poate fi curativă la pacienții cu boala localizată și la pacienții cu reticuloza pagetoidă. La pacienții cu mai multe placi extensive sau tumori sau pacienții refractari la terapiile aplicate direct pe piele, o combinație de PUVA și interferon sau PUVA și retinoizi, incluzând bexarotene, sau iradiere totală a pielii cu electron beam poate fi considerată.

Tabelul 1 Clasificarea WHO-EORTC

Cutaneous T-cell lymphoma	Cutaneous B-cell lymphoma
Mycosis fungoides (MF)	Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma
Variants of MF	Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Folliculotropic MF	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Pagetoid reticulosis	
Granulomatous slack skin	
Sézary syndrome	
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders	
Primary cutaneous anaplastic large cell	

lymphoma	
Lymphomatoid papulosis	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	
Aggressive epidermotropic CD8+ CTCLa	
Cutaneous c/d T-cell lymphoma ^a	
CD4+ small/medium-sized pleomorphic CTCLa	

^aProvisional entities.

NOS, not otherwise specified; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.

În bolile care revin, abordări alternative (denileukin diftitox, varinostat) pot fi aplicate. Chimioterapia multiagent este indicată doar la pacienții cu determinare nodala sau viscerală (stadiul 4), sau la pacienții cu o tumoră răspândită care nu poate fi controlată cu terapii pentru piele și terapii imunomodulatoare.

Sindromul Sezary

Fiind o boală sistemică (leucemia) prin definiție, un tratament sistemic este necesar. Terapiile aplicate direct pe piele ca PUVA sau potențiali steroizi topici pot fi utilizați ca terapie ajutătoare. Fotoforeza extracorporeală (ECP), singură sau în combinație cu alte tratamente, au fost sugerate ca tratament indicat în SS și MF eritrodermic, cu o rată de răspuns în mare de 30-80% și o rată completă de răspuns de 14-25%. Oricum, superioritatea sugerată a ECP asupra tradiționalului regim cu doze mici de chimioterapie, nu a fost încă dovedită complet prin procese aleatorii. Tratamentul prelungit cu o combinație de doze mici de chlorambucil și prednison este deseori eficient în controlarea bolii, dar este puțin probabil să dea răspunsuri complete. Doze mici de methotrexat, bexarotene, polichimioterapie și alemtuzumab au fost recomandate ca a doua linie de tratament pentru SS. Abordările alternative includ varinostat și histon deacetylase inhibitors (în special în stadiile eritrodermice). Ar trebui accentuat că, comparația rezultatelor tratamentelor în diferite studii este aproape imposibilă, datorită diferențelor dintre criteriile de diagnostic folosite pentru SS.

Grupul limfoproliferarilor cutanate primitive CD30-pozitive (LPD) include limfomul primitiv cutanat anaplastic (C-ALCL) și papuloza limfomatoasă (LyP0).

Pacienții cu C-ALCL se prezintă în general cu tumori (ulcerate) sau noduli solitari sau localizați și ar trebui tratați cu radioterapie și excizie chirurgicală. Pacienții care prezintă leziuni multifocale ale pielii pot fi cel mai bine tratați cu radioterapie, în cazul a câtorva leziuni, sau cu doze mici de methotrexat ca pentru LyP. Polichimioterapia este indicată doar pentru pacienții care prezintă sau care dezvoltă boli extracutanate și rar pacienții cu un progres rapid al bolii de piele.

Subcutaneous panniculitis/like T-cell lymphoma (SPTL)

Termenul SPTL este astăzi folosit doar pentru cazurile cu fenotip α/β T, care are o prognoză excelentă, în special dacă nu este asociată cu un sindrom hemofagocitic, care este frecvent un sindrom clinic extrem de agresiv și care cere o intervenție imediată. Un studiu recent raportează pentru 5 ani o rată de supraviețuire de 91% și de 46% pentru pacienții cu SPL fără/cu HPS. Pentru SPTL fără asocierea unui HPS steroizi sistemici sau alți agenți imunosupresivi sunt recomandați, acolo unde pentru leziuni singulare pe piele se recomandă radioterapia. Doar pentru boala progresivă care nu răspunde la terapia cu imunosupresive sau cu HPS, polichimioterapia ar trebui considerată.

Extranodal NK/T-cell lymphoma, tip nazal

Limfomul extranodal cu celula NK/T, tip nazal este aproape întotdeauna cu virus Epstein-Barr pozitiv, care în mod caracteristic se prezintă cu o tumora midfacial ulceronecrotică și rar la alte părți ale pielii. Aceste limfoame au un parcurs clinic agresiv și ar trebui tratate cu chimioterapie combinată. Pentru pacienții care prezintă leziuni izolate ale pielii și nu sunt eligibili pentru chimioterapia sistemică, radioterapia ar trebui folosită.

Table 2. Recomandarile pentru managementul initial al limfoamelor cutanate cu celula B

	Extent	Prima linie de terapie	Terapii alternative
PCMZL	Solitar/localizat	Radioterapie locala Excizie	IFN alpha i.l. Rituximab i.l. (Antibiotics)a steroidi intralezional
	Multifocal	Wait-and-see Radioterapie locala Chlorambucilb Rituximab i.v	IFN alpha i.l. Rituximab i.l. Steroidi local sau intralezional
PCFCL	Solitar/localizat	Radioterapie locala Excizie	(Antibiotics)a IFN alpha i.l. Rituximab i.l.
	Multifocal	Wait-and-see Radioterapie locala Rituximab i.v.	R-CVP/CHOPc

PCLBCL,LT	Solitar/localizat	R-CHOP 6 IFRT	Radioterapie locala
	Multifocal	R-CHOP	Rituximab i.v. Rituximab i.v.

Limfom primitiv cutanat cu celula T periferica, fără alte specificații (PTL, NOS)

În grupul PTL, NOS trei subgrupuri au fost incluse ca entități provizorii (vezi tabelul 1). Oricum, toate cazurile au ca punct comun un curs clinic în general agresiv și o rată scăzută de supraviețuire și trebuie deci tratată cu polichimioterapie. Cum rezultatele sunt deseori dezamăgitoare, transplant allogenetic cu celule stem precece trebuie luat în considerare. Singura excepție este grupul CD4-pozitiv mic-mediu pleomorfic CTCL. Acești pacienți prezintă de obicei o singură tumoră, de regulă pe cap, trebuie tratată cu radioterapie locală sau excizie și are un prognostic excelent.

Limfoame cutanate cu celula B

În clasificarea WHO-EORTC sunt distinse trei mari tipuri de CBCL: limfom primitiv cutanat de zona marginala (PCMZL), limfom cutanat primitiv de centru folicular (PCFCL) și limfom cutanat primitiv difuz cu celula mare (PCLBCL-LT). PCMZL și PCFCL sunt tipuri indolente ale CBCL care pentru o boală de 10 ani rata de supraviețuire excede 90%, în timp ce PCLBCL-LT are un prognostic mai puțin favorabil (pe o perioadă de 5 ani de boală rata de supraviețuire e de aproximativ 50%). Recent, recomandări consensuale ale EORT/ISCL pentru gestionarea acestor trei tipuri de CBCL au fost formulate, și sunt cuprinse în tabelul 2. Opțiunile de tratament variază semnificativ în intensitate și ar trebui aplicate în funcție de statusul de performanță și de comorbidități.

Literatura

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
3. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
4. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 784–790.
5. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. 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.

6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–1030.

7. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.

8. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.

9. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.

10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.

11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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 (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.

clinical recommendations *Annals of Oncology*
iv118