

**MUDr. Miluše Dolečková, Ph.D.,  
a kolektiv**

# **MYCOSIS FUNGOIDES A RADIOTERAPIE**

---

# 1 OBECNÁ ČÁST

## 1.1 ÚVOD

Onkologická onemocnění jsou závažným celosvětovým problémem, především svojí incidencí, ale i mortalitou. Mycosis fungoides je onkologické onemocnění, jehož incidence je velmi nízká oproti ostatním malignitám. Je charakterizováno jako zánětlivá kožní léze, která obsahuje maligní T lymfocyty.

Mycosis fungoides byla poprvé popsána v roce 1806 dermatologem Jeanem-Louisem Alibertem jako lokalizované nebo rozšířené kožní onemocnění, které vytváří červené skvrny (patch), plaky a tumory. Albert Sézary v roce 1938 popsal Sézaryho syndrom (SS), oba z Hospital Saint Louis v Paříži [2]. V roce 1870 Bazin poprvé definoval tři stadia choroby. Darier v roce 1890 poprvé popsal u pacientů s MF intraepidermální shluky leukocytů, které byly nazvány Pautrierovy mikroabscesy po svém popularizátorovi.

MF a její varianty představují v současné době 45–55 % všech primárních kožních lymfomů [3]. Je to onemocnění, které obecně patří mezi níže agresivní, extranodální T buněčné ne Hodgkinské lymfomy. Sézaryho syndrom (SS), často uváděný jako leukemická varianta MF, je leukemický podtyp CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) spojovaný s erythrodermií.

Genom CTCL je velmi heterogenní a jeden z názorů je, že nejspíše není řízen somatickými mutacemi nebo fúzí proteinů. Klonální T buňky MF jsou podtypem efektorových paměťových T buněk, a proto mají tendenci zůstat v epidermis a dermis (epidermotropismus) a nemají schopnost kolovat v periferní krvi. Sézaryho buňky vycházejí z centrálních paměťových T buněk, a mají proto přístup jak do kůže, tak do periferní krve a lymfatických uzlin [4].

Někteří charakterizují MF a SS jako monoklonální proliferaci CD4+/CD45R0+ periferních či centrálních paměťových T buněk a ztrátu zralých T buněk (CD3, 5, 7) [5].

Zpočátku je MF onemocnění velmi snadno a často zaměnitelné za jiné, běžné kožní onemocnění – především za ekzém, mykózu, parapsoriázu, psoriázu, a proto je stanovení diagnózy obtížné a medián stanovení diagnózy od prvních příznaků MF je 3–5 roků, ale není nečasté i 10 a více let (i více než 50 let) [6].

Pro pacienty je závažné nejen proto, že jde o maligní onemocnění, ale velmi často svým kožním projevem pacienty hyzdí, deklasuje, vyřazuje je z běžné pracovní činnosti, ze společnosti. K tomu přispívá u pokročilých lézí krvácení a sekrece, a především u erythrodermie nezvladatelný pruritus a trvalé šupinatění kůže.

Navzdory vysoké radiosenzitivitě maligních T lymfocytů jde o onemocnění v současné době nevyléčitelné, a proto by naše snaha měla vést k odstranění symptomů nemoci, a pokud to je možné, i dlouhodobým remisím s prodloužením života.

Zatím tato nemoc nese plno tajemství, která teprve čekají na odhalení.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE A PATOGENEZE MYCOSIS FUNGOIDES

V České republice byla incidence mycosis fungoides a dalších kožních T lymfomů (C84.0–C84.5) 0,7 na 100 000 obyvatel v letech 1994–1999.

Incidence C84 v roce 2008 v ČR byla uváděna u mužů 1,0 na 100 000 mužů a u žen 0,8 na 100 000 žen. Úmrtnost byla 0,6 na 100 000 mužů, světový standard 0,4, u žen 0,3 na 100 000 žen, světový standard 0,2 (Novotvary 2008 ČR, ÚZIS 2011) [7]. Incidence, mortalita a prevalence MF v ČR je uvedena v tabulce 1.1.

Incidence kožních T buněčných lymfomů pomalu stoupá nebo jsou lépe diagnostikovány. V r. 2007 byla v USA incidence vyšší než 0,4 na 100 000 obyvatel, v pozdějších letech je udávána 6,4 na 1 000 000 obyvatel [9].

Otázkou je, jakou měrou se na pomalu narůstající incidenci MF podílí lepší diagnostika. V současné době nám imunohistochemické vyšetření otevírá nové, přesnější možnosti diagnózy MF.

Věříme, že i v rámci diferenciální diagnostiky se stále více pomýšlí na diagnózu mycosis fungoides. Onemocnění je častější u mužů než u žen 1,6: 1 a diagnóza MF je většinou stanovena mezi 50 a 60 lety věku (medián 55 let), SS ve věku starším (medián 64 let) [4].

**Etiologie MF** je zatím neznámá, uvažuje se o expozici životnímu prostředí, virech nebo genetických faktorech. Epidemiologické studie však toto spojení jednoznačně nepotvrdily, i když infekce může stupňovat onemocnění. Jednoznačným příkladem je proonkogenní bakterie *Staphylococcus aureus*, produkující enterotoxin (u infekčních pacientů) [4]. Jsou známy predispoziční faktory u některých podtypů primárních kožních lymfomů, např. virové (EBV, HHV8...) nebo bakteriální [4]. Výjimkou je HTLV-1 infekce u dospělých s T buněčnou leukémií/lymfomem.

Řídké zprávy o familiární MF by mohly poukázat na to, že i genetické faktory hostitele mohou přispívat k vývoji MF [10].

Nedávné studie profilovaly oblast genomu CTCL. Výsledky ukazují, že oblast genomu je velmi heterogenní a že onemocnění není řízeno jen několika dobře definovanými somatickými mutacemi. Somatické genetické změny byly často nalezeny např. v genech řídících specifické celulární procesy (včetně epigenetické regulace), řídících odpovědi na poškození DNA, v genech, které řídí buněčný cyklus nebo programování buněčné smrti [11].

■ **Tabulka 1.1** Incidence, mortalita a prevalence MF (C84.0) v ČR (J. Mužík, ÚZIS, Praha, 2022 [8])

<b>Incidence nově diagnostikovaných onemocnění MF v daném roce</b>				
<b>Absolutní počet</b>	<b>2010</b>	<b>2013</b>	<b>2016</b>	<b>2019</b>
muži	12	10	19	13
ženy	5	4	8	11
celkem	17	14	27	24
<b>Přepočet na 100 000</b>				
mužů	0,23	0,19	0,37	0,25
žen	0,09	0,07	0,15	0,20
osob	0,16	0,13	0,26	0,22
<b>Mortalita – počet úmrtí na danou diagnózu v daném roce</b>				
<b>Absolutní počet</b>	<b>2010</b>	<b>2013</b>	<b>2016</b>	<b>2019</b>
muži	9	3	4	5
ženy	1	0	3	3
celkem	10	3	7	8
<b>Přepočet na 100 000</b>				
mužů	0,17	0,06	0,08	0,10
žen	0,02	0,00	0,06	0,06
osob	0,10	0,03	0,07	0,07
<b>Prevalence – počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku</b>				
<b>Absolutní počet</b>	<b>2010</b>	<b>2013</b>	<b>2016</b>	<b>2019</b>
muži	189	179	188	192
ženy	148	153	151	152
celkem	337	332	339	344
<b>Přepočet na 100 000</b>				
mužů	3,66	3,47	3,62	3,65
žen	2,76	2,86	2,81	2,81
osob	3,30	3,16	3,21	3,22

Delece a transformace vedou k selhání procesu apoptózy nebo nadměrné expresi onkogenů. Chyba v přepisu protoonkogenu MYC, ztráta tumor supresorového genu TP53 a porušená regulace genu pro tumor suprimující protein p16 vedou k poruše buněčného cyklu a selhání procesu apoptózy [12].

Wilcox et al. [10] uvádějí, že naopak některé studie poukazují, že léky mohou indukovat antigenem řízenou T buněčnou lymfoproliferaci nebo dyskrazii. Skupina pacientů MF/SS s hypertenzí používající hydrochlorothiazid byla srovnávána se skupinou nepoužívající hydrochlorothiazid. Významné je, že kompletní nebo parciální odpověď MF/SS byla sledována až po přerušení podávání hydrochlorothiazidu. Zatímco tento děj může být hodnocen jako reakce na lék, autoři této studie spekulují, že hydrochlorothiazid by mohl sloužit jako spouštěč pro MF.

V každém případě u MF jde o výsledek nekontrolované klonální proliferace malých až středních CD<sup>4+</sup> helper T lymfocytů s cerebriformním jádrem.

T lymfocyty u MF pocházejí z efektorových paměťových T lymfocytů a u SS T lymfocyty pocházejí z centrálních paměťových T lymfocytů. Imunofenotyp kožních rezidentních paměťových T lymfocytů je CCR4+/CLA+CCR7-/L-selektin-. Maligní T lymfocyty z krve pacientů s SS exprimují fenotyp CCR4+/CCR7+/L-selektin+. Liganda CCR4+ určuje schopnost kožního navádění, zatímco CCR7+/L-selektin+ určuje schopnost T lymfocytů cirkulovat v krvi a lymfatickými uzlinami [12].

### 1.3 DIAGNOSTIKA

Diagnóza mycosis fungoides a event. i Sézaryho syndromu je založena na zhodnocení klinickopatologických kritérií.

U pacientů s klinickým stadiem IA a IB bez hmatných dostupných lymfatických uzlin není vyžadováno širší stagingové vyšetření.

Biopsie suspektních lymfatických uzlin je požadována, aspirační biopsie jehlou je všeobecně považována za nedostatečnou.

Biopsie kostní dřeně není obecně požadována, doporučuje se jen v případě nevysvětlitelných hematologických abnormalit.

Doporučená vyšetření (iniciální staging u pacientů s MF/SS) [13]

- Kompletní fyzikální vyšetření – určení typu kožních lézí:
  - ~ v případě pouze patch/plaků nebo erythrodermie zhodnotit procento postižení BSA (body surface area, pacientova dlaň a prsty tvoří 1 % BSA), popsat ulcerace
  - ~ v případě tumorů určit celkový počet lézí, velikost největších tumorů, celkový objem a jejich lokality

- ~ zhodnotit palpačně velikost lymfatických uzlin, především  $\geq 1,5$  cm v největším průměru, nebo jejich tuhost, nepravidelnost, tvorbu paketů nebo fixaci
- ~ identifikovat event. organomegalii
- Kožní biopsie:
  - ~ v případě pouze jedné biopsie před léčbou odebrat nejvíce infiltrované floridní ložisko k odečtení histologie
  - ~ imunofenotypizace (imunohistochemický staging) zahrnuje přinejmenším tyto markery:
    - » CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 a B-cell marker CD20
    - » CD30 by měl být posouzen v případě lymfomatoidní papulózy, anaplastického lymfomu nebo velkobuněčné transformace
    - » CCR4 by měl být vyšetřen, jestliže se zvažuje k léčbě použít mogamulizumab, pro zhodnocení klonality zařadit TCR (T cell receptor) gen
- Krevní testy:
  - ~ KO+ diferenciál, jaterní testy, LDH, celková biochemie, některá pracoviště [5] doporučují i  $\beta 2$ -mikroglobulin
  - ~ TCR gen ke zhodnocení klonality v kůži
  - ~ analýza abnormálních lymfocytů – absolutní počet Sézaryho buněk (lymfocyty s cerebriformním jádrem) v periferní krvi a/nebo flowcytometrie (včetně CD4<sup>+</sup>/CD7<sup>+</sup> nebo CD4<sup>+</sup>/CD26<sup>+</sup>)
- Radiologická vyšetření:
  - ~ u pacientů T1N0M0B0-1, jinak zdravých, a u vybraných pacientů T2N0M0B0-1 s omezeným kožním postižením můžeme vyšetření omezit na vyšetření rtg hrudníku a UZ periferních lymfatických uzlin k vyloučení lymfadenopatie
  - ~ u všech pacientů jiných než s pravděpodobným stadiem IA nebo vybraných pacientů s limitovaným T2 onemocněním a absencí lymfadenopatie nebo krevního postižení provést CT hrudníku, břicha a pánve, FDG-PET je doporučován k dalšímu zhodnocení potencionální lymfadenopatie, viscerálního postižení nebo abnormálních výsledků laboratorních vyšetření Kamstrup et al. [14] v práci z roku 2015 (21 pacientů s MF/SS a nízkodávkovou TSEI) využili PET/CT ke zhodnocení rozsahu onemocnění před zahájením TSEI (prescans) a v odstupu tří měsíců po ukončení TSEI (follow-up scans). Ačkoliv pre- a postscans korespondovaly s klinickým vyšetřením kůže, výpovědní hodnota u PET/CT byla nižší, protože ne všechna kožní ložiska zjištěná při klinickém vyšetření byla viditelná (zobrazená) ve skenu (při této zobrazovací metodě)
  - ~ MR může nahradit CT vyšetření, pokud ho nelze provést
- Biopsie lymfatických uzlin:
  - ~ bioptická excise je indikována u lymfatických uzlin  $\geq 1,5$  cm v největším průměru a/nebo tuhých, nepravidelných, fixovaných nebo paketů uzlin

- ~ preferované místo biopsie: největší lymfatická uzlina drénující postiženou kožní oblast, suspektní lymfatické uzliny při FDG-PET, u mnohočetného uzlinového postižení se preferuje biopsie z krčních, axilárních a inguinálních uzlin
- ~ provádí se vyšetření mikroskopické, flowcytometrie a TCR gen
- Vhodná fotodokumentace kůže celého těla před zahájením léčby (Onkologické oddělení [ONO] Nemocnice České Budějovice, a. s. – fotobanka pacientů s MF). Fotodokumentace se provádí i po ukončení léčby k dokumentaci léčebného efektu, event. při mimořádných postradiačních reakcích a při relapsech. Pacient před zahájením léčby podepisuje souhlas s prováděním fotodokumentace.

## 1.4 TNMB KLASIFIKACE

Jako u solidních tumorů je rozsah onemocnění hodnocen podle TNM klasifikace, je tomu tak i u MF, ale klasifikace je rozšířena na TNMB, tj. tumor-node-metastasis-blood. Tato klasifikace byla původně vyvinuta Mycosis Fungoides Cooperative Group and National Cancer Institute a publikována v roce 1979. TNMB systém byl ověřen stálým používáním a stal se základem pro hodnocení rozsahu onemocnění pacientů s MF a Sézaryho syndromem. V roce 2007 byla kritéria TNMB revidována International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) a European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) a revidovaná klasifikace TNMB byla přijata American Joint Committee on Cancer.

### TNMB (tumor, node, metastasis, blood) z roku 1978

T – velikost kožního postižení:

- T1 omezené patch, plaky (méně než 10 % celkového kožního povrchu)
- T2 generalizované patch, plaky (10 % nebo více kožního povrchu)
- T3 tumory – jeden nebo více
- T4 generalizovaná erythrodermie

Pokud jsou na kůži nalezeny charakteristické léze více než pro jednu T skupinu, pak jsou uváděny obojí a nejvyšší T je použito pro základní klasifikaci, např. T4.

N – stav periferních lymfatických uzlin:

- N0 žádné klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny a současně histopatologicky negativní pro kožní T buněčný lymfom
- N1 klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny a současně histopatologicky negativní pro kožní T buněčný lymfom
- N2 žádné klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny, ale současně histopatologicky pozitivní pro kožní T buněčný lymfom

N3 klinicky abnormální periferní lymfatické uzliny a současně histopatologicky pozitivní pro kožní T buněčný lymfom

Počet oblastí s nálezem abnormálních uzlin je zaznamenán (např. ingvinální uzliny vpravo, krční uzliny vlevo).

M – stav vnitřních orgánů, vzdálené projevy nemoci:

M0 žádné postižení

M1 postižení vnitřních orgánů (musí být potvrzeno patologem, postižený orgán musí být specifikován)

B – postižení krve:

B0 méně než 5 % atypických lymfocytů

B1 5 % anebo více atypických lymfocytů

Rozdělení podle stadií:

IA T1N0M0

IB T2N0M0

IIA T1 nebo T2N1M0

IIB T3N0 nebo N1 M0

III T4N0 nebo N1M0

IVA T1–4 N2 nebo N3M0

IVB T1–4 N0–3M1

### TNMB (tumor, node, metastasis, blood) z roku 2007

T – velikost kožního postižení:

T1 skvrny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla, T1a pouze skvrny, T1b plaky ± skvrny

T2 skvrny, papuly nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla, T2a pouze skvrny, T2b plaky ± skvrny

T3 jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)

T4 splývavá erythrodermie na ≥ 80 % povrchu těla

N – stav periferních lymfatických uzlin:

N0 klinicky nejsou přítomny abnormální lymfatické uzliny

N1 lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie podle Dutch systému grade 1

N2 lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, podle Dutch systému grade 2

N3 lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, podle Dutch systému grade 3–4, pozitivní nebo negativní klonalita

Nx klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny



M – stav vnitřních orgánů, vzdálené projevy nemoci:

M0 bez orgánového postižení

M1 postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)

B – postižení krve:

B0 atypické Sézaryho buňky  $\leq 5\%$  cirkulujících lymfocytů

B1 atypické Sézaryho buňky  $> 5\%$  cirkulujících lymfocytů

B2 atypické Sézaryho buňky  $\geq 1000/\mu\text{l}$

*Pozn.: skupina N1, N2, B0 a B1 se dělí na podskupiny:*

a neprokázána klonalita TCR T lymfocytů

b prokázána klonalita TCR T lymfocytů pomocí PCR nebo Southernblot analýzy

### Histologický staging pro lymfatické uzliny – Dutch systém

N1 grade 1: dermatopatická lymfadenopatie

N2 grade 2: časné postižení při MF (přítomna cerebriformní jádra  $> 7,5\ \mu\text{m}$ )

N3 grade 3: částečné setřetí struktury

grade 4: úplné setřetí struktury uzliny maligními buňkami

**T** *skvrna (patch)* je jakákoliv kožní léze bez indurace

*plak (plaque)* je jakákoliv kožní léze s indurací, zvýšením oproti zdravé kůži

*tumor* je jakákoliv solidní nebo nodulární léze  $\geq 1\ \text{cm}$  v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem  $\geq 5\ \text{mm}$  nad niveau

**N** abnormální uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná nebo uzlina větší než 1,5 cm; pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny

**M** musí být biopticky verifikováno, postižení jater a sleziny může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami

**B** Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR (T buněčný receptor). V případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (B0 – 2. stadium), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících:  $\text{CD4/CD8} \geq 10$ ,  $\text{CD4+CD7-} \geq 40\%$  nebo  $\text{CD4+CD26-} \geq 30\%$  [15]

---

## 2 MANAGEMENT LÉČBY MYCOSIS FUNGOIDES

Management léčby je skutečně multidisciplinární. Výběr léčby závisí především na rozsahu onemocnění, ale také na celkovém stavu pacienta, jeho přání a dostupnosti léčby.

Léčba cílená na kůži (skin-directed therapy, SDT) je aplikována u časných stadií MF (IA–IIA). Prognóza je příznivá a SDT je první linií léčby. Kompletní remise (complete remission, CR) je dlouhá, ale kurabilita onemocnění je nejistá.

Systémová léčba je především indikována jako samostatná, event. v kombinaci většinou s TSEI u pokročilejších MF (stadium IIB–IVB), léčba je často refrakterní a prognóza nepříznivá. Proto se také systémová léčba používá jako léčba adjuvantní k udržení dobrého efektu základní léčby (např. po TSEI) anebo v kombinaci zejména u relapsů MF.

Revidované guidelines International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) a Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) shrnují léčebné optimum pro MF/SS do **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines v r. 2010** [15]:

- Zhodnocení pacienta, stanovení TNMB a prognózy:
  - ~ vyžaduje multidisciplinární tým odborníků v oboru dermatologie, onkologie, radiační onkologie a patologie se zaměřením na dermatopatologii
  - ~ stanovení TNMB
  - ~ posouzení prognózy: příznivá je u limitovaného onemocnění MF (riziko pro progresi onemocnění v 5 letech u T1 – 10 %, u T2 – 22 %, u T3 – 48 % a T4 – 56 %), Sézaryho syndrom (SS) je spojen se špatnou prognózouJiné prognostické faktory zahrnují věk v době diagnózy, elevaci laktát dehydrogenázy a beta-2-mikroglobulinu, velkobuněčnou transformaci a folikulotropismus.
- Hodnotí se SDT, systémová léčba, jejich spektrum a výsledky.

- SDT:
  - ~ topické kortikosteroidy jsou nejběžnější léčbou u časné MF s celkovou odpovědí 80–90 % a slouží jako doplněk jiné topické nebo systémové léčby u všech stadií
  - ~ topický NH<sub>2</sub> a fototerapie mají podobný efekt u časné MF s kompletní odpovědí nad 70 % a s podpůrnou (udržovací) léčbou vedou k prodloužení kompletní remise
  - ~ TSEI se standardní dávkou (30–36 Gy/8–10 týdnů) je úspěšná léčba u refrakterní či relabující MF s plaky či tumory. Indukuje kompletní odpověď v 75 % a 45 % u T2 a T3. Trvání odpovědi je limitováno na medián 29 a 9 měsíců u T2 a T3. Má signifikantní kožní toxicitu. Lokální ozáření low-dose (7–8 Gy v 1–2 frakcích) s kompletní odpovědí v 95 %, může být použito u vybraných lézí MF
- Systémová léčba:
  - ~ bexaroten je často používán po SDT terapii nebo v případech pokročilého onemocnění a zde je celková odpověď 45–55 %, medián trvání odpovědi je 7–9 měsíců
  - ~ interferon alfa s celkovou odpovědí ve všech stadiích ve 29–80 %, její trvání je v závislosti na rozsahu onemocnění a dávce
  - ~ low-dose methotrexát (MTX) s mediánem dávky 25 mg/týden má celkovou odpověď u T2 58 % a erythrodermie 33 %
- Uvádí souhrn léčby pro pacienty s MF a SS podle rozsahu onemocnění.
- Poslední kapitola je věnována všeobecné péči o pacienta: klíčové body jsou kvalita života a přizpůsobení léčby vzhledem k toxicitě u starých nebo komorbidních pacientů.

V managementu MF/SS je možné si vybrat v poměrně široké nabídce různých druhů léčby a záleží především na rozsahu onemocnění, na možnostech pracoviště.

### Terapie cílená na kůži

- **Topické kortikosteroidy III. a IV. třídy** s okluzní folií jsou nejběžnější léčbou u časných MF (CRR u T1 63 %, u T2 25 %); slouží také jako přírůstek k jiné topické nebo systémové léčbě u všech stadií; dlouhodobé užívání vede k vedlejším účinkům na kůži (kožní atrofie, hypopigmentace, strie, potenciální systémová absorpce).
- **Topický nitrogen mustard** (mechlorethaminhydrochlorid, NH<sub>2</sub>) a fototerapie (**ultraviolet B** 311–312 nm nebo 290–320 nm) mají podobnou úspěšnost u časných stadií MF. NH<sub>2</sub> indukuje CRR ve 30–60 %, relaps nastane spolehlivě, DFS (disease-free survival) je pouze 12 % ve 3 letech [33].
- **Topické retinoidy** indukují buněčnou diferenciaci, proliferaci a apoptózu a také DNA fragmentaci T buněk. **Bexaroten-1% gel** se používá topicky u časných relabujících stadií MF s výsledky ORR (overall response rate)

44–63 % a CRR (complete response rate) 8–21 %, medián trvání odpovědi 28–504 dní [34].

- **Toll-like receptor (TLR) agonisté – imiquimod** – uplatňují svůj antitumorózní efekt cestou stimulace vrozeného imunitního systému produkcí cytokinů včetně interferonu a IL-12. Zatím jeho role v topické formě je limitovaná a očekávají se nové výsledky [34].
- Fototerapie využívá ultrafialového spektra především z **UVB** oblasti, a to u časných kožních lymfomů. UVA1 proniká hlouběji do kůže než UVB a UVA2. Tyto paprsky modulují biologické a imunologické aktivity různých epidermálních a dermálních buněk (např. indukují apoptózu T buněk, redukují svědění inhibicí uvolňování histaminu např. mastocyty). UVA s psoralenem (fotochemoterapie) – **PUVA** (8-methoxypsoralen p.o. a UVA 320–400 nm) využívá fotosenzibilizujících účinků psoralenů (CR až 71,4 % u časných stadií). U T3 a T4 je menší efekt, proto je zvažována udržovací systémová terapie. Nejčastější vedlejší účinky na kůži jsou erytém, fotodermatitida, pruritus atd., dále je riziko kožní kancerogeneze. PUVA dosahuje CR kolem 50–60 % ve správně indikovaných případech. PUVA+ interferon mohou mít větší efekt. Variantou PUVA je **fotoféza**, tj. extrakorporální fotochemoterapie. Buňky MF jsou z periferní krve separovány, po přidání psoralenu zářeny mimo tělo a potom vráceny zpět do oběhu. Tato metoda je indikována u Sézaryho syndromu a u T buněčných lymfomů se Sézaryho buňkami v periferní krvi. Kompletní odpověď je v 15–25 %, rozsah odpovědi je 60–90 % [35].
- **TSEI** se standardní dávkou 30–36 Gy za 8–10 týdnů je efektivní léčba u refrakterní nebo relabující MF (plaky nebo tumory), léčba je spojena s kožní toxicitou. CR u T2 – 75 %, u T3 – 47 %, trvání odpovědi je limitováno – medián 29 a 9 měsíců u T2 a T3.

Duvic M [33] udává, že TSEI nabízí i možnost kurability zejména u pacientů s T2. CRR 84 % a OS (overall survival) v 10 letech 46 %.

Hoppe R [36] a Lindahl L [37] preferují TSEI jako iniciální léčbu u pacientů se silnějšími plaky, protože elektronové záření je v hloubce plaků úspěšnější než topická léčba a fototerapie.

Celková klinická odpověď po TSEI je téměř 100 % a kompletní odpověď je pro limitované plaky 98 % a pro tumorózní stadium 40 %.

Horwitz SM et al. [38] považuje TSEI za nejintenzivnější SDT, která by se měla použít u generalizovaného onemocnění na kůži nebo s obtěžujícími symptomy. Udává ale také, že i když spolehlivost navozené klinické odpovědi je větší u TSEI, žádná data neukazují spojení se zlepšením PFS (progression-free survival) a OS.

**Low-dose TSEI** 10 Gy, CR a trvání odpovědi závisí na výšce dávky (5–10 Gy 16 %, 10–20 Gy 35 %, 20–30 Gy 34 %, > 30 Gy 62 %), má minimální vedlejší účinky. Může být použita u vybraných pacientů.

Kinoshita-Ise M et al. [39] informují o výhodné kombinaci low-dose TSEI (stanfordská technika) a současnému ozařování oblasti temene (poddávkovaná

oblast v TSEI) u pacientky s mnohočetnými tumory v oblasti hlavy a následném lokálním ozáření reziduálních tumorů.

- **Lokální radioterapie** je vysoce efektivní pro lokalizovanou MF T1a. Pro lokalizované tumory či ulcerované, krvácející nebo bolestivé léze lze jednorázově nebo ve 2 frakcích podat celkem 7–8 Gy s CR > 90 %. Dávkování se liší v různých pracích, frakcionovaná dávka je doporučena pro solitární lézi 20–24 Gy, pro efektivní paliaci (izolované plaky a tumory) 2× 4 Gy [2, 15].

### Systémová terapie

- **Systémové retinoidy – bexaroten** – syntetický retinoid, strukturálně podobný vitamínu A. Retinoidy jsou imunomodulující látky. Bexaroten je více účinný v počátcích onemocnění, často je používán u refrakterního onemocnění všech stadií nebo u pokročilých kožních lymfomů. OR (overall response) je 44–67 % s různou délkou trvání (1–25 měsíců), vedlejší účinky jsou především na lipidový metabolismus a štítnou žlázu.
- **Antifoláty (antagonisté kyseliny listové)** – inhibují dihydrofolát reduktázu, enzym, který je zásadní pro mitózu a syntézu DNA, a tím je zablokován buněčný cyklus. Methotrexát (MTX) low-dose (5–25 mg/týden) p.o. u T2 MF, medián dávky 25 mg/týden má ORR 35 % a medián trvání odpovědi je 15 měsíců. Toxicita: mukozitida, gastrointestinální potíže, suprese kostní dřeně, hepatální toxicita [34].
- **Interferony (INF)** – imunomodulans – mají i antiproliferační a proapoptický buněčný efekt [34], jsou často používány v 1. linii monoterapie u pokročilé MF a také jsou používány v nízkých dávkách v kombinaci s topickou léčbou. Interferon alfa vykazuje úspěšnost ve všech stadiích, ORR 29–80 % a CRR 4–41 %, úspěšnější je u časných stadií MF. Jako podpůrná léčba by měl pokračovat ≥ 3 měsíce. V případě, že není recidiva onemocnění, postupně zkracovat podávání na 6–12 měsíců [15]. Nejčastější vedlejší účinek je flu-like syndrom, elevace transamináz, leukopenie, trombocytopenie, může se vyskytnout mentální deprese, srdeční arytmie, dysfunkce štítné žlázy [2]. Zejména u starších lidí se může objevit nechutenství s úbytkem váhy, někdy průjmy.

### Cílená biologická léčba

- **HDAC inhibitory – vorinostat** nebo **romidepsin** – jsou inhibitory histonacetylázy, tj. enzymu, který odstraňuje acetylovou skupinu z proteinů (histonů). Inhibice enzymu je spojena se změnami v patogenezi nádorů [34]. Vykazují efekt v monoterapii u MF s postižením kůže, uzlin nebo SS, OR 24–36 %.
- Alemtuzumab** je humanizovaná rekombinantní IgG1 monoklonální protilátka proti molekule CD52, která je na povrchu T a B vyzrálých lymfocytů [34] (target therapy) u erythrodermie MF/SS s ORR 84 % a CRR 47 %.
- Do stejné skupiny látek patří i **brentuximab vedotin** – protilátka proti CD30, většinou se vyskytuje u MF s velkobuněčnou transformací. U MF s expresí CD30 byla nalezena odpověď v 70 %. Hlavní nežádoucí účinky: periferní neuropatie, neutropenie, únava, nauzea, alopecie [2].

**Denileukin diftitox** (toxin difterie) se může podat u recidivujících nebo perzistentních CTCL, u kterých je  $\geq 20\%$  exprese CD25, odpověď na léčbu podle aplikované dávky OR 24,2–49 %, medián trvání 7 měsíců.

- **Chemoterapie (CHT)** je obecně rezervována pro refrakterní nebo rychle progredující pokročilé onemocnění MF – gemcitabin, pegylovaný doxorubicin v monoterapii nebo kombinovaná chemoterapie: cyklofosfamid (CFA), doxorubicin, vinkristin (VCR), prednison. Nízkodávkovaný methotrexát u refrakterního onemocnění má OR 33–59 %, ve vyšších dávkách až 82 %, toxicita je především gastrointestinální a hematologická.

Efekt chemoterapie u extrakutánní MF (ECMF) hodnotil Merlo CJ et al. [40] v r. 1987. Ze 40 pacientů mělo 31 pouze uzlinové postižení a 9 histologicky verifikované viscerální postižení. Medián přežití pro celou skupinu byl 14,5 měsíce, z toho 28 % s CR mělo medián přežití 21 měsíců a ostatní (72 %) bez CR 8 měsíců. Nejefektivnější kombinace byly CVP (CFA, VCR, prednison) a COP-Bleo (CFA, VCR, prednison, bleomycin), zvláště tam, kde ložiska na kůži byla schopna dosáhnout CR po SDT, speciálně po TSEI.

- **Allogenní transplantace kmenových buněk** je rezervována pro pokročilé a refrakterní onemocnění MF s graft-versus tumor efektem, může mít i kurativní potenciál u MF [41].
- **Extrakorporální fotoféza (ECP)**: buňky jsou po separaci a přidání psoralenu ozařovány mimo tělo a potom navráceny zpět do oběhu. ECP je primárně efektivní u erythrodermie CTCL, SS nebo u T buněčných lymfomů se Sézaryho buňkami v periferní krvi. Kompletní odpověď je v 15–25 %, rozsah odpovědi je 60–90 % [35].

Gao C et al. [42] v r. 2019 hodnotí efekt ECP v souboru 65 pacientů s SS s předlěčením. Pacienti předlěčení 1–3 liniemi měli delší medián TTNT (time to next treatment) na rozdíl od pacientů s více než třemi předlěčebnými liniemi: 12 měsíců vs. 7 měsíců ( $p = 0,07$ ). Poukazují na výhodu časného podání ECP.

### Kombinace TSEI a jiné léčby

- U pokročilého onemocnění je možné použít **kombinací** TSEI a TBI (total body irradiation) [43] nebo HBI (hemi body irradiation) nebo s regionálním ozářením lymfatických uzlin [44]. S výhodou se používá kombinace TSEI s následnou aplikací interferonu alfa, bexaroten v kombinaci s fototerapií, s interferonem alfa a radioterapií [45, 46].

Záření má cytotoxický efekt způsobený poškozením DNA, zatímco retinoidy moduluji buněčné funkce, modifikují imunitu a alterují expresi genů. Kombinace záření a jiné léčebné metody může mít synergický nebo aditivní léčebný efekt. Samozřejmě kombinace léčby může zvýšit toxicitu.

- Braveman IM et al. [47] z Yaleovy univerzity již v r. 1987 hodnotí přínos chemoterapie (doxorubicin a CFA) následně po TSEI (36 Gy) u MF. U stadia I a II hodnotil tuto léčbu ( $n = 50$ ) a srovnával se skupinou ( $n = 24$ ), kde pacienti

měli pouze TSEI. Kompletní remise po TSEI byla v 95 %. Signifikantní rozdíl ( $p = 0,008$ ) byl u obou skupin ve prospěch kombinované léčby při hodnocení přetrvávání kompletní klinické remise. Ze skupiny 50 pacientů 22 zůstávalo s kompletní odpovědí 2–75 měsíců a ve skupině pouze s TSEI u 15 pacientů z 24 kompletní remise přetrvávala 4–46 měsíců. Žádný statistický rozdíl nebyl nalezen při hodnocení stejné léčby u stadia III a IV.

- Jones G et al. [46] v r. 1992 srovnávají soubor pacientů ( $n = 23$ ) s MF/SS s kombinovanou konkomitantní léčbou TSEI 35 Gy a etretinate p.o. (Tegison®) 1 mg/kg/den se souborem ( $n = 18$ ), kde pacienti obdrželi pouze TSEI 35 Gy. Protože vitamin A je základním kofaktorem ve fyziologické diferenciaci a zrání epitelálních tkání hodnotil především časné postradiační reakce. Etretinate nezvyšoval intenzitu kožní reakce, ale prodlužoval ji asi o dva týdny. Relaps-free survival u pacientů s kompletní odpovědí byl podobný jako v kontrolním souboru.
- Chinn DM et al. [48] ze Stanfordovy univerzity v r. 1999 publikují práci o TSEI s nebo bez adjuvantní topické aplikace nitrogen mustard (NH2) nebo nitrogen mustard v samostatné aplikaci u pacientů s MF T2 a T3. U pacientů s TSEI ± NH2 ( $n = 55$ ) byla kompletní remise signifikantně vyšší než u pacientů pouze s NH2 ( $n = 54$ ): 76 % vs. 39 %,  $p = 0,03$ , pro T2 a 44 % vs. 8 %,  $p < 0,05$ , pro T3. Při srovnání obou skupin, T2 s TSEI + NH2 bylo spojeno s delším obdobím bez relapsu ( $p = 0,068$ ), ale přežití bylo bez signifikantního rozdílu.
- Ne všichni souhlasí s názorem výhodné kombinace TSEI a interferonu alfa. Roberge D et al. [49] (McGillova univerzita, Montreal 2006) posuzovali TSEI u 50 pacientů s MF se současným podáním interferonu a bez něj. U 31 pacientů pouze TSEI a u 19 TSEI konkomitantně s INF 3× týdně 6 MIU s.c. a adjuvantně dále ještě 12 měsíců. Současné podání je možné s akceptovatelnou toxicitou, ale nepřineslo zvýšení počtu CR ani zlepšení DFS nebo OS.
- Slibnou se ukazuje studie Stanfordovy univerzity hodnotící *in situ* vakcinaci proti MF intratumorózní injekcí TLR9 (Toll-like receptor) agonistů v kombinaci s ozářením (Kim JH et al., 2012 [50]). Jde o aplikaci živého zeslabeného spalničkového viru, který indukuje odpověď u CTCL a zvyšuje titr protilátek proti spalničkám. Klinická odpověď byla hodnocena i ve vzdálených neléčených místech (5 z 15 pacientů) jako měřítko systémové antitumorózní aktivity. TLR agonisté reprezentují nový přístup ke stimulaci antitumorózní imunitní odpovědi aktivací a přemostění k vrozené a adaptivní imunitě.
- Systémové nebo cílové látky lze podávat buď v kombinaci, nebo sekvenčně. Např. vorinostat a romidepsin (inhibitory histondeacetylázy) vykazují nízkou odpověď na léčbu (29,7–34 %). Ve spojení s radioterapií mohou mít radiosenzibilizační efekt (modulace jednoduchých a dvojitých zlomů DNA opravovaných proteinů).  
Ve studiích fáze 1/2 u MF/SS zanolimumab (monoklonální protilátka anti-CD4<sup>+</sup>), mogamulizumab (monoklonální protilátka cílená na chemokinový

receptor 4) a brentuximab (monoklonální protilátka anti-CD<sup>30+</sup>) ukázaly odpověď na léčbu samostatně ve 36,8 % vs. 32 % u low-dose TSEI a v 50 % (samostatně) vs. 56 % u konvenčního dávkování záření TSEI. Dávka záření zde hraje velkou roli (Chowdhary M et al., 2016 [16]).

- V ČR se k adjuvantní léčbě, zejména u pokročilejšího onemocnění MF, často používá interferon alfa, bexaroten a nízkodávkovaný methotrexát (MTX).

Ne všichni specialisté, kteří se zabývají léčbou MF, se zcela shodnou v indikacích některé léčby, u daného stadia MF. Zdá se, že specializace autorů ovlivňuje léčebná doporučení.

V r. 2008 je publikováno doporučení ESMO pro diagnózu, léčbu a sledování primárních kožních lymfomů (Dummer R., Dreyling M. [51]). U autorů-dermatologů TSEI technika není zařazena u žádného ze stadií MF v primární léčbě, ale až ve 2. linii, a to ve stadiu IIB, III a IVA. V uváděném seznamu literatury není žádný článek radiačních onkologů.

V r. 2017 vydává Trautinger F. [2] článek o konsenzu EORTC v doporučení léčby pro MF/SS, jako update v r. 2017. Jde o dvacet autorů-dermatologů z deseti evropských zemí. Doporučují např. v 1. linii léčby u stadia IA, IB a IIA použít různé SDT (topicky kortikoidy, UVB, PUVA, mechlorethamin) a pouze lokální radioterapii (RT), jako jednu z možností léčby pro lokalizované MF. TSEI technika je doporučena až ve 2. linii léčby, kde je možná i systémová léčba (interferon alfa, retinoidy, low-dose MTX). 2. linie léčby je zde rezervována pro pacienty, kteří neodpovídají (anebo jen minimálně) na 1. linii léčby nebo mají pro tuto léčbu kontraindikace. U stadia IA, vzhledem k nízkému procentu progresu (10 % během 10 let), je možné „watch and wait“. U stadia IIB, IIIA, IIIB, IVA a IVB doporučují TSEI v 1. linii léčby, zde je také možnost systémové léčby. ECP, INF- $\alpha$ , PUVA, UVB, retinoidy, lokálně kortikoidy, low-dose MTX mohou být také použity po dosažení remise u MF či SS k jejímu udržení.

U SS není TSEI v doporučení ani pro 1. linii (ECP, PUVA, CHT, retinoidy, INF- $\alpha$ , low-dose MTX), ani ve 2. linii, kde kromě jiných kombinací CHT je doporučen alemtuzumab a/nebo allogenní transplantace kmenových buněk.

Naopak např. Jones G. W. et al. [30] v r. 2002 umožňují použití TSEI v primární léčbě již od stadia IA (s patch nebo plaky  $\leq 10\%$  BSA) a od stadia IIB s paliativním záměrem. V jiné práci Jones G. et al. [52] v r. 1992 poukazuje na to, že pacienti, kteří mají TSEI pro relaps po předchozí léčbě, mají horší odpověď na léčbu, a i prognózu ve srovnání s pacienty nově diagnostikovanými.

Už v r. 1999 Kim Y. H. a Hoppe R. T. [53] ve stanfordské studii poukazují na indikaci TSEI u MF T1, T2 ve srovnání s jinou topickou léčbou. Pacienti s četnými patch a plaky (T2) při použití topického HN2 dosáhli CR v 50–70 %, u pacientů léčených PUVA byla CR 50–80 % a u TSEI 80–90 %. U pacientů s T3 (tumory) je největší pravděpodobnost odpovědi po TSEI. CR je 44–74 %. Autoři udávají, že vzhledem k vysokému riziku relapsu adjuvantní léčba (HN2, PUVA,



interferon alfa), po odstranění kožního nálezu TSEI, může zlepšit přežití, ale zatím, jak uvádějí, byla tato role nejistá.

Talpur R et al. [5] v r. 2012 udávají jejich obecný léčebný přístup z 80. let: identifikace a léčba infekce, vyvarovat se imunosupresivní léčby tak dlouho, jak je to možné, a léčit pacienty konzervativně, pokud půjde udržet kompletní trvání remise.

Jawed S et al. [15] v r. 2014 publikují rozsáhlou práci o léčbě MF/SS. TSEI doporučují rezervovat pro rychle progredující, refraktorní/relabující onemocnění nebo rozsáhlé plaky (T2) nebo tumory (T3).

Specht L et al. [19] v r. 2015 považují léčbu zářením u MF za vysoce efektivní léčbu, u solitární léze MF s kurativním účinkem lokálního ozáření a TSEI pro ostatní stadia s efektivní paliací, kdy pacienti s časnými stadii mohou dosáhnout dlouhodobých DFS.

### Souhrn léčby doporučený u MF/SS

- *Časná stadia MF (IA-IIA):*
  - ~ SDT: kortikoidy, fototerapie, NH2, bexaroten, lokální RT a TSEI
- *Refraktorní časná stadia MF (IA-IIA):*
  - ~ kombinovaná léčba: PUVA nebo UVB a INF- $\alpha$  (low-dose) nebo s bexarotem (low-dose).
- *Pokročilá stadia MF/SS (IIB-IVB):*
  - ~ SDT: TSEI
  - ~ imunomodulátory: INF- $\alpha$  a INF- $\gamma$ , retinoid//rexinoid – bexaroten, ECP
  - ~ biologická/cílová terapie: alemtuzumab, romidepsin, vorinostat
  - ~ antifoláty – methotrexát, pralatrexát
  - ~ kombinovaná léčba: INF- $\alpha$  a fototerapie, INF- $\alpha$  a retinoidy/rexinoidy, retinoidy a fototerapie, ECP a INF- $\alpha$ , ECP a retinoidy/rexinoidy
  - ~ systémová CHT: single-pegylovaný doxorubicin, purinová/pyrimidinová analoga – gemcitabin, kombinace – CHOP a CHOP-like
  - ~ transplantace kmenových buněk: autologní, allogenní, nonmyeloablativní allogenní
  - ~ investigativní léčba (ve výzkumu): Lenalidomide<sup>®</sup>, Bortezomib<sup>®</sup>, CCR4 protilátky, TLR agonisté
  - ~ interleukiny, anti-PD-1 agens, protein kinase C inhibitory, phosphoinositide 3-kinase inhibitory – brentuximab vedotin

Duffy R et al. [54] v r. 2019 popisují speciální kožní oblasti, které většinou špatně reagují na doporučenou léčbu podle guidelines. Na léze v oblasti obličej je lépe použít lokálně kortikoidy nízké třídy. Systémová léčba nebo záření se mohou zvážit v případech, kdy léčba kortikoidy s nízkým potenciálem je neúspěšná. Léze v intertriginózních oblastech (axily, submammární oblasti, kubitální a popliteální jamky, ingviny a intergluteální oblast) jsou obtížně léčitelné pro časté mokrání a sekundární infekci mykotickou či bakteriální. Léčba antimykotiky

a/nebo antibiotiky odstraní mokrání a usnadní léčbu UVB nebo ozářením. Léze tzv. plavkové MF (hýždě, ingviny, horní stehna) často neodpovídají na první linii léčby a často jsou obtížně léčitelné, důvody nejsou zatím ozřejměny. Autoři doporučují do této oblasti na patch/plaky kortikoidy 1. třídy.

Pacienti s erythrodermií (postižení > 80 % povrchu těla) trpí urputným svěděním, šupinatěním kůže a často mají potíže s regulací teploty. Častá je bakteriální infekce, likvidace infekce pomocí antibiotik a speciálních „odbarvujících koupelí“ (bělicí koupel, tj. SAVO® ředěn na 0,004 %). Léčba TSEI konvenční dávkou je častější než low-dose TSEI.

Léčebné postupy u MF v ČR stanovené Czech Lymphoma Study Group a Kooperativní lymfomovou skupinou [3] v r. 2020 doporučují u časných stadií (IA, IB a IIA) v 1. linii léčby buď sledování, nebo léčbu cílenou na kůži: topické kortikosteroidy, UVB/PUVA, lokální radioterapii, topickou chemoterapii (carmustin) a imiquimod. Ve 2. linii léčby je doporučena systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: interferon alfa, retinoidy (bexaroten, acitrecin), TSEI nebo lokální ozáření, dále low-dose MTX, brentuximab vedotin, mogamulizumab.

U pokročilých stadií doporučují v 1. linii léčby systémovou léčbu modifikátory imunitní odpovědi – interferon alfa, TSEI nebo lokální ozáření, low-dose MTX, monochemoterapii (gemcitabin, chlorambucil) nebo ECP. Ve 2. linii léčby doporučují: systémovou imunomodulační léčbu (bexaroten), monochemoterapii (gemcitabin, chlorambucil, lipozomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný MTX), dále brentuximab vedotin, mogamulizumab, alemtuzumab, alogenní transplantaci kostní dřeně, polychemoterapii (CHOP, CHOP-like).

Většina autorů se shoduje v tom, že léčba vyžaduje multidisciplinární přístup a měla by být centralizovaná a personalizovaná.

## Obecná péče

- Kvalita života (QoL – quality of life) je významný faktor pro pacienty s MF. Zlepšení a/nebo udržení QoL spočívá v:
  - ~ léčbě MF (SDT nebo systémová léčba)
  - ~ podpůrné léčbě:
    - » odstraňování nepříjemných symptomů nemoci (odstraňovat pruritus – antihistaminika, gabapentin, aprepitant, mirtazapin, suchost kůže – emoliencia na suchou a šupící se kůži, triamcinolon 1% ointment 1–2×/den speciálně u SS)
    - » odstraňování nežádoucích účinků léčby
    - » neměně důležité je dbát na prevenci nebo léčbu kožní infekce, neboť pacienti s pokročilým onemocněním MF jsou ve zvýšeném riziku sepse (koupele, které minimalizují kolonizaci *Staphylococcus aureus*, antibiotika)
- Léčbu přizpůsobit věku pacienta, jeho komorbiditám a toxicitě léčby [15].

---

# REJSTŘÍK

## A

AAPM 68  
adjuvantní léčba 112  
Alibert-Bazin typ 41  
allogenní transplantace kmenových buněk 53  
antifoláty 52

## B

Betatron® 71  
bolest 43  
boost treatment 97  
BSA (body surface area) 25

## C

cause specific survival (CSS) 182  
cílená biologická léčba 52, 56  
cílový objem 81  
complete response 182  
COVID-19 111  
CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) 16  
cytokiny 47  
cytotoxické lymfomy 29

## D

dětský věk a MF 43  
diagnóza MF 19  
disease progression 183  
disease-specific survival (DSS) 182  
distribuce hloubkové dávky 82  
dosycování poddávkových oblastí 77  
dozimetrická měření 74  
dozimetrie 73, 74, 90  
– termoluminiscenční 92  
duration of response (DR) 183  
Dutch systém 23

## E

efektivita záření u MF 176  
enterotoxin (Staphylococcus aureus) 48  
EORTC 25, 60, 71, 102, 113  
epidemiologie MF 17  
etiologie MF 17  
extrakorporální fototerapie (ECP) 53, 113

## F

fenotyp CD4 47  
folikulotropismus 25, 41, 49, 156  
follow up 158  
fotodokumentace kůže celého těla 21  
fototerapie 51  
fototerapie 50  
Freeman C. R. 69, 73

## G

generalizovaná erythrodermie 30, 83  
granulomatózní syndrom volné kůže 41

## H

HDAC inhibitory 52  
helikální tomoterapie 90, 128  
historie popisu MF 16  
homogenita dávky 82  
hypopigmentované léze MF 43

## Ch

chemokiny 48  
chemoterapie 53

## I

IAEA The International Atomic Energy Agency 70  
imunoregulační index (IRI) 48

incidence MF 17

infekce *Staphylococcus aureus* 48, 126, 141

inhibitory checkpoint imunity 113

interferony 52

interleukiny 56

International Lymphoma Radiation Oncology Group 60, 71, 97

## K

Kaposiho sarkom 62

klasifikace kožních lymfomů 26

klinické formy MF 25

klonální T buňky MF 16

konvenční dávky TSEI 105

kožní lymfom z T buněk (CTCL) 47

krvácení 43

kvalita záření 61

kvalita života (QoL) 57, 132

## L

léčba

– adjuvantní 49, 112, 114, 175, 183

– konsolidační 183

– kurativní 56, 61

– paliativní 56, 61

– podpůrná 50, 184

– skin-directed terapie (SDT) 49, 56

– systémová 49

– udržovací 183

lineární urychlovač firmy Varian® 72, 81, 88

lokální radioterapie 52, 61, 64, 144

## M

maligní inflamace 47

methotrexát (MTX) low-dose 50, 52

mSWAT 25

## N

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines 49

NCCN 71, 102

nespecifické projevy MF 36

nitrogen mustard 50

## O

overall survival (OS) 182

## P

pagetoidní retikulóza 41

parcial response 182

patch MF 27

patch treatment 77, 92, 94

patogeneze MF 17

Pautrierovy mikroabscesy 16

péče o kůži 140

– antibiotika 141

– lokální 142

– vlhké hojení 143

– whirlpool terapie – koupelový Duvic systém 141

plaky MF 27

plavková MF 27, 57

poloha à la vache 78, 81

poloha frog position 81, 95

postavení baletky 85

postavení harlekýna 85

postradiační reakce 120

– alopecie 117, 124, 126

– bazaliom 120

– časné 80, 116

– dermatitis bullosa 117, 124, 126

– dermatitis erythematosa 117, 121, 124, 126

– dermatitis sicca 117

– dlaždicobuněčný karcinom 120

– fibroskleróza 118, 120

– fibróza 120, 121, 124

– kožní infekční komplikace 121

– onycholýza 117, 124, 126

– pozdní 80, 117

– radiačně indukovaná milia 117

– teleangiektázie 117

– ulcerace 120

– velmi pozdní 81, 120

pracoviště

– Hamilton 68, 70

– MOÚ Brno 71, 88

– Stanford 68, 70

prognostické faktory 129

progression free survival (PFS) 183

progressive disease (PD) 182  
 pruritus 43  
 PUVA 51, 56, 112

## Q

QoL - quality of life 57, 80, 156

## R

radiobiologie 58  
 radiosenzitivita 58, 104, 115  
 radioterapie 59  
 recidiva MF 132, 184  
 refrakterní onemocnění MF 132  
 relaps free survival (RFS) 183  
 relative survival (RS) 182  
 response 182  
 response rate 183  
 retreatment TSEI 66, 134  
 – indikace 136  
 – výsledky 137  
 rizikové faktory 129  
 rtg záření 65, 66  
 RTOG/EORTC 120

## S

SDT (skin directed therapy) 45, 50  
 sekrece 43  
 septický stav 43, 126, 141  
 Sézaryho syndrom 16, 19, 25, 42, 83  
 stable disease 182  
 standardní dávky 102  
 Staphylococcus aureus 48, 141  
 stínění částí těla 75  
 stínění při TSEI 77, 100  
 symptomy MF/SS 43  
 systémové retinoidy 52  
 systém stínění 74, 75, 76, 100

## T

technika ONO Nemocnice České  
 Budějovice, a. s. 74  
 terapeutický poměr 58  
 Th1 (T helper 1) 47

Th2 (T helper 2) 47  
 time to relaps (TTR) 183  
 time to treatment failure (TTF) 183  
 TLD 74, 90, 91, 92  
 T lymfocyty u MF 19  
 TNMB klasifikace 21  
 točna 74  
 toll-like receptor (TLR) agonisté 51  
 topické kortikosteroidy 50  
 topické retinoidy 50  
 toxicita léčby 115  
 toxicita TSEI 120  
 toxicita záření 115  
 TSEI 59  
 – cílový objem 81  
 – dávka a čas 102  
 – dynamická technika 70, 85  
 – historie 68  
 – indikace 60  
 – jak zlepšit výsledky 175  
 – konvenční dávky 105  
 – low-dose 50, 51, 105, 111, 122  
 – ozařovací pole 84  
 – ozařovací poloha 85  
 – ozařovací techniky 85  
 – rotační technika 69, 70, 88, 157  
 – soubor ONO Nemocnice ČB 157  
 – standardní dávky 51, 110  
 – stanfordská technika 68, 85, 91  
 – statická technika 70, 87, 157  
 – stínění 100  
 – translační technika 69, 70, 85  
 – výsledky 145  
 – vzdálenost zdroje od kůže 84  
 – zdroj a druh záření 81  
 TTNT (time to next treatment) 53  
 tumory MF 29  
 týdenní timing 80, 95, 104, 125

## V

velkobuněčná transformace MF 30, 49

## W

WHO-EORTC klasifikace 26, 41