

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Αναδρομική κλινική και επιδημιολογική μελέτη δερματικών λεμφωμάτων

ΣΚΟΠΟΣ Τα δερματικά λεμφώματα συνιστούν μια ετερογενή ομάδα λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών, συνήθως χαμηλής κακοήθειας, που απαντούν στο δέρμα και εμφανίζουν μια μεγάλη ποικιλία κλινικών μορφών. Ανάλογα με την προέλευσή τους από T- ή B-λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε T- και B-λεμφώματα, αντίστοιχα. Ο πιο κοινός τύπος δερματικών T-λεμφωμάτων είναι η σπογγοειδής μυκητίαση, ενώ υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί κλινικοί υπότυποι, αλλά και προστάδια αυτής. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Σε αυτό το άρθρο παρουσιάζεται μια αναδρομική, επιδημιολογική μελέτη 53 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη Β' Κλινική του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός» κατά τα έτη 1993–2006. Οι 49 (92,45%) ασθενείς έπασχαν από δερματικό T-λέμφωμα και οι 4 (7,55%) από δερματικό B-λέμφωμα. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η μελέτη παρουσιάζει τα δημογραφικά, κλινικά, ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τις θεραπευτικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν και την πορεία της νόσου κατά το διάστημα παρακολούθησης των 14 ετών. Αναλύονται στατιστικά τα αποτελέσματα, αξιολογούνται, συγκρίνονται και συζητούνται.

Τα δερματικά λεμφώματα διακρίνονται σε T-κυτταρικής προέλευσης (cutaneous T-cell lymphomas, CTCL) και B-κυτταρικής προέλευσης (cutaneous B-cell lymphomas, CBCL).¹ Τα CTCL καταλαμβάνουν ποσοστό 65% των δερματικών λεμφωμάτων, τα CBCL ποσοστό 25%, ενώ το 10% περιλαμβάνει σπάνιους υπότυπους της νόσου, σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη των Whittaker et al.²

Ο πλέον κοινός τύπος των κατά το πλείστον χαμηλής κακοήθειας δερματικών T-λεμφωμάτων είναι η σπογγοειδής μυκητίαση (mycosis fungoides, MF). Η MF εισβάλλει συνήθως με επίπεδες ερυθηματολεπιδώδεις κηλίδες ή πλάκες, που τυπικά εντοπίζονται στις ηλιοπροστατευμένες περιοχές του σώματος, με ή χωρίς κνησμό, με αποτέλεσμα πολλές φορές να είναι δύσκολη έως αδύνατη η κλινική διαφορική διάγνωση από το έκζεμα, τη μυκητίαση, την ψωρίαση κατά πλάκας και άλλες δερματικές παθήσεις. Η νόσος εξελίσσεται αργά στα στάδια των πλακών, οζιδίων, όγκων ή σε γενικευμένη ερυθροδερμία.³

Η ιστολογική και η ανοσοϊστοχημική μελέτη δειγμάτων δέρματος ασθενών με δερματικά λεμφώματα συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση και την ταξινόμηση

των λεμφοϋπερπλαστικών αυτών εξεργασιών, καθώς και στη διαφορική διάγνωσή τους από άλλες φλεγμονώδεις δερματοπάθειες. Σύμφωνα όμως με πρόσφατες μελέτες, αμφισβητείται το κατά πόσον ο ανοσοφαινότυπος των T-κυττάρων αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο των λεμφικών διηθήσεων.⁴ Οι ερευνητές Hudson και Smoller υποστηρίζουν ότι η θετική αναλογία CD4:CD8 κυττάρων σε μια δερματική λεμφική εξεργασία θέτει με ασφάλεια τη διάγνωση της MF.⁵ Αντίθετα, σύμφωνα με άλλους ερευνητές,^{6,7} κυριαρχία CD4 κυττάρων παρατηρείται και σε άλλες δερματοπάθειες μη νεοπλασματικές, όπως στα φαρμακευτικά εξανθήματα, το πολύμορφο ερύθημα, τον ομαλό λειχήνα, τη λιποειδική νεκροβίωση, το γυροειδές ερύθημα και την εντοπισμένη σκληροδερμία.^{6,7}

Η πορεία των δερματικών λεμφωμάτων μπορεί να είναι καλοήθης με τελική κατάληξη τη μακρόχρονη ύφεση, στάσιμη με εξάρσεις και υφέσεις ή και προοδευτικά επιδεινούμενη με εξωδερματικές εντοπίσεις της λεμφοϋπερπλαστικής διήθησης στους λεμφαδένες, στο μυελό των οστών και στα εσωτερικά όργανα.⁸

Η διάγνωση και η αντιμετώπιση των δερματικών λεμ-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2009, 26(5):647–655
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2009, 26(5):647–655

N. Ζακοπούλου,¹
X. Βλαχάκη,¹
Γ. Κοντοχριστόπουλος,¹
A. Τασσίδου²

¹B' Δερματολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός», Αθήνα

²Αιμοπαθολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα

A retrospective clinico-epidemiological study of cutaneous lymphomas

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δερματικά λεμφώματα
Δερματικό T-λέμφωμα
Θεραπεία
Σπογγοειδής μυκητίαση
Σταδιοποίηση

Υποβλήθηκε 22.1.2008

Εγκρίθηκε 19.2.2009

φωμάτων αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό δερματολόγο.

Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι η συνεισφορά στην ελληνική εμπειρία της νόσου, μέσα από την καταγραφή του τρόπου εμφάνισης, της θεραπευτικής ανταπόκρισης και της κλινικής πορείας των δερματικών λεμφωμάτων που αντιμετωπίστηκαν στη Β' Δερματολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός» από το 1993–2006.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική, επιδημιολογική, κλινική και ανοσοϊστοχημική. Συμμετείχαν 53 ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, που διαγνώστηκαν και θεραπεύτηκαν για δερματικό λέμφωμα κατά τα έτη 1993–2006.

Η κλινική διάγνωση επιβεβαιωνόταν με ιστολογική εξέταση σε πρώιμες βλάβες ή ακόμη και μετά από πολλαπλές βιοψίες δέρματος. Σε 30 περιπτώσεις ασθενών ελήφθησαν και δείγματα δέρματος για ανοσοϊστοχημική εξέταση (που διενεργήθηκε στο ειδικό εργαστήριο του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»).

Πριν από την έναρξη της αγωγής γινόταν πλήρης αιματολογικός, βιοχημικός, ορολογικός και ανοσολογικός έλεγχος. Επίσης, κλινική εξέταση δέρματος και λεμφαδένων, ακτινογραφία θώρακα, αξονική τομογραφία (CT) άνω και κάτω κοιλίας ή και άλλων ανατομικών θέσεων κατ'εκτίμηση. Σε 11 περιπτώσεις έγινε βιοψία μυελού των οστών.

Με βάση τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο γινόταν η TNMB κλινική κατάταξη κάθε λεμφώματος και η σταδιοποίηση στα στάδια IA, IIA, IB, IIB, III, IVA και IVB (όπως αναγνωρίζονται από WHO-EORTC και περιγράφονται στους πίνακες 1 και 2).

Η θεραπευτική στρατηγική δεν βασιζόταν σε συγκεκριμένο πρωτόκολλο. Κατά την κρίση των θεραπόντων, ανάλογα με το στάδιο της νόσου, δινόταν εξατομικευμένη αγωγή. Γενικά, η θεραπεία περιελάμβανε άλλοτε ένα θεραπευτικό παράγοντα, όπως η ιντερφερόνη, και άλλοτε συνδυασμό παραγόντων: ιντερφερόνη με ασπιρετίνη, PUVA με ιντερφερόνη, χημειοθεραπεία.

Περιγραφικά μέτρα χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, ο μέσος όρος, η τυπική απόκλιση, η διάμεσος και το εύρος χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των συνεχών μεταβλητών, ενώ πίνακες συχνότητων χρησιμοποιήθηκαν για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η συσχέτιση μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών εξετάστηκε με την εφαρμογή του ελέγχου χ^2 [ή του ελέγχου του Fisher (Fisher's exact test), όπου κρίθηκε απαραίτητο]. Όλοι οι έλεγχοι ήταν δίπλευροι και το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε $\alpha=0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ως προς το φύλο, 42 (79,3%) ασθενείς ήταν άρρενες

Πίνακας 1. Κατάταξη των CTCL κατά TNMB.

Κατηγορία	Στάδιο	Επεξήγηση
T (Tumor) Δερματικές εκδηλώσεις	T ₁	Κηλίδες/πλάκες <10% της επιφάνειας σώματος
	T ₂	Κηλίδες/πλάκες >10% της επιφάνειας σώματος
	T ₃	Δερματικοί όγκοι
	T ₄	Ερυθρόδερμα
N (Nodes) Λεμφαδένες	N ₀	Μη ψηλαφητοί λεμφαδένες
	N ₁	Ψηλαφητοί λεμφαδένες, ιστολογικά χωρίς προσβολή λεμφώματος
	N ₂	Μη ψηλαφητοί αλλά ιστολογικά προσβλημένοι λεμφαδένες (σπάνια διερευνάται)
M (Metastasis to viscera) Εσωτερικές μεταστάσεις	M ₀	Χωρίς εσωτερικές μεταστάσεις
	M ₁	Με ιστολογικές μεταστάσεις
	B (Blood involvement) Συμμετοχή αίματος	B ₀
	B ₁	Άτυπα λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία (Sézary cells) >5% των λεμφοκυττάρων

CTCL: Δερματικό λέμφωμα T-κυτταρικής προέλευσης

Πίνακας 2. Συσχέτιση των συστημάτων σταδιοποίησης IA–IVB και κατάταξης TNMB των CTCL.

Κλινικό στάδιο	TNMB στάδιο
IA	T ₁ N ₀ M ₀ B ₀
IIB	T ₂ N ₀ M ₀ B ₀
IIA	T ₁₋₂ N ₁ M ₀ B ₀
IIB	T ₃ N ₀₋₁ M ₀ B ₀
III	T ₄ N ₀₋₁ M ₀ B ₀₋₁
IVA	T ₁₋₄ N ₂₋₃ M ₀ B ₀₋₁
IVB	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁ B ₀₋₁

CTCL: Δερματικό λέμφωμα T-κυτταρικής προέλευσης

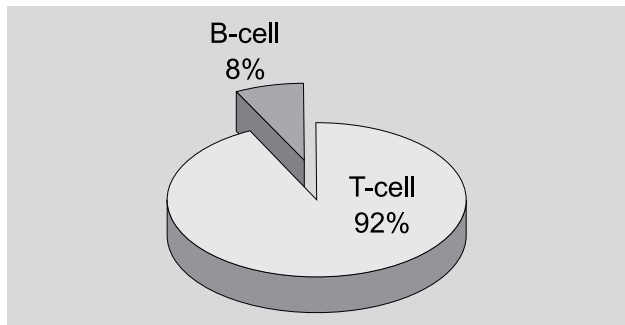
και 11 (20,7%) θήλεις (αναλογία αρρένων προς θήλεις 4:1). Το ηλικιακό εύρος των ασθενών κυμαινόταν από 17–90 έτη, με μέση ηλικία τα 65,2 έτη και διάμεση τα 68,5 έτη. Το 69,8% των ασθενών ήταν ηλικίας >60 ετών (πίν. 3).

Με βάση την ιστολογική εξέταση δειγμάτων από βλάβες των ασθενών διαγνώστηκε CTCL σε 49 (92,45%) ασθενείς και CBCL σε 4 (7,55%) ασθενείς (εικ. 1).

Σύμφωνα με την κατάταξη WHO-EOPRTC, από τα 49 περιστατικά δερματικών T-λεμφωμάτων, 69,8% ήταν MF,

Πίνακας 3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος.

Γένος			
Θήλυ	n%	42	(79,3%)
Άρρεν	n%	11	(20,8%)
Ηλικία (έτη)			
	Mean±SD	65,2	±16,6
	Median (range)	68,5	(17,0–90,0)
Ηλικιακές ομάδες (έτη)			
<30	n (%)	5	(9,4%)
31–40	n (%)	2	(3,8%)
41–60	n (%)	9	(17%)
61–80	n (%)	31	(58,5%)
>81	n (%)	6	(11,3%)



Εικόνα 1. Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο του λεμφώματος.

9,4% πρωτοπαθή περιφερικά αδιευκρίνιστα T-κυτταρικά λεμφώματα, 11,3% σύνδρομο Sézary, 1,9% λεμφματοειδής βλατίδωση και 1,9% θυλακιοτρόπος MF. Από τα δερματικά B-λεμφώματα, ένα ήταν μεγαλοκυτταρικό, αγγειοκεντρικό λέμφωμα από B-κύτταρα, ένα λέμφωμα τύπου οριακής ζώνης (MALT), ένα πρωτοπαθές ενδοαγγειακό και ένα οζώδες μεγαλοκυτταρικό B-λέμφωμα τριχωτού κεφαλής.

Η κλινική μορφολογία των βλαβών των CTCL κατά την αρχική εξέταση είχε ως εξής: πλάκες σε 46 (93,8%) ασθενείς, οζίδια σε 11 (22,4%) (εικ. 2), όγκοι σε 6 (12,2%) (εικ. 3), ελκώσεις σε 5 (10,2%) (εικ. 4) και γενικευμένη ερυθροδερμία σε 8 (16,3%). Τέλος, 11 (22,4%) ασθενείς προσήλθαν με διάφορες μη ειδικές δερματικές αλλοιώσεις (εικ. 5). Συνήθως η μορφολογία του εξανθήματος δεν ήταν μονόμορφη, καθώς συνυπήρχαν δύο ή και τρεις τύποι βλαβών (πίν. 4). Αντίθετα, όλα τα CBCL εισέβλαλαν με μορφή ερυθρηματώδων, σκληρών όγκων. Η κατανομή των βλαβών σε όλα τα δερματικά λεμφώματα της μελέτης ανά ανατομική περιοχή, στην πρώτη προσέλευση, φαίνεται στον πίνακα 5.



Εικόνα 2. Οζίδια θυλακιοτρόπου σπογγοειδούς μυκητίασης.



Εικόνα 3. Στάδιο όγκων (T₄) σπογγοειδούς μυκητίασης, σε ασθενή που κατέληξε.



Εικόνα 4. Δερματικό λέμφωμα T-κυτταρικής προέλευσης (CTCL), με μορφή χρόνιας έλκωσης κνήμης.

Βασικό σύμπτωμα στην πλειονότητα (77%) των ασθενών με CTCL ήταν ο μέτριος έως σοβαρός κνησμός.



Εικόνα 5. Ομαλά ξανθώματα προσώπου, μη ειδική βλάβη που συνοδεύει δερματικό λέμφωμα Τ-κυτταρικής προέλευσης (CTCL). Υποχώρησαν τελείως στη θεραπεία με bexaroten.

Στον περαιτέρω έλεγχο για *συστηματικές εντοπίσεις*, η CT θώρακα ανέδειξε διάφορα ευρήματα σε ποσοστό 16,4% των ασθενών, η CT κοιλίας στο 28,3% και η CT πυέλου στο 15,1%. Όμως, σε καμιά περίπτωση τα ευρήματα αυτά δεν σχετιζόνταν με το λέμφωμα. Ψηλαφητοί λεμφαδένες διαπιστώθηκαν σε 14 ασθενείς, διήθηση όμως από τη νόσο μόνο σε 3 από αυτούς.

Η έκταση και η εντόπιση της νόσου στα CTCL τη στιγμή της διάγνωσης σύμφωνα με το σύστημα TNMB (πίν. 1) ήταν: T₁: 5 ασθενείς, T₂: 28 ασθενείς, T₃: 10 ασθενείς, T₄: 6 ασθενείς, N₀: 36 ασθενείς, N₁: 10 ασθενείς, N₃: 3 ασθενείς, B₀: 41 ασθενείς, B₁: 8 ασθενείς, M₀: 48 ασθενείς, M₁: 1 ασθενής.

Σταδιοποίηση IA–IVB (πίν. 2): IA: 4 (8,2%) ασθενείς, IIA: 1 (2%) ασθενής, IB: 27 (55,1%) ασθενείς, IIB: 11 (22,5%) ασθενείς, III: 4 (8,2%) ασθενείς, IVA: 1 (2%) ασθενής, IVB: 1 (2%) ασθενής.

Από τα δείγματα για ανοσοϊστοχημική μελέτη δέρματος, που ελήφθησαν σε 30 ασθενείς του συνολικού δείγματος, παρατηρήθηκαν τα εξής:

Με βάση τον ανοσοφαινότυπο των κυττάρων 19 ασθενείς εμφάνισαν αναλογία CD4>>>CD8 (4:1). Οι 24 ασθενείς παρουσίαζαν κυτταρικό πληθυσμό που αποτελείτο από μικρού και μεσαίου μεγέθους λεμφοκύτταρα στις λεμφικές διηθήσεις, με άλλοτε άλλου βαθμού ανωμαλίες στο σχήμα (περίγραμμα) του πυρήνα. Οι 4 ασθενείς είχαν κυτταρική σύνθεση με μέσου και μεγάλου μεγέθους κύτταρα.

Επιδερμοτροπισμός παρατηρήθηκε σε ποσοστό 50% των ασθενών, με εστιακή παρουσία των κυττάρων σε μεμονωμένες θέσεις και συνύπαρξη λίγων μικροαποστημάτων τύπου Pautrier-Darrier σε 5 περιπτώσεις.

Πίνακας 4. Περιγραφή δερματικών βλαβών CTCL.

Περιγραφή βλαβών	n	%
Πλάκες	46	93,8
Οζίδια	11	22,4
Όγκοι	6	12,2
Ελκώσεις	5	10,2
Ερυθρόδερμα	8	16,3
Άλλες	11	22,4

CTCL: Δερματικό λέμφωμα Τ-κυτταρικής προέλευσης

Πίνακας 5. Κατανομή δερματικών βλαβών λεμφωμάτων.

Κατανομή δερματικών βλαβών	n	%
Κεφαλή	22	41,5
Κορμός	48	90,6
Άνω άκρα	37	69,8
Κάτω άκρα	40	75,5

Παρουσία ηωσινόφιλων στον κυτταρικό πληθυσμό παρατηρήθηκε σε πέντε περιπτώσεις, σε μικρές έως μέτριες αθροίσεις.

Κύτταρα τύπου Sézary στο περιφερικό αίμα, κατά τον ανοσοϊστοχημικό έλεγχο, παρατηρήθηκαν σε 8 ασθενείς.

Οι 2 από τους 30 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανοσοϊστοχημικό έλεγχο εμφάνιζαν περιφερικό λέμφωμα Β-κυτταρικής προέλευσης με παρουσία στον κυτταρικό πληθυσμό πλασματοκυττάρων και πλασματοκυτταροειδών λεμφοκυττάρων.

Δείγματα οστεομυελικής βιοψίας ελήφθησαν από 11 ασθενείς του συνολικού δείγματος. Στις 10 περιπτώσεις υπήρχε απουσία διήθησης του μυελού των οστών από νεοπλασματικά κύτταρα λεμφικής προέλευσης, ενώ ένα δείγμα εμφάνιζε διήθηση του μυελού από Β-λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία.

Η θεραπευτική αγωγή που ακολουθήθηκε συνοψίζεται ως εξής: Περίπου οι μισοί ασθενείς (49,1%) που έπασχαν από CTCL αντιμετωπίστηκαν μόνο με PUVA. Δεύτερη σε συχνότητα εφαρμοζόμενη αγωγή ήταν ο συνδυασμός ιντερφερόνης-α με ασιτρετίνη (30,2%). Κατά τη διάρκεια της συνολικής παρακολούθησης, το 26,4% των ασθενών έλαβε ιντερφερόνη-α, 18,9% χημειοθεραπεία, 17% bexaroten και 11,3% υποβλήθηκαν σε UVB, τοπική αγωγή ή άλλες θεραπευτικές επιλογές.

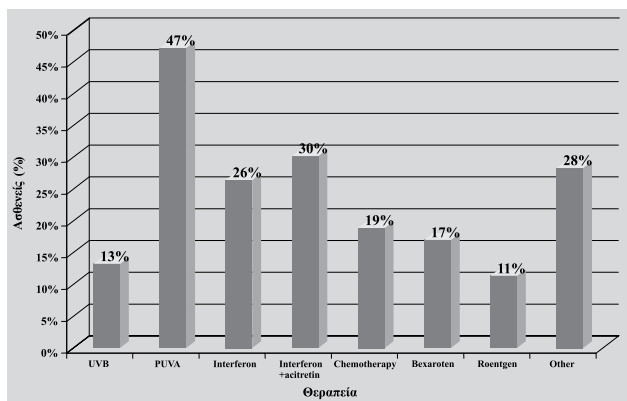
Από τα CBCL, το ένα περιστατικό με μεγαλοκυτταρικό Β-λέμφωμα τριχωτού κεφαλής αντιμετωπίστηκε μόνο με

ακτινοθεραπεία Röntgen. Τα υπόλοιπα τρία περιστατικά έλαβαν χημειοθεραπευτικά σχήματα.

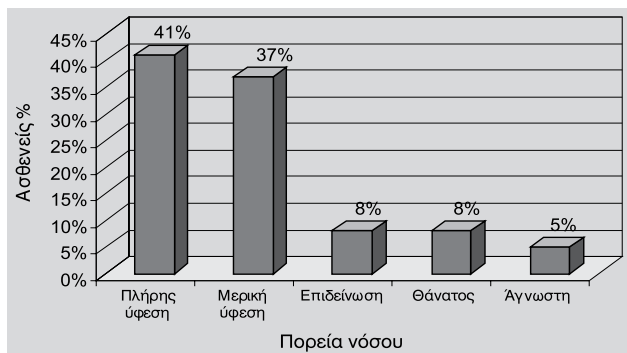
Στην εικόνα 6 παρουσιάζονται σχηματικά τα μεγέθη των θεραπευτικών επιλογών στο σύνολο των 53 ασθενών με δερματικό λέμφωμα.

Πορεία νόσου (εικ. 7): Κατά το χρονικό διάστημα των 13 ετών παρακολούθησης, στους ασθενείς με CTCL παρουσιάστηκε πλήρης ύφεση της νόσου σε 20 (41%) περιστατικά, μερική ύφεση (με την έννοια των ήπιων εξάρσεων και υφέσεων) σε 18 (37%), προοδευτική επιδείνωση σε 4 (8%) και θάνατος σε 4 (8%) ασθενείς. Τρεις ασθενείς δεν επανήλθαν στις τελευταίες επανεξετάσεις. Η συνολική μέση επιβίωση των ασθενών με CTCL ήταν 6 έτη.

Η πορεία των ασθενών με CBCL λέμφωμα ήταν η εξής: Μία ασθενής απεβίωσε στο τέταρτο έτος της παρακολούθησης (μεγαλοκυτταρικό, αγγειοκεντρικό λέμφωμα από B-κύτταρα), ένας ασθενής εμφάνισε μερική ύφεση, ένας ασθενής με λέμφωμα τύπου MALT ανέπτυξε σύνδρομο Castleman, υποβλήθηκε σε αφαίρεση λεμφαδενικού όγκου δεξιάς μηροβουβωνικής χώρας και βρίσκεται σε μερική



Εικόνα 6. Θεραπεία που έλαβαν οι 53 ασθενείς της μελέτης.



Εικόνα 7. Γενική πορεία νόσου στους ασθενείς με δερματικά λεμφώματα T-κυτταρικής προέλευσης (CTCL).

ύφεση. Τέλος, η μία ασθενής με μεγαλοκυτταρικό B-λέμφωμα τριχωτού κεφαλής βρίσκεται σε πλήρη ύφεση επί 8 έτη.

Στατιστική ανάλυση

Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε μόνο στα CTCL. Οι παρατηρήσεις μας στα CBCL δεν αναλύθηκαν, καθότι δεν αξιολογούνται λόγω του πολύ μικρού αριθμού του δείγματος.

Με βάση τη στατιστική ανάλυση, το φύλο και η ηλικία δεν φαίνεται να σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το στάδιο της νόσου ή με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Το χρονικό διάστημα από την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την πρώτη προσέλευση του ασθενούς δεν φάνηκε να σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη βαρύτητα των δερματικών βλαβών (T κατηγοριοποίηση).

Ιδιαίτερα ελέγχθηκαν οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρατηρήθηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων σταδίων της κατηγορίας T (δερματικών βλαβών, βλ. πίν. 1) και της θεραπευτικής ανταπόκρισης (P=0,0016). Ασθενείς που βρίσκονταν στα πρωιμότερα στάδια της νόσου εμφάνισαν συχνότερα πλήρη ή μερική ύφεση (T₁: 100%, T₂: 96%) συγκριτικά με αυτούς σε στάδιο ερυθροδερμίας ή όγκων (T₃: 55%, T₄: 50%) (πίν. 6).

Επίσης, η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή των ασθενών με CTCL σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το στάδιο της νόσου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που βρίσκονταν στα στάδια IA, IB, IIB τη στιγμή της έναρξης θεραπείας ανταποκρίθηκαν καλύτερα από τους ασθενείς σε πιο εξελιγμένα στάδια (P=0,003). Αναλυτικά, η ανταπόκριση σε σχέση με τη σταδιοποίηση είχε ως εξής: Στάδιο IA: 100% πλήρης ύφεση, στάδιο IIA: 100% πλήρης ύφεση, στάδιο IB: 48% πλήρης ύφεση, 41% μερική ύφεση,

Πίνακας 6. Συσχέτιση T δερματικού σταδίου CTCL και πορείας της νόσου.

	T1 (n=5)		T2 (n=25)		T3 (n=9)		T4 (n=6)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Πλήρης ύφεση	5	100	12	48	2	22	2	33
Μερική ύφεση	0	0	12	48	3	33	1	17
Επιδείνωση	0	0	0	0	3	33	1	17
Θάνατος	0	0	1	4	1	11	2	33

CTCL: Δερματικό λέμφωμα T-κυτταρικής προέλευσης

1 θάνατος, στάδιο IIB: 9% πλήρης ύφεση, 45% μερική ύφεση, 27% προοδευτική νόσος, 1 θάνατος, στάδιο III: 50% πλήρης ύφεση, 25% μερική ύφεση, 1 θάνατος, στάδιο IVA: 100% προοδευτική νόσος (1 άτομο) και στάδιο IVB: 100% κατάληξη σε θάνατο (1 άτομο) (εικ. 8).

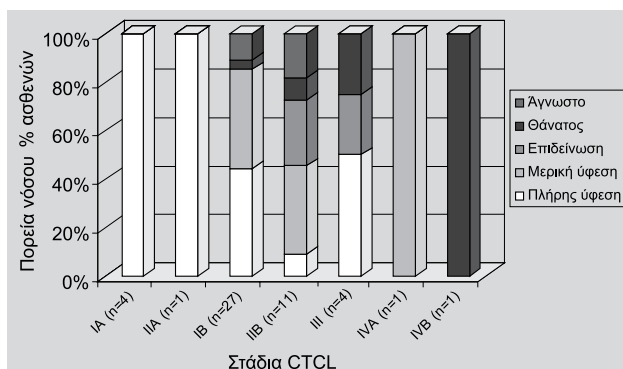
Τέλος, η ανταπόκριση στη θεραπεία σχετίστηκε σε σημαντικό βαθμό ($P=0,036$) με τη χρονολογική διάγνωση της νόσου, με την έννοια ότι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν πιο πρόσφατα είχαν ευνοϊκότερη πορεία (μερική ή ολική ύφεση) απ' ό,τι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν και έλαβαν θεραπεία πριν από 7 ή και περισσότερα χρόνια.

Αναφορικά με την επιβίωση, παρατηρείται σημαντική διαφορά της επιβίωσης έως τη λήξη της μελέτης, ανάλογα με τα δερματικά στάδια: επιβίωση 100% στο στάδιο T₁, 96% στο T₂, 90% στο T₃ και 66% στο στάδιο T₄ ($P=0,029$). Ο έλεγχος για την πενταετή επιβίωση σε σχέση με το δερματικό στάδιο της νόσου κατά την πρώτη προσέλευση του ασθενούς έδειξε επίσης σημαντικότερη συσχέτιση: 5ετής επιβίωση σε ποσοστό 100% στο στάδιο T₁, 100% στο T₂, 100% στο T₃ και 66,7% στο T₄ ($P=0,023$).

Τέλος, στατιστική σημαντικότητα παρουσιάζεται μεταξύ του σταδίου βαρύτητας των δερματικών εκδηλώσεων (T) και του αριθμού των θανάτων ($P=0,002$). Στο στάδιο T₂ προέκυψε 1 θάνατος, στο στάδιο T₃ 1 θάνατος και στο στάδιο T₄ 2 θάνατοι. Όμως, μόνο οι 2 θάνατοι του σταδίου T₄ αξιολογούνται ως οφειλόμενοι αποκλειστικά στο λέμφωμα. Οι άλλοι δύο σχετιζόνταν με μεγάλη ηλικία και συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εντύπωση προκαλεί η μεγάλη αριθμητική απόκλιση των περιστατικών CTCL ως προς τα CBCL. Αναδρομικά,



Εικόνα 8. Συσχέτιση της θεραπευτικής απάντησης με τα στάδια της νόσου στους ασθενείς με δερματικά λεμφώματα T-κυτταρικής προέλευσης (CTCL).

στα 13 έτη της μελέτης, εμφανίστηκαν στην κλινική μας μόνο 4 περιστατικά δερματικού Β-λεμφώματος, ποσοστό περίπου 8%, ενώ στη βιβλιογραφία το CBCL καταλαμβάνει ποσοστό 25% επί των δερματικών λεμφωμάτων. Αυτό ίσως αποδίδεται στο γεγονός ότι η θορυβώδης εισβολή των Β-λεμφωμάτων κατευθύνει τους ασθενείς προς άλλες ειδικότητες –χειρουργούς, ογκολόγους– παρά προς το δερματολόγο.

Καταγράφεται μια κυριαρχία ανδρών ως προς τις γυναίκες, με αναλογία 4:1, μεγαλύτερη από τη συνήθως αναφερόμενη στη βιβλιογραφία, που είναι 2:1.^{9,10}

Η ηλικιακή ομάδα με μεγαλύτερη προδιάθεση για εμφάνιση δερματικού λεμφώματος ήταν οι ασθενείς ηλικίας >60 ετών, όπως παρατηρείται συνήθως.⁹⁻¹² Ωστόσο, ας μη διαφεύγει της προσοχής ότι το 10% των ατόμων ήταν ηλικίας <30 ετών. Ο μικρότερος ασθενής μας ήταν ένα αγόρι 17 ετών με έντονα κνησμώδεις βλάβες τύπου νομισματοειδούς εκζέματος. Γενικά, η ηλικία δεν σχετιζόταν με το στάδιο του δερματικού λεμφώματος. Επίσης, η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν συσχετιζόταν με την ηλικία των ασθενών ($P=0,544$). Παρατηρήθηκε δηλαδή ότι οι νεότεροι ασθενείς δεν αντιδρούσαν καλύτερα στη θεραπευτική αγωγή σε σύγκριση με τους γηραιότερους.

Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε ότι ο κνησμός ήταν το κυρίαρχο σύμπτωμα σε 35 (77%) ασθενείς με CTCL. Σε πολλές περιπτώσεις, η επιμονή του κνησμού μάς προσανατόλισε προς τη διάγνωση, παρά το ασήμαντο δερματικό εξάνθημα. Αντίθετα, κανένας από τους ασθενείς με Β-λέμφωμα δεν ανέφερε τον κνησμό ως σύμπτωμα.

Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των T-λεμφοκυττάρων με υπερίσχυση των CD4+ έναντι των CD8+ (σε αναλογία 4:1) βοήθησε στη διάγνωση, καθότι οδηγεί σχεδόν με ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για MF.⁵

Η κυτταρική σύνθεση από μικρού και μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα στις λεμφικές διηθήσεις είναι, τις περισσότερες φορές, ενδεικτική της MF και συνδέεται συνήθως με «καλοήγη» κλινική εικόνα και πορεία στους περισσότερους ασθενείς.^{7,14} Πράγματι, οι 24 ασθενείς με κυτταρικό πληθυσμό από μικρού και μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα, που κατατάχθηκαν στα στάδια IA, IIA και IB, είχαν ευνοϊκότερη κλινική πορεία και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία (εικ. 8).

Τα μικροαποστημάτια τύπου Pautrier-Darrier θεωρούνται χαρακτηριστικά της MF, ενώ απουσιάζουν στις υπόλοιπες ομάδες ασθενών.¹⁵⁻¹⁸ Η παρουσία τους όμως δεν ήταν ιδιαίτερα συχνή στην παρούσα μελέτη. Αποστημάτια τύπου Pautrier-Darrier παρουσιάστηκαν σε 5 από τις 34 περιπτώσεις που χαρακτηρίστηκαν ως MF.

Από το γενικότερο εργαστηριακό έλεγχο, οι παράγοντες οι οποίοι, σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές, φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία είναι η τιμή της LDH του περιφερικού αίματος και η ΤΚΕ.¹⁹⁻²¹ Άλλοι παράγοντες κατώτερης προγνωστικής αξίας είναι η υπεργαμμασφαιριναιμία, η αναιμία, η λευκοπενία, η αύξηση των ηπατικών ενζύμων και η περιφερική ηωσινοφιλία.²² Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες,^{9,10} η μέση επιβίωση των ασθενών με αυξημένη τιμή LDH ήταν σαφώς μειωμένη σε σχέση με τους ασθενείς με LDH εντός των φυσιολογικών ορίων. Μάλιστα, οι συγκεκριμένες παράμετροι –σύμφωνα με τους ίδιους μελετητές– φάνηκε να επηρεάζουν το μέσο χρόνο επιβίωσης ισάξια με την Τ-κατανομή ή την ταξινόμηση IA–IVB. Αναφέρεται ότι στα στάδια από IIB έως IVB, τόσο η LDH του αίματος όσο και η ΤΚΕ είναι πολύ αυξημένες,^{21,22} γεγονός όμως που δεν επαληθεύεται στη συγκεκριμένη μελέτη.

Η προγνωστική αξία της σταδιοποίησης είναι εμφανής στη μελέτη αυτή.²³ Το στάδιο κατά τη διεθνή ταξινόμηση (IA–IVB), στο οποίο κατατάχθηκε ο κάθε ασθενής κατά την πρώτη προσέλευση, σχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($P=0,003$) με την εξέλιξη της νόσου. Παρατηρήθηκε δηλαδή πλήρης ανταπόκριση στα πρώιμα στάδια IA–IIA και >80% ανταπόκριση στο στάδιο IB.

Όπως διαφαίνεται από παρεμφερείς μελέτες, από το στάδιο IIB έως και το στάδιο IVA, ο βαθμός ανταπόκρισης στη θεραπεία και ο μέσος χρόνος επιβίωσης είναι σαφώς περιορισμένοι σε σχέση με τα στάδια I και IIA. Το στάδιο III, παραδόξως, εμφανίζει χειρότερη πρόγνωση από το στάδιο IVA.^{10,13,19} Στην παρούσα μελέτη, υπήρξε ένας θάνατος ασθενούς λόγω του λεμφώματος στο στάδιο III κι ένας στο στάδιο IVB, αν και ο πολύ μικρός αριθμός του δείγματος δεν επιτρέπει την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων. Οι θάνατοι από άλλα αίτια στα άλλα στάδια δεν αξιολογούνται (εικ. 8).

Άλλος προγνωστικός παράγοντας που φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο είναι ο βαθμός συμμετοχής των λεμφοκυττάρων στη νόσο.^{10,13,19} Στις περισσότερες μελέτες διαπιστώνεται ότι η συμμετοχή των λεμφοκυττάρων στη νόσο αποτελεί δυσμενές προγνωστικό σημείο για τους ασθενείς με CTCL.¹⁰ Όπως αναφέρεται, η επιβίωση μειώνεται σημαντικά στους ασθενείς με λεμφοκυτταροπάθεια, ενώ εξαρτάται και από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων που εμφανίζονται προσβεβλημένοι.¹⁸⁻²⁰ Όσον αφορά στην παρούσα μελέτη, η παρουσία μη προσβεβλημένων ψηλαφητών λεμφοκυττάρων κατά την αρχική κλινική εξέταση (N_1 , επεξήγηση στον πίνακα 1) δεν φάνηκε να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την κλινική πορεία και την εξέλιξη της νόσου. Και οι 10 N_1 ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. Όμως, 2 ασθενείς με ψηλαφητούς, ιστολογικά

θετικούς για λεμφώμα λεμφοδένες (N_3), κατέληξαν. Οι συγκεκριμένοι δύο εμφάνιζαν επίσης κύτταρα Sézary στο περιφερικό αίμα, ενώ η μία ασθενής από αυτούς είχε και εσωτερικές μεταστάσεις ($T_4N_3M_1B_1$, στάδιο IVB).

Βιβλιογραφικά, όσον αφορά στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με CTCL, ανάλογα με το στάδιο στο οποίο ανήκουν γίνεται και η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής.²⁴ Στα αρχικά στάδια, στα οποία η νόσος περιορίζεται σε μικρή έκταση του δέρματος (<10%) και οι βλάβες χαρακτηρίζονται από κηλίδες ή πλάκες, υπάρχει άριστη ανταπόκριση σε θεραπευτικές μεθόδους που κατευθύνονται αποκλειστικά στο δέρμα, όπως τα τοπικά στεροειδή, η τοπική χημειοθεραπεία (π.χ. mechlorethamine, αζωτούχος μουστάρδα), τα τοπικά ρετινοειδή, η φωτοχημειοθεραπεία (PUVA), καθώς και η ακτινοθεραπεία με κατευθυνόμενη δέσμη ηλεκτρονίων. Έχει αποδειχθεί ότι αυτές οι θεραπείες μειώνουν τον τοπικό πληθυσμό των κυττάρων Langerhans, αυξάνουν την απόπτωση των κακοήθων Τ-λεμφοκυττάρων και συχνά οδηγούν σε πλήρη κάθαρση του δέρματος. Άλλες φορές, για να επιτευχθεί πλήρης ύφεση απαιτείται και η προσθήκη, για μικρό χρονικό διάστημα, ενός ανοσοτροποποιητή, όπως η ανασυνδυασμένη IFN- α , η IFN- γ ή το ρετινοειδές bexarotene (Targretin), το οποίο, τα τελευταία χρόνια, προστέθηκε στις θεραπευτικές μας επιλογές.²⁵

Σε ασθενείς με πιο επιθετική εικόνα στο δέρμα και βλάβες που καταλαμβάνουν >10% της συνολικής επιφάνειας του σώματος προτιμώνται συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις –γιατί συχνά συνυπάρχουν και εντοπίσεις σε λεμφοδένες– για πιο γρήγορη ή ασφαλή ανταπόκριση. Συνδυασμοί όπως IFN- α με τοπικά ρετινοειδή, bexarotene και ασιτρετίνη ή PUVA με IFN- α είναι συχνοί. Στα πλέον προχωρημένα στάδια με λεμφοδενικές μεταστάσεις ή και κυκλοφορούντα παθολογικά Τ-λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα συνιστάται συνήθως χημειοθεραπεία με έναν παράγοντα ή συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων (πολυ-χημειοθεραπευτικό σχήμα). Τέλος, σε πολύ βαριές περιπτώσεις εφαρμόζεται η εξωσωματική φωταφαίρεση, ή λευκαφαίρεση, όπως στο σύνδρομο Sézary (SS), που ακολουθείται από PUVA ή ακτινοθεραπεία, ειδικά όταν υπάρχουν προσβεβλημένοι λεμφοδένες.²⁵⁻²⁷

Στη συγκεκριμένη μελέτη, η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής γινόταν με βάση τον τύπο και τη σταδιοποίηση του λεμφώματος,²⁴ τόσο στην πρώτη προσέλευση όσο και στις επανεξετάσεις. Έτσι, ανάλογα με την πορεία της νόσου, διαμορφωνόταν και το θεραπευτικό σχήμα αντιμετώπισης. Κατά τη συνολική περίοδο της μελέτης, οι 25 από τους 53 ασθενείς (49,1%) αντιμετωπίστηκαν με PUVA, ενώ η δεύτερη ευρύτερα εφαρμοσθείσα θεραπεία ήταν ο συνδυασμός ιντερφερόνης- α με ασιτρετίνη (16 ασθενείς). Σε μονοθεραπεία με ιντερφερόνη- α υποβλήθηκαν 14 ασθε-

νείς, 10 έλαβαν χημειοθεραπεία, 9 becharoten, 8 UVB και 6 ακτινοθεραπεία. Σε 15 ασθενείς, τέλος, εφαρμόστηκαν κατά καιρούς και άλλες θεραπευτικές μέθοδοι, όπως τοπική θεραπεία με αζωτούχο μουστάρδα (εικ. 6).

Το ποσοστό της συνολικής απάντησης των CTCL ασθενών στη θεραπεία ήταν 78%, παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρούνται και σε άλλες μελέτες.¹⁰

Παρά το γεγονός ότι δεν ακολουθήθηκε συγκεκριμένο θεραπευτικό πρωτόκολλο, παρατηρήθηκε ότι οι 17 από τους 29 CTCL ασθενείς στα αρχικά στάδια (IA, IIA, IB) αντιμετώπιστηκαν με PUVA ως μονοθεραπεία ή με συνδυαστική θεραπεία PUVA με ιντερφερόνη-α (IFN-α) και εμφάνισαν πλήρη ή μερική ύφεση.

Συνήθως, η έκταση της νόσου στο δέρμα ή η ύπαρξη όγκων καθορίζει ως ένα βαθμό και την επιβίωση.^{10,11,13} Όπως επαληθεύτηκε στην παρούσα μελέτη, υπήρχε σημαντική συσχέτιση των T σταδίων και της συνολικής επιβίωσης: Επιβίωση 100% στο στάδιο T₁, 96% στο T₂, 90% στο T₃ και 66% στο στάδιο T₄ (P=0,029). Στα στάδια T₁, T₂, T₃ όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 5 έτη επιβίωσης με πλήρη ή μερική ύφεση της νόσου, ενώ στο στάδιο T₄ μόνο οι 3 από τους 6 (50%) ασθενείς είχαν 5ετή επιβίωση (P=0,023) (εικ. 4). Από τη στατιστική ανάλυση έχουν εξαιρεθεί οι 7 ασθενείς με CTCL που διαγνώστηκαν και παρακολουθούνται <5 έτη.

Από τα αποτελέσματα επαληθεύεται η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με δερματικό λέμφωμα χρονολογικά πρόσφατα είχαν σαφώς καλύτερη πορεία, με πλήρη ή μερική ανταπόκριση στη θεραπεία, συγκρινόμενοι

με εκείνους που διαγνώστηκαν πριν από 7 ή και περισσότερα χρόνια (P=0,049).²⁶ Αυτό ίσως οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στο πεδίο των θεραπευτικών εφαρμογών στα CTCL (Targretin, Ontak, γεμισαβίνη, ιμικιμόδη, πεντοστατίνη).^{28,29} Συνεπώς, προσφέρονται εναλλακτικές μέθοδοι μονοθεραπείας (εικ. 5) ή συνδυαστικής αντιμετώπισης των ασθενών με στόχο τη βελτιωμένη ανταπόκριση, την καλύτερη ποιότητα ζωής και την αύξηση του χρόνου επιβίωσης.

Συμπερασματικά, ως δερματολόγοι κληθήκαμε να αντιμετωπίσουμε κυρίως CTCL. Γενικά, η συμπεριφορά των CTCL στην Ελλάδα δεν φαίνεται να διαφοροποιείται από αυτήν που περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. Βέβαια, το μικρό δείγμα μίας μόνο δερματολογικής κλινικής δεν μπορεί να είναι απόλυτα αξιόπιστο για εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων.

Συνοψίζοντας τα επιμέρους ευρήματα, εμφανίζεται μια μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου στους Έλληνες άνδρες και σε ηλικίες >60 ετών, χωρίς όμως η νόσος να φείδεται των νέων και χωρίς να επιβαρύνεται η πρόγνωση από την πρόοδο της ηλικίας. Η θεραπεία αποδίδει καλύτερα σε πρώιμα στάδια της νόσου, με υψηλά ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία χρόνια που προστέθηκαν νέες εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι. Συνολικά, στο συγκεκριμένο δείγμα η πενταετής επιβίωση υπερέβαινε το 90% στα κλινικά στάδια T₁-T₃.

Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι η πρώιμη διάγνωση και η αντιμετώπιση των CTCL διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καλύτερη πορεία και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης.

ABSTRACT

A retrospective clinico-epidemiological study of cutaneous lymphomas

N. ZAKOPOULOU,¹ C. VLACHAKI,¹ G. KONTOCHRISTOPOULOS,¹ A. TASSIDOU²

¹Second Department of Dermatology, "A. Syngros" Hospital, ²Department of Hemopathology, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2009, 26(5):647-655

OBJECTIVE Cutaneous lymphomas form a heterogenous group of lymphoproliferative disorders of usually low malignancy. They are expressed on the skin and present in a wide variety of clinical types. Cutaneous lymphomas may be of either T- or B-cell origin, referred as cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) or cutaneous B-cell lymphomas (CBCL), respectively. Mycosis fungoides (MF) represents the most common type of CTCL. **METHOD** This was a retrospective epidemiologic study of patients with skin lymphoma treated in the 2nd Department of Dermatology of the "A. Syngros" Hospital in Athens, from the year 1993 to the year 2006. **RESULTS** In the period 1993-2006, 53 patients with skin lymphoma were treated, of which 49 were diagnosed with CTCL and 4 with CBCL. The study presents the demographic, clinical, immuno-histochemical and therapeutic data, and details of the clinical course of the disease in the patients involved. The results of statistical analysis of the relevant data are evaluated and discussed.

Key words: Cutaneous lymphomas, Cutaneous T-cell lymphoma, Mycosis fungoides, Staging, Treatment

Βιβλιογραφία

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G, CERRONI L, BERTI E, SWERDLOW SH ET AL. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105:3768–3785
2. WHITTEKER SJ, MARSDEN JR, SPITTLE M, RUSSELL JONES R, BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS, UK CUTANEOUS LYMPHOMA GROUP. Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003, 149:1095–1107
3. KATSAMBAS AD, LOTTI TM. *Θεραπευτική των δερματικών νοσημάτων*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2005:288–299
4. SMOLLER BR, BISHOP K, GLUSAC E, KIM YH, HENDRICKSON M. Reassessment of histological parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1995, 19:1423–1430
5. HUDSON AR, SMOLLER BR. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. *Dermatol Clin* 1999, 17:667–689
6. IZBAN KF, HIS ED, ALKAN S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoides on paraffin-embedded tissue sections. *Mod Pathol* 1998, 11:978–982
7. HOPPE RT, MEDEIROS LJ, WARNKE RA, WOOD GS. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32:448–453
8. SAMS WM, LYNCH PJ. *Principles and practice of dermatology*. 2nd ed. Churchill Livingstone, Singapore, 1996
9. MARTÍ RM, ESTRACH T, REVERTER JC, MASCARÓ JM. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991, 127:1511–1516
10. DIAMANDIDOU E, COLOME M, FAYAD L, DUVIC M, KURZROCK R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40:914–924
11. LAMBERG SI, GREEN SB, BYAR DP, BLOCK JB, CLENDENNING WE, DOUGLAS MC ET AL. Clinical staging for cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1984, 100:187–192
12. FUKS ZY, BAGSHEW MA, FARBER EM. Prognostic signs and the management of the mycosis fungoides. *Cancer* 1973, 32:1385–1395
13. SANSVILLE EA, EDDY JL, MAKUCH RW, FISCHMANN AB, SCHECHTER GP, MATTHEWS M ET AL. Histopathologic staging in initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome: Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med* 1988, 109:372–382
14. BAKELS V, VAN OOSTVEEN JW, VAN DER PUTTE SC, MEIJER CJ, WILLEMZE R. Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1997, 150:1941–1949
15. COTTA AC, CINTRA ML, De SOUZA EM, MAGNA LA, VASSALLO J. Reassessment of diagnostic criteria in cutaneous lymphocytic infiltrates. *Sao Paulo Med J* 2004, 122:161–165
16. NICKOLOFF BJ. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988, 10:469–477
17. KIM YH, LIU HL, MRAZ-GERNHARD S, VARGHESE A, HOPPE RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: Clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003, 139:857–866
18. SANSVILLE EA, EDDY JL, MAKUCH RW, FISCHMANN AB, SCHECHTER GP, MATTHEWS M ET AL. Histopathologic staging in initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome: Definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med* 1988, 109:372–382
19. GREEN SB, BYAR DP, LAMBERG SI. Prognostic variables in mycosis fungoides. *Cancer* 1981, 47:2671–2677
20. GRANGE F, BAGOT M. Prognosis of primary cutaneous lymphomas. *Ann Dermatol Venereol* 2002, 129:30–40
21. GARCIA-HERRERA A, COLOMO L, CAMÓS M, CARRERAS J, BALAGUE O, MARTINEZ A ET AL. Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: A heterogeneous group of tumours with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol* 2008, 26:3364–3371
22. TANCREDE-BOHIN E, IONESCU MA, DE LA SALMONIÈRE P, DUPUY A, RIVET J, RYBOJAD M ET AL. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004, 140:1057–1061
23. VONDERHEID EC, BERNENGO MG, BURG G, DUVIC M, HEALD P, LAROCHE L ET AL. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the international society for cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46:95–106
24. KIM EJ, HESS S, RICHARDSON SK, NEWTON S, SHOWE LC, BENOIT BM ET AL. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005, 115:798–812
25. DUMMER R, KEMPF W, HESS SCHMID M, HÄFFNER A, BURG G. Therapy of cutaneous lymphoma – current practice and future developments: Review article. *Onkologie* 2003, 26:366–372
26. 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
27. DUVIC M, APISARNTHANARAX N, COHEN DS, SMITH TL, HA CS, KURZROCK R. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:35–49
28. HATHAWAY T, SUBTIL A, KUO P, FOSS F. Efficacy of denileukin diflitox in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007, 7:541–545
29. HO AD, HENSEL M. Pentostatin for the treatment of indolent lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 2006, 43(Suppl 2):2–10

Corresponding author:

N. Zakopoulou, 28 Theatrou street, GR-190 09 Rafina, Greece
e-mail: n.zakopoulou@gmail.com