



# Δερματικά T-λεμφώματα στην εποχή των βιολογικών θεραπειών

Βασιλική Νικολάου

Α Πανεπιστημιακή Κλινική, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

## Cutaneous T- Cell Lymphomas in the era of Biologic Therapies

Vasiliki Nikolaou

1st Department of Dermatology, National & Kapodestrian University of Athens, "Andreas Syggros" Hospital

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Δερματικό T-Λέμφωμα, Βιολογικές Θεραπείες, Ψωρίαση, Ατοπική Δερματίτιδα

**KEYWORDS:** Cutaneous T-Cell Lymphoma, Biologic Therapies, Psoriasis, Atopic Dermatitis

Τα δερματικά T-λεμφώματα (Cutaneous T-Cell Lymphoma, CTCL) αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την διήθηση του δέρματος από νεοπλασματικά T-λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τα συστηματικά T-λεμφώματα, τα δερματικά λεμφώματα είναι κυρίως T-κυτταρικής σειράς και παρουσιάζουν χρόνια πορεία και ήπια βιολογική συμπεριφορά. Εάν και θεωρούνται σπάνια νοσήματα, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία σταθερή αύξηση της επίπτωσής τους. Μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από την Κλινική Δερματικών Λεμφωμάτων του νοσοκομείου «Ανδρέας Συγγρός» σε συνεργασία με το Αιμοπαθολογοανατομικό εργαστήριο του νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» έδειξε ότι η ετήσια επίπτωση των T-κυτταρικών λεμφωμάτων στην περιοχή της Αττικής είναι 1,8 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού/έτος, υψηλότερη από αυτή που περιγράφεται στην Δυτική Ευρώπη, στην Αμερική και στην Ασία.<sup>1</sup> Η αύξηση της επίπτωσης πιθανώς να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση της δερματολογικής κοινότητας στη διάγνωση της νόσου, καθώς η σπογγοειδής μυκητίαση (Mycosis Fungoides, MF) προσομοιάζει κλινικά με πολλά δερματικά καλοήγη φλεγμονώδη νοσήματα όπως είναι η ατοπική δερματίτιδα (Atopic Dermatitis, AD)

και η ψωρίαση. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με MF, αναφέρουν μακροχρόνια πορεία της νόσου, κατά την οποία είχαν λάβει τοπικές ή συστηματικές αγωγές χωρίς ανταπόκριση.

Με την εισαγωγή των νεότερων θεραπειών για τις φλεγμονώδεις δερματοπάθειες, προκύπτει το ερώτημα εάν αυτές μπορούν να επηρεάσουν θετικά ή αρνητικά την πορεία της MF. Επιπλέον προβληματισμός δημιουργείται και από το γεγονός ότι έχει αναφερθεί παθογενετική συσχέτιση μεταξύ φλεγμονωδών διαταραχών και ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων. Δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι τα ποσοστά εμφάνισης λεμφωμάτων Hodgkin (HL), non-Hodgkin (NHL) και CTCL ήταν υψηλότερα μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>2,3</sup> Ομοίως, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση εμφάνιζαν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη αιματολογικής κακοήθειας, που κυμαινόταν από 1,7 φορές για το HL, 1,3 φορές για το NHL, το πολλαπλό μυέλωμα και την λευχαιμία και έως 6 φορές για τα CTCL/MF.<sup>4</sup> Ως εκ τούτου, η εισαγωγή και η ευρεία χρήση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων για την αντιμετώπιση καλοήγη νοσημά-



των όπως είναι η ψωρίαση και η ατοπική δερματίτιδα θα μπορούσε σε θεωρητική βάση να συμβάλει στην πρόοδο ή στην εμφάνιση δερματικού λεμφώματος σε αυτούς τους ασθενείς.

## ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΗ

Οι πρώτοι παράγοντες που δημιούργησαν προβληματισμό στην δερματολογική κοινότητα ήταν οι anti-TNFα. Το 2020 περιγράψαμε 5 περιστατικά ατόμων ηλικίας μεταξύ 25-63 ετών που διαγνώστηκαν με αυτοάνοσες διαταραχές (ψωριασική αρθρίτιδα, νόσος του Crohn και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) οι οποίοι ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστική αντίδραση μετά από αγωγή με anti-TNFα παράγοντα.<sup>5</sup> Με την διακοπή των anti-TNFα το δερματικό εξάνθημα υποχώρησε σε όλους τους ασθενείς. Έκτοτε, έχουν δημοσιευθεί πολλές σειρές ασθενών οι οποίοι ανέπτυξαν δερματικό λέμφωμα μετά από χορήγηση anti-TNFα θεραπειών. Ωστόσο, μετά από τη χρήση των παραγόντων αυτών για περισσότερο από 15 έτη, τα δεδομένα από την βιβλιογραφία είναι μάλλον καθυστερημένα. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε ασθενείς με ψωρίαση, έδειξαν ότι η χρόνια χρήση anti-TNFα παρουσίαζε συγκρίσιμο κίνδυνο κακοήθειας με τον γενικό πληθυσμό.<sup>6,7</sup> Επιπλέον, σε μία πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς που συνέχισαν anti-TNFα παρά την διάγνωση της MF, φάνηκε ότι η συνέχιση του παράγοντα δεν οδήγησε σε περαιτέρω πρόοδο της νόσου.<sup>8</sup> Εν τούτοις, πρέπει να διεξαχθούν προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες σε επιλεγμένους ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση ψωρίασης προκειμένου να δοθούν σαφείς απαντήσεις στην σχέση ψωρίασης – δερματικού λεμφώματος.

Όσον αφορά τους άλλους θεραπευτικούς στόχους στην ψωρίαση, οι αναφορές στην βιβλιογραφία είναι λιγότερες συγκριτικά με τους anti-TNFα παράγοντες. Η ιντερλευκίνη-17 είναι ανιχνεύσιμη σε βλάβες σπογγοειδούς μυκητιάσης, μερικές φορές σε αυξημένα επίπεδα, αλλά η κυτοκίνη αυτή δεν φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου. Αντίθετα, η IL-12 φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στην πορεία της MF ενώ ο αποκλεισμός της οδηγεί σε μείωση της TH-1 κυτταροτοξικής απάντησης κατά των νεοπλασματικών κυττάρων. Το 2017 περιγράψαμε ασθενή με ιστολογικά επιβεβαιωμένη συνύπαρξη σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης και σπογγοειδούς μυκητιάσης, ο οποίος παρουσίασε ερυθροδερμική MF με αιματολογική συμμετοχή μετά από την χορήγηση

Ustekinumab.<sup>9</sup> Επομένως, μέχρις ότου να ξεκαθαριστεί ο ρόλος των θεραπευτικών στόχων της ψωρίασης στην παθογένεση και στην πορεία της MF, είναι σκόπιμο πριν από την εισαγωγή οποιαδήποτε βιολογικής θεραπείας, σε ασθενείς με σοβαρή-ανθεκτική ψωρίαση, να διενεργείται βιοψία από τη δερματική βλάβη για να αποκλειστεί η πιθανότητα MF.

## ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Με την πρόσφατη εισαγωγή των αναστολέων της ιντερλευκίνης 4/13 στη θεραπευτική της ατοπικής δερματίτιδας, υπήρξαν πολλές αναφορές στην βιβλιογραφία που περιγράφουν την εμφάνιση σπογγοειδούς μυκητιάσης σε ατοπικούς ασθενείς υπό ανάλογη αγωγή. Οι Nakazaki et al. δημοσίευσαν την πρώτη περίπτωση ασθενούς ο οποίος διαγνώστηκε με έναν σπάνιο συνδυασμό HL και λεμφώματος περιφερικών T-κυττάρων, τα οποία είναι γνωστό ότι εκφράζουν την IL-13, μετά από θεραπεία με Dupilumab για ένα χρόνο.<sup>10</sup> Στις αναφερόμενες αυτές περιπτώσεις, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση της ψωρίασης, δεν είναι ξεκάθαρο εάν πρόκειται για λανθασμένη διάγνωση ατοπικής δερματίτιδας εξ αρχής ή εάν η εμφάνιση του δερματικού λεμφώματος είναι το αποτέλεσμα της δράσης του βιολογικού παράγοντα στην εξέλιξη της νόσου.

Οι ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13 φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των CTCLs καθώς και στον κνησμό που σχετίζεται με τη νόσο. Η MF στα προχωρημένα στάδια χαρακτηρίζεται από μία TH2 ανοσολογική απάντηση και σε αυτή η IL-13 αποτελεί την κυρίαρχη κυτοκίνη η οποία δρα ως ισχυρός αυξητικός παράγοντας στα νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία εκφράζουν IL-13α1 και α2 υποδοχείς.<sup>11</sup> Ως εκ τούτου, οι αποκλειστές των IL4/13 όπως το Dupilumab θα μπορούσαν θεωρητικά να έχουν ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με MF, διατηρώντας και αποκαθιστώντας την TH1/TH2 απάντηση και το μικροπεριβάλλον του όγκου. Ωστόσο στα πρόσφατα δημοσιευμένα περιστατικά εμφάνισης MF μετά από χρήση του Dupilumab φαίνεται ότι μία αρχική βελτίωση του εξανθήματος ακολουθείται συνήθως από σημαντική επιδείνωση και τελική διάγνωση CTCL.<sup>12</sup> Οι Espinosa et al περιέγραψαν τα αποτελέσματα της θεραπείας με Dupilumab σε 4 ασθενείς με εμφάνιση AD όψιμης έναρξης (μέση ηλικία διάγνωσης 65.5 έτη) και σε 3 ασθενείς με διαγνωσμένο CTCL.<sup>13</sup> Στους 6 από τους 7 ασθενείς παρατηρήθηκε αρχική βελτίωση, η οποία όμως ακολουθήθηκε από επιδείνωση της νόσου

σε ότι αφορά στην έκταση (7 ασθενείς), στον κνησμό (5 ασθενείς), στην εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας (3 ασθενείς) και συστηματικών συμπτωμάτων (3 ασθενείς). Και οι 4 ασθενείς με AD διαγνώστηκαν τελικά με MF ενώ 2 από τους 3 ασθενείς με CTCL τελικά κατέληξαν. Η αρχική βελτίωση μπορεί να αποδοθεί στην ύφεση του κνησμού και την αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού. Μετά όμως από αυτό το προσωρινό όφελος, η πρόοδος της νόσου με ταχεία ανάπτυξη όγκων και/ή αιματολογική συμμετοχή σε κάποιες περιπτώσεις εγείρει ανησυχία. Έχει προταθεί η υπόθεση ότι ο αποκλεισμός της IL-4Ra από το Dupilumab μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ελεύθερης IL-13 η οποία δεσμεύεται στον υποδοχέα IL-13Ra2 που σχετίζεται με την εξέλιξη της MF.<sup>14</sup> Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν την ανάγκη να είμαστε σε εγρήγορση για την πιθανή ανάπτυξη λεμφωμάτων που σχετίζονται με τις οδούς IL-13 και IL-4 σε ασθενείς με κακή ανταπόκριση στις θεραπείες της AD.

Τέλος, σε ότι αφορά στους JAK αναστολείς, αν και υπάρχουν αναφορές ανάπτυξης λεμφώματος του τύπου της λεμφωματοειδούς βλατίδωσης μετά από χορήγηση Upadacitinib, και Tofacitinib και ερυθροδερμίας, συνδρόμου Sezary, και MF σταδίου όγκων μετά από χορήγηση Baricitinib και Ruxolitinib, εν τούτοις, δεδομένου ότι ο καταρράκτης σηματοδότησης JAK-STAT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση των δερματικών λεμφωμάτων οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενοι στόχοι για

τη θεραπεία των CTCL.<sup>15,16,17,18</sup> Σε θεωρητική βάση αποτελούν ασφαλείς θεραπείες για τους ασθενείς με υποκείμενη MF.<sup>19</sup> Εν τούτοις, καθώς τα δερματικά λεμφώματα συνήθως εμφανίζονται σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι απαραίτητη η διεξαγωγή προοπτικών μελετών για να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με CTCL.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σπογγοειδής μυκητίαση είναι ένα νόσημα το οποίο αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Η δερματολογική κοινότητα θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για τον αποκλεισμό CTCL κυρίως στην περίπτωση ασθενών με όψιμη εμφάνιση AD ή ψωρίασης, χωρίς οικογενειακό ιστορικό ή σε ασθενείς με άτυπες εκδηλώσεις των νοσημάτων αυτών. Μέχρι στιγμής τα δεδομένα ασφάλειας μας έρχονται από σειρές ασθενών και μετα-αναλύσεις. Είναι απαραίτητο να επιστρέψουμε στην βασικές επιστήμες και να διερευνήσουμε τον ρόλο των μορίων στόχων σε προκλινικά μοντέλα, αλλά το κυριότερο, να γίνει ένα μεγάλο πολυκεντρικό μητρώο ασθενών με δερματικά λεμφώματα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για καλοήθεις δερματοπάθειες με κλασικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή/και βιολογικούς παράγοντες για τη συλλογή δεδομένων και την περαιτέρω αποσαφήνιση της αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ψωρίασης, ατοπικής δερματίτιδας και σπογγοειδούς μυκητίασης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kaliampou S, Nikolaou V, Niforou A, et al. Epidemiological trends in cutaneous lymphomas in Greece. *Eur J Dermatol* 2023; 33:664-673.
- Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1435-1436.
- Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194-2201.
- Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Risk of lymphohematologic malignancies in patients with chronic plaque psoriasis: a systematic review with meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 S0190-9622 (21)02212-X.
- Nikolaou V, Gerochristou M, Marinos L, et al. Lymphoproliferative skin reactions induced by anti-TNFA: an open question. *J Dermatolog Treat* 2020; 31: 99-102.
- Chupin A, Perduca V, Meyer A, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative risk of lymphoma with anti-tumour necrosis factor agents and/or thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1289-1297
- Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):241-251
- Amitay-Leish I, Gueenova E, Ortiz-Romero PL et al. The course of mycosis fungoies under cytokine pathway blockers: a multicentre analysis of real life clinical data. *Acta Derm Venereol* 2020 ;100(16) adv00277
- Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:1848-1852.
- Nakazaki K, Yoshida m, Masamoto Y, et al. Discordant lymphomas of classic Hodgkin lymphoma and peripheral T-cell lymphoma following dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Int J Hematol* 2022; 116:446-452.
- Geskin LJ, Viragova S, Stolz DB, Fuscioitti P. Interleukin-13 is overexpressed in cutaneous T-cell lymphoma cells and regulates their proliferation. *Blood* 2015;125:2798-2805.
- Park A, Wong L, Lang A, et al. Cutaneous T-cell lymphoma following



- dupilumab use:: a systematic review. *Int J Dermatol* 2023; 62:862-876.
13. Espinosa ML, Nguyen MT, Aquirre AS, et al. Progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab: case review of 7 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:197-199.
14. Hollins LC, Wirth P, Fulchiero GJ Jr, Foulke GT. Long-standing dermatitis treated with dupilumab with subsequent progression to cutaneous T-cell lymphoma. *Cutis*. 2020;106(2):E8-E11.
15. Knapp 3rd C, Steele E, Mengden-Koon S, et al. A case of Tofacitinib-induced lymphomatoid papulosis with ocular involvement. *Am J Dermatopathol* 2022; 44: 523-525.
16. Linuma S, Hayashi K, Noguchi A, Ishida-Yamamoto A. Lymphomatoid papulosis during upadacitinib treatment for rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol* 2022; 32:142-143.
17. Saito K., Shimauchi T., Kageyama R., et al. A case of Sézary syndrome in a patient during treatment with baricitinib for seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2023;48:391–393
18. Cohen E., Bozonnat A., Battistella M., et al. Severe relapses of cutaneous T-cell lymphoma after treatment of chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023;38:e32–e34.
19. Seyed Mohammad Vahabi, Saeed Bahramian, Farzad Esmaili et al. JAK Inhibitors in Cutaneous T-Cell Lymphoma: Friend or Foe? A Systematic Review of the Published Literature. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar; 16(5): 861.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Βασιλική Νικολάου**

**email: drviknik@yahoo.com**