

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Sézary szindróma miatt kezelt betegeivel szerzett tapasztalatok összefoglalása

Experiences with Sézary syndrome. Review of 23 cases treated at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology of the Semmelweis University, Budapest

SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, SZEPESI ÁGOTA DR.², TREMMEL ANNA DR.³,
HOLLÓ PÉTER DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. sz Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet. Budapest²
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati
és Onkológiai Klinika Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A primer cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) egy súlyos klinikai megjelenési formája az erythrodermával, nyirokcsomó- és vérérintettséggel járó Sézary szindróma. Retrospektív adatbázis-alapú vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2016.01.01-2022.06.30. között észlelt, diagnosztizált és kezelt 23 Sézary szindrómában szenvedő beteg, 8 nő és 15 férfi anyagát tekintettük át.

A betegek medián követési ideje 42 (6-167) hónap volt. Kórlefolyás szerint 17,4% komplett remisszióba került, 30,4% parciális remissziót ért el, 13 %-uk állapota stabil maradt, míg progressziót 39,1% esetén láttunk.

A leggyakrabban alkalmazott terápiás entitások az extracorporalis photopheresis (95,6%), a bexarotén (52,2%), methotrexat (43,5%) és az acitretin (34,8%) kezelés voltak.

Az Sézary szindróma diagnosztizálása, kezelése jelentős kihívást jelent. Minden erythroderma esetén javasolt szövettani mintavétel, CTCL igazolódása esetén a TNMB-besoroláshoz szükséges vizsgálatok elvégzése. A betegség korai szakaszában fontos a hozzáférés a bőrre irányuló (fénykezelés, radioterápia) és immunmoduláns szisztémás kezelésekhez (ECP, retinoidok, MTX), ugyanakkor a progressziót mutató betegek ellátásában elengedhetetlen az együttműködés hematológiai, őssejt-transzplantációs centrummal.

Kulcsszavak:

**Sézary szindróma – CTCL – erythroderma –
klonalitás – fénykezelés – ECP**

SUMMARY

Sézary syndrome is a primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) with severe clinical manifestations characterized by erythroderma, lymph node and blood involvement. In our retrospective database-based study we reviewed data of 23 patients (8 women and 15 men) diagnosed and treated with Sézary syndrome at our Institute from 1st January 2016 to 30th June 2022.

The median follow-up time of patients was 42 (6-167) months. According to the course of the disease, 17.4% of patients went into complete remission, 30.4% achieved partial remission, 13% remained stable, while progression was seen in 39.1% of the cases.

The most frequently used therapeutic entities were extracorporal photopheresis (95.6%), bexarotene (52.2%), methotrexate (43.5%) and acitretine (34.8%).

The diagnosis and treatment of Sézary syndrome remains a significant challenge. In all cases of erythroderma, histological sampling is recommended, and if CTCL is confirmed, staging examinations for TNMB classification should be performed. In the early stages of the disease, access to skin-directed therapies (phototherapy, radiotherapy) and immunomodulatory systemic treatments (ECP, retinoids, MTX) is crucial, while cooperation with hematological and stem cell transplantation centers is essential in the care of patients showing progression.

Key words:

**Sézary syndrome – CTCL – erythroderma –
clonality – phototherapy – ECP**

Rövidítések jegyzéke

alloSCT	allogenic stem cell transplantation (allogén őssejt-átültetés)
BV	brentuximab-vedotin
CHOP	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednisonon polikemoterápia
CLIPi	Cutaneous Lymphoma International Prognostic index
CLIC	Cutaneous Lymphoma International Consortium
CR	komplett remisszió
CTCL	cutan T-sejtes lymphoma
ECP	extracorporalis photopheresis
EESzT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	Etoposid, methylprednisolon, cytarabin, cysplatin polikemoterápia
ESMO	European Society for Medical Oncology
IFN:	interferon
KT	kemoterápia
LCT	large cell transformation (nagysejtes transzformáció)
LDH	laktát dehidrogenáz enzim
MSWAT	Modified Severity-Weighted Assessment Tool
MTX	methotrexat
NbUVB	narrow band (keskeny hullámhossz-spektrumú) ultraibolya-B fénykezelés
PCL	primer cutan lymphoma
PCR	polymerase chain reaction (polimeráz láncreakció)
PD	progresszív betegség
PR	parciális remisszió
PROCLIPi	PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index
PTCL-NOS	perifériás T-sejtes lymphoma – másként nem osztályozható
PUVA	Psoralen + ultraibolya-A fénykezelés
RTG	Röntgen
RT	radioterápia
SD	stabil betegség
TCR	T-sejt receptor
TSEBT	total skin electron beam therapy (teljes bőrfelület elektronsugár kezelése)
WHO	World Health Organization

Primer cutan lymphomának (PCL) azon lymphoproliferatív megbetegedéseket nevezzük, amelyek a tünetek észleléskor és az azt követő ½ évben nem járnak szisztémás érintettséggel. A betegségcsoport klasszifikációja (WHO-EORTC, 2018) ide sorolja a bőr mellett vér- és nyirokcsomóérintettséggel járó Sézary szindrómát (SS) is (1).

Hazai epidemiológiai adatok nem állnak rendelkezésre, de nemzetközi vizsgálatok az incidencia és prevalencia növekedését észlelték mycosis fungoides (MF) és még kifejezettebben SS esetében. Hollandiában 2000-2019 között 0,19-ről 0,46/100000-re növekedett az MF, 0,013-ről 0,075-re az SS incidenciája (2, 3), Finnországban 1998-2016 között MF esetén 2,04-ről 5,38/100 000-re nőtt a prevalencia, míg SS esetén ez változás 0,16-0,36/100 000 volt (4). Az Amerikai Egyesült Államokban 2000-2018 között MF esetében évente átlagosan 1,34%-kal, SS esetén évente 3,83%-kal növekedett az incidencia. (5,6) Emellett összefüggést észleltek az incidencia-növekedés és az régió

iparosodottságának mértéke között, felhívva a figyelmet környezeti faktorok esetleges szerepére (7, 8).

A Sézary szindróma legmarkánsabb klinikai tünete az erythroderma, amelyről a bőrfelület több mint 80%-át érintő erythema fennállásakor beszélhetünk. Az erythrodermás betegek diagnosztizálása és menedzmentje komoly kihívás a bőrgyógyászok számára, mert a felnőttkorban kialakuló erythroderma hátterében a cutan lymphomán kívül többféle kórfolyamat is állhat (9-13).

SS diagnózisának felállításához az erythrodermás bőr szövettani, immunhisztokémiai vizsgálata mellett a perifériás vér áramlási cytometriás vizsgálata, a nyirokcsomó- és viscerális érintettség megítélését szolgáló képalkotó vizsgálatok és a bőr-, vér-, nyirokcsomó-mintákból klonalitás meghatározása szükséges molekuláris genetikai (TCR génátrendeződés) vizsgálattal (1, 2, 16-18). Vérérintettség nélkül, vagy határérték alatti keringő lymphomasejtszám esetén a folyamat erythrodermás mycosis fungoides variánsként diagnosztizálható (9-12). A TNMB besorolás alapján a Sézary-szindróma T4 N2-3 M0 B2 CTCL-ként definiálható (19-22).

Anyag – módszer

Célunk az intézetünkben SS-val kezelt betegek demográfiai összetételének, a kórlefolyásnak és a terápiás gyakorlatnak ismeretése valamint a nemzetközi adatokkal történő összevetése volt.

Betegek és módszerek

Retrospektív adatbázis-alapú vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán 2016.01.01-2022.06.30. között észlelt, diagnosztizált és kezelt 23 SS-ban szenvedő beteg anyagát tekintettük át. Forrásként a Semmelweis Egyetem kórházinformatikai rendszeréből (Medsol) és az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESzT) hozzáférhető dokumentumokat használtuk fel. Minden beteg esetében áttekintettük az évek során elvégzett, morfológiai és immunhisztokémiai leírást tartalmazó szövettani leleteket, képalkotó vizsgálatok eredményeit, az áramlási-cytometriás leleteket és az esetleges csontvelő-, illetve nyirokcsomó-biopsziából származó leleteket, valamint a bőrből, perifériás vérből, esetlegesen egyéb mintákból elvégzett molekuláris genetikai vizsgálatok eredményeit. A betegek többségének diagnózisát a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Hematopatológiai Munkacsoportjának munkatársai állították fel. Más intézményben készült szövettani lelettel érkező betegek mindegyikénél történt ismételt mintavétel. A diagnózis felállításánál az ISCL/EORTC kritériumokat vettük alapul (1, 2, 11, 16, 17, 21, 22).

A non-Hodgkin lymphoma k.m.n. (C8590), mycosis fungoides (C8400), Sézary szindróma (C8410) diagnózissal klinikánkon észlelt betegek közül kiválogattuk azon, intézetünkben, vagy társklinikákkal együtt kezelt 23 beteget, akiknél a szövettani vizsgálat MF/SS diagnózisát állította fel az erythroderma hátterében és a B2-stádiumnak megfelelő vérerintettséget mutattak. A nyirokcsomó-státusz klinikai, képalkotó vizsgálattal és szövettani mintavétellel történő megítélése nem volt minden betegben fellelhető, emiatt az N2-3 stádiumot nem szabtuk a beválogatás feltételül.

A klinikum, kezelés, kórlefolyás megítélésére a klinikai dokumentációt használtuk. A vizsgálatból a 6 hónapnál rövidebb ideig követett betegek adatait kizártuk. A beteg utolsó megjelenése utáni történésekről, a beteg szem elől vesztésének okáról kevés esetben találtunk pontos információt. Ez fokozottan igaz volt a COVID-19 pandémia időszakában a gondozás alól kikerült betegekre.

Eredmények

Demográfiai adatok, stádiumbeosztás

A vizsgálatban szereplő 23 beteg 34,8%-a nő (8 beteg), 65,2%-a férfi volt (15 beteg). A nő:férfi arány 1:1,87 volt. Az átlagéletkor a tünetek jelentkezésekor 62 (medián 62, 34-82) év, nők esetében 71 év (medián 71 év, 59-82), a férfiaknál 57 év (medián 61 év, 34-80) volt (1. ábra).

A diagnózisig eltelt idő mediánja 14 (6-144) hónap, nők esetén 19 hónap (3-60), férfiaknál 13 hónap (6-144) volt (1. táblázat, 1. ábra, 2. ábra).

22 beteg esetén a betegség kezdetén IVA1, 1 beteg esetén IVA2 (4. sz. beteg) betegségstádium volt megállapítható. A betegségelfolyás során további 2 (7., 23. sz.) betegnél (összesen 13%) igazolódott szövettanilag N3 nyirokcsomóerintettség és 1 betegnél (4,3%) viscerális propagáció (9. sz. beteg).

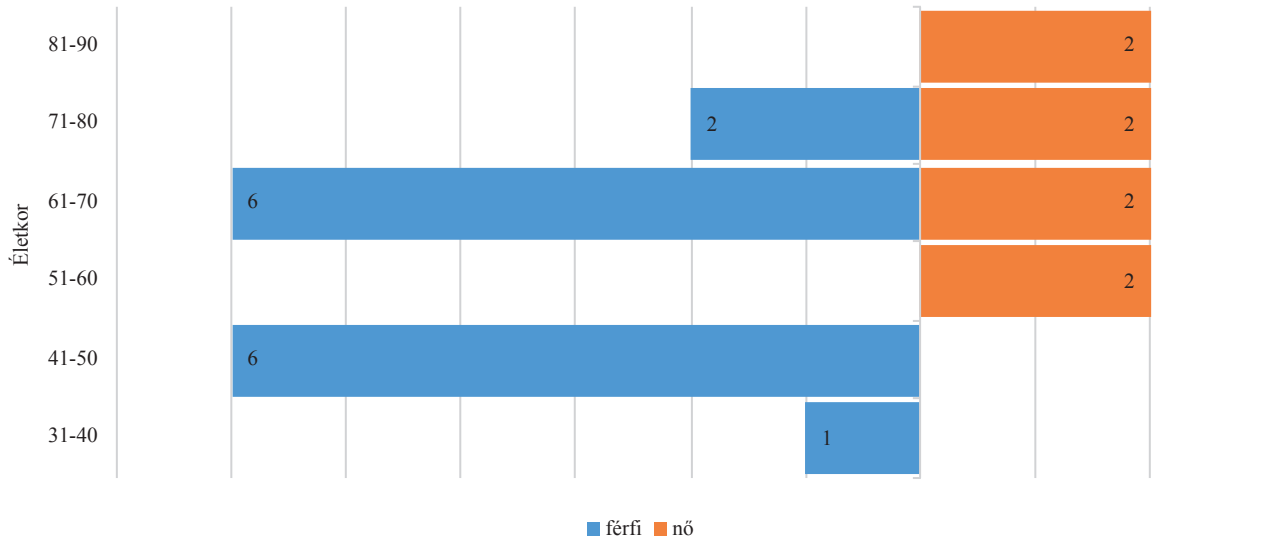
A szövettani jellemzők közül a rossz prognosztikai értékkel bíró nagysejtes transzformációt 2 betegünkél detektáltuk. Egyikük elvesztésében ez egyértelműen szerepet játszott, míg a másik beteg stabilan remisszióban van minimális reziduális börtünettel. Bőrből kimutatott klonalitás (52,2%-a) esetén valamivel gyakoribb a progresszív lefolyás (klonális: 41,7%, nem-klonális: 36,4%), és jelentősen

No	Nem	Kor	T _D	LCT	LDH ↑	Klón bőr	Klón vér	Sézary sejt (G/l)	Terápiás vonal	Lefolyás	Követés	Él	Exit. SS	Exit. egyéb	Elvesztett
1	N	59	24			+		18,0	7	PD	94		+		
2	N	60	60		+	+		1,0	6	SD	148	+			
3	N	68	10		+	+		20,5	4	PR	47		+		
4	N	68	0		+			12,0	4	PR	23				+
5	N	74	13		+	+		1,0	2	CR	42				+
6	N	75	28					1,8	2	PD	40			+	
7	N	81	12		+		+	5,0	4	PR	17	+			
8	N	82	24				+	2,1	3	PR	22	+			
9	F	34	0		+	+		1,2	7	PD	13		+		
10	F	42	12					1,2	6	SD	57	+			
11	F	46	9		+			23,0	2	PD	24				+
12	F	47	120	+		+		1,5	3	PD	26		+		
13	F	48	6		+	+	+	13,2	4	CR	117	+			
14	F	49	60		+		+	3,8	7	PR	167	+			
15	F	50	27		+		+	1,0	4	PR	34			+	
16	F	61	14		+		+	2,0	3	CR	122	+			
17	F	61	8		+	+	+	1,1	7	PD	114		+		
18	F	62	8		+	+		1,7	2	CR	53				+
19	F	62	15				+	1,1	2	PD	49				+
20	F	66	72			+		1,7	1	SD	6	+			
21	F	67	144		+	+		5,5	3	PD	58		+		
22	F	79	10	+	+			5,5	3	PR	21	+			
23	F	80	6		+	+	+	1,1	2	PD	13		+		

1. táblázat

Sézary szindrómával gondozott betegek

N: nő, F: férfi, T_D: diagnózisig eltelt idő (hónap), LCT: nagysejtes transzformáció, LDH ↑: tejsav-dehidrogenáz emelkedés, Klón: igazolt monoklonalitás



1. ábra

Sézary szindrómával gondozott betegek koreloszlása

nagyobb a lymphoma-specifikus halálozás aránya (50% vs. 9%).

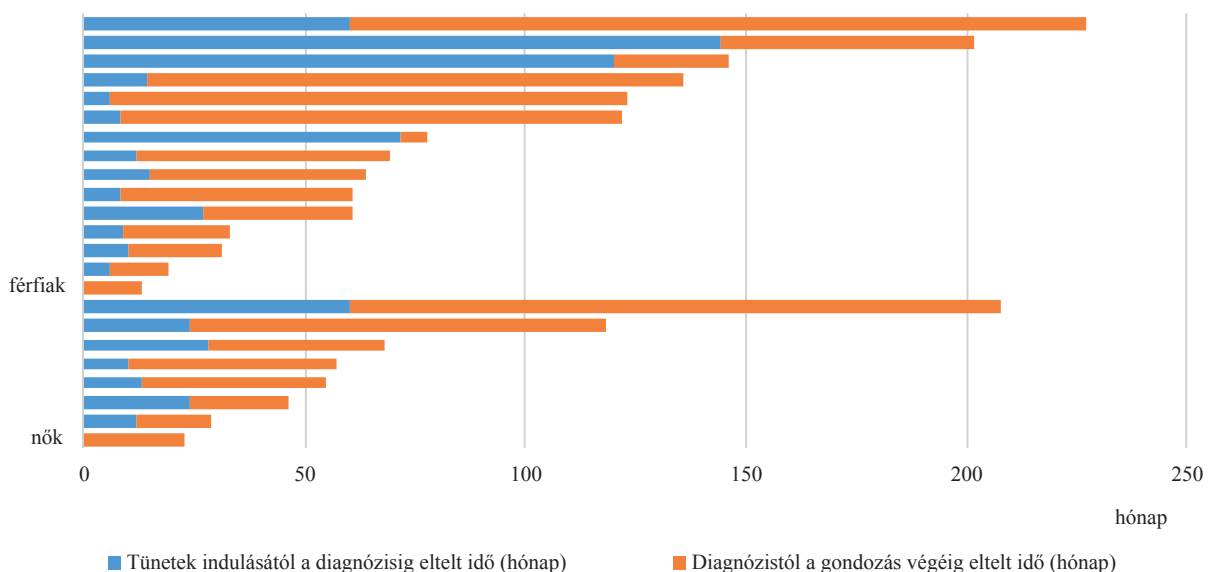
A magas koncentrációjú (≥ 5 G/L) Sézary-sejttel rendelkező betegeink esetében (8 beteg) kedvezőtlen betegségfolyást láttunk. Kezelésre ezen betegek fele nem reagált, és a SS-val kapcsolatos elhalálozás is 50% volt. A rutinszerűen elvégzett LDH vizsgálat a hagyományos cut-off érték mellett nem volt alkalmas prognosztikai csoportok elkülönítésére: normális LDH-értéket mutató 6 beteg kórfolyamatából 4 progresszív volt (66,7%), 2 beteg hunyt el a betegség miatt (33,3%). Emelkedett LDH esetén (17 beteg) a progresszió és halálozás aránya 29,4% volt.

A betegség lefolyásának értékelése (CR/PR/SD/PD) a klinikus kórlapba rögzített véleménye alapján történt. Sem

a bőr érintettség mSWAT szerinti értékeléséhez, sem képalkotó vagy laboratóriumi vizsgálatok eredményéhez nem kötöttük a lefolyási csoportba sorolást.

Az onkológiai vizsgálatoknál szokványos túlélési időt (OS) adathiány miatt nem tudunk számolni. Ehelyett a betegút végpontjának az utolsó regisztrált megjelenést tekintettük, bár a betegek elmaradását nem csak a betegség miatti elhalálozás, de más betegségek megjelenése, esetleg javulás, gyógyulás, illetve nem egészségügyi faktorok is okozhatták. A követési idő nagyon nagy szórást mutatott (1-167 hónap). A medián követési idő nők esetében 41 (17-148), férfiak esetén 49 (6-167) hónap volt.

A gondozás során a betegek 17,4%-a komplett remisszióba került, 30,4% parciális remissziót ért el, 13 %-uk



2. ábra

Sézary szindrómával gondozott betegek diagnózisig eltelt és követési ideje betegenként, nemenként

állapota stabil maradt, míg progressziót 39,1% esetén látnak. A 23 betegből 9 áll jelenleg is gondozás alatt, a betegség következtében 7 beteget (30,4%) vesztettünk el, 2 beteg egyéb okból (pneumonia és colitis) hunyt el. 7 beteg esetében az utolsó megjelenés utáni történésekről nincs pontos dokumentáció.

Kezelési gyakorlat

Betegeink gondozása során a kezelési vonalak mediánja 3 (1-7) volt. A kezelések megoszlása vonalankénti bontásban a 3. ábrán látható.

A bőrre irányuló kezelések (SDT) között a lokális emolliens és kortikoszteroid externák használatát nem vizsgáltuk, mert azokat szinte mindegyik beteg alkalmazta átmeneti vagy kiegészítő kezelésként. SDT közül betegeinknél a fénykezelés (nbUVB, PUVA) illetve radioterápia (felületi lágy RTG kezelés, TSEB kezelés) alkalmazását vizsgáltuk. Fénykezelés többnyire az első vonalakban (1-2. vonalban 2, illetve 3 kezelés) történt, 1 beteg a 2. és 6. kezelési vonalban is kapott fénykezelést. Radioterápiás eljárások közül 1 beteg részesült TSEB kezelésben, 1 beteg pedig palliatív felületi irradiációt kapott (2. ill. 6. kezelésként).

A kezdeti kezelési vonalakban a domináns eljárás az ECP volt (1. vonal: 12 beteg (52,2%), 2. vonal: 7 beteg (30,4%)). Betegségkarrierje során 22 beteg kapott ECP-kezelést (95,6%).

A farmakoténipifban retinoidokat alkalmaztunk leggyakrabban. Acitretint 1. vonalban 6 beteg (26,1%), 2. vonalban 4 beteg (17,4%), összesen 9 beteg (34,8%), míg bexarotent 2. vonaltól összesen 12 beteg (52,2%) kapott. 10 beteg (43,5%) kapott methotrexatot, amely szinte mindegyik terápiás vonalban alkalmazásra került. Interferont összesen 6 beteg kapott (26,1%). 7 CD30 pozitív betegségben szenvedő beteg esetén brentuximab vedotin

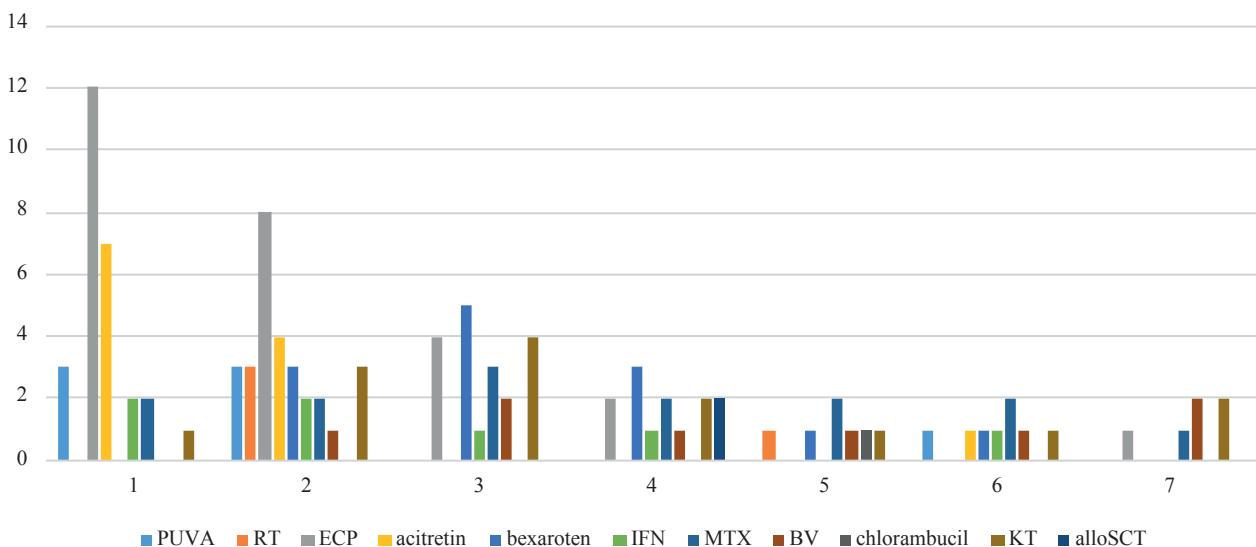
is szerepet kapott. Utóbbit 2 beteg monoterápiában (1., 14. sz. betegek), 4 beteg (15., 17., 22., 23. sz. beteg) bendamustinnal kombinációban kapta. 2 beteg gemcitabin, 1 bendamustin monokemoterápiában részesült (2. vonaltól). 2 beteg kapott chlorambucil+methylprednisolon kezelést. Egy betegnél más centrumban CHOP-val kezdték a kezelést, és egy kemorezisztens beteg több vonalban részesült cytotoxikus kezelésben (gemcitabin, ESHAP, HD MTX, cytarabin). 2 férfibeteg esetében történt allogén őssejtátültetés.

Megbeszélés

Betegeink kor- és nembeli eloszlása megfelel a nemzetközi tapasztalatoknak (23, 24). Vizsgálatunkban a medián életkor 62 év volt, *Quaglino és munkatársai* által vizsgált előrehaladott (IIB-IVB) MF/SS-ban szenvedő 853 fős betegpopulációban 64 év, míg *Miyashiro* által vizsgált erythrodermás beteganyagban SS-val diagnosztizált betegek medián életkora 62,5 év volt. Betegeink közt a nők életkora volt magasabb (71 vs. 61 év). A nő:férfi arány betegeink közt 1:1,87 volt, a fenti tanulmányokban ezt 1:1,61-nek, illetve 1:1,41-nek találták. Ez alátámasztja, hogy a férfi nem fokozott kockázatot jelent a súlyos betegség kialakulása szempontjából (25-28).

A diagnózisig eltelt idő mediánja 14 (6-144) hónap volt, ami pontosan megfelel a PROCLIFI vizsgálatban tapasztalt értéknek (28). Ez jelentősen rövidebb, mint amit korai MF esetén tapasztaltak (36 hónap). Ugyanakkor voltak betegek, akik bőrtünetek 5 évnél (5 beteg), vagy akár 10 évnél régebbre visszanyúló (2 beteg) fennállásáról számoltak be.

Vannak arra vonatkozó adatok, hogy az erythroderma jellege prognosztikai szempontból jelentőséggel bírhat. *Rocuzzo és mtsai* a következő stádiumokra osztják az erythrodermát: E0: suberythroderma (foltok, plakkok),



3. ábra
Kezelések gyakorisága terápiás vonalanként

E1: erythematosus erythroderma, E2: infiltratív erythroderma, E3: melanoderma. 144 betegen vizsgálták a klinikai kép progresszióját, és különbséget találtak a stádiumok közt a túlélés tekintetében (29).

A szövettani jellemzők közül a bőrből kimutatott klonalitás mellett a keringésben megjelenő magas (>5 G/L) Sézary-sejt szám volt kapcsolatba hozható a kedvezőtlen betegségfolyással és az emelkedett lymphoma-specifikus halálozással.

Az irodalomban felvetett biomarkerek, mint a T-plasztin, Twist, KIR3DL2, NKp46, Tox, miRNS meghatározása sajnos még nem a rutindiagnosztika része. (30) A vizsgálat alatt álló biomarkereket *Csányi és munkatársai* ismertették (31).

Az általunk vizsgált kohorszban a medián követési idő 42 (6-167) hónap volt, ami jelentősen hosszabb, mint Quaglino és mtsai (20,7 hónap), illetve mint *Myashiro és mtsai* (14,1 (7,3-33,9) által leírt túlélési idő (23, 24).

Kezelési gyakorlat összehasonlítása az irodalmi adatokkal

A SS-ban kuratív kezelés nem ismert, minden terápia palliatívnek tekinthető, melynek célja a beteg tüneteinek javítása, az életminőség növelése, az immunkompetencia megőrzése, a progresszió lassítása és így a túlélés megnövelése. A SS-ban szenvedő betegek ellátása során bőrre irányuló kezelések és szisztémásan ható farmakológiai kezelések alkalmazhatók. A kezelések önmagukban is, de gyakrabban kombináltan alkalmazhatóak. A betegcsoportra jellemző a nem kielégő terápiás eredmény, néha a mellékhatások miatti terápiaváltás, így a kezelési vonalak magas száma. Bár a terápiás döntést nemzetközileg elfogadott irányelvek alapján hozza meg az orvos, a terápia során mégis számos egyéb szempont mérlegelésére van szükség (32-34). Saját anyagunkban 7-ig regisztráltuk a kezelési vonalakat. Ezek mediánja 3 (1-7+) volt.

Saját gyakorlatunkban a bőrre irányuló eljárások közül a fototerápia SS kezelésében kisebb szerephez jut, mint I-III stádiumú MF-es betegek esetén. Radioterápiát 1. vonalban nem alkalmaztunk, az palliációként alacsony N-és B-stádium esetén javasolható többedik vonalban (SRT és TSEBT is).

A bőrre irányuló kezelések között a lokális emolliens és szükség esetén kortikoszteroid externák nem elkerülhetőek a szubjektív panaszok enyhítése, a barrier-funkció megtartása érdekében, akárcsak a megfelelő antiszeptikus lokális kezelés a bőr *Staphylococcus aureus* kolonizációjának megelőzése szempontjából (35, 36). A klórmetin gél az erythroderma kezelésében nem játszik szerepet.

A jelenleg ismert irányelveket a III-IV. stádiumú MF/SS kezelésére az 2. táblázat mutatja be. Az ESMO és EORTC ajánlások alapján SS esetén 1. vonalban ECP javasolt önmagában vagy interferonnal, retinoiddal kombinálva. Esetenként interferon és fotokemoterápia (PUVA), chlorambucil+prednisolon vagy alacsony dóziszú MTX választható. (34) Az NCCN javaslata első vonalban a fen-

tek mellett tartalmazza a bexarotent, a mogamulizumabot és az Európában nem hozzáférhető HDAC-inhibitorokat. (36) (2. táblázat) A SS-ban szenvedő betegek többsége ECP (52,2%) illetve acitretin (26,1%) kezelésben részesült. Az acitretin könnyű hozzáférhetősége miatt gyakran használt gyógyszer, jól kombinálható fénykezeléssel (REPUVA). Az interferon-alfa-2a piacról való eltűnésével a hatóanyag alkalmazása csökkent. Szükség esetén pegilált formában adható (peginterferon-alfa-2a). Az MTX szintén kiszámítható mellékhatásprofilja, könnyű hozzáférhetősége miatt kedvelt terápia. Kumulatív toxicitásával számolni kell hosszú betegkövetés esetén.

Az ajánlások alapján másodvonalon monokemoterápia (gemcitabin v liposzomális doxorubicin), kombinált kemoterápia, alacsony dóziszú alemtuzumab vagy allogén őssejtátültetés jön szóba. A tengerentúli ajánlásokban megjelenik a PD-1 gátló pembrolizumab is. Klinikánk gyakorlatában a 2. vonaltól ECP mellett a bexarotent és MTX kezelés volt a leggyakoribb (52,2-43,5%). A bexarotent mellékhatás-spektruma miatt jelenthet problémát, ugyanakkor a jól reagáló betegek körében a hosszú távú betegségkontroll kiváló eszköze. Szintén 2. vonalban jelenik meg a 2018-óta CTCL indikációval is bíró brentuximab vedotin (30,4%).

Magas kockázatú IV. stádiumú betegség esetén (IVA2, IVB) első vonalban is javasolt kemoterápia (gemcitabin vagy liposzomális doxorubicin, illetve CD30-ellenes antitest-toxin konjugátum (brentuximab vedotin). A másodvonali terápiák között a kombinált kemoterápia, őssejt-traszplantációt szerepel, illetve itt is megjelenik az alemtuzumab és mogamulizumab (NCCN). Kemoterápiák közül gemcitabin mellett az együttműködő hematológiai centrumban bendamustin monokemoterápia, bendamustin+brentuximab-vedotin kombináció a gyakorlat. Sajnos mogamulizumab adására intézetünkben még nem volt lehetőség.

Az allogén őssejt-átültetésnek MF/SS kezelésében az első vonalbeli terápiára nem reagáló, és az eljárásra alkalmas állapotban lévő betegek kezelésében van szerepe. Egy részről ez az egyetlen eljárás, mely a gyógyulás lehetőségét kínálja (PFS: 36%, OS: 59%), másrészt magas a relapszus-arány (25-61%) és a transzplantációval kapcsolatos mortalitás (22-36%). (38, 39) Betegeink közül egy férfi stabilan komplett remisszióban van az alloSCT óta, másik férfibetegünk bőrtünetei a transzplantáció után részben recidiváltak.

A jövőben előrelépést jelentő új terápiákról magyarul is olvashatunk összefoglalót (40).

A Sézary szindrómában szenvedő betegek életminőségét talán leginkább befolyásoló panasz a pruritus. Ennek felmérése, kezelése, monitorozása kiemelt jelentőséggel bír, melyről részletes tájékoztatást kaphatunk *Jakab és munkatársai* összefoglalójából. (41) Saját gyakorlatunkban a nem-szedáló és szedáló antihisztaminok mellett fénykezeléssel, esetenként amitriptilin, gabapentin/pregabalin illetve off-label engedély birtokában aprepitant adásával próbáljuk uralni a viszketést.

ESMO	MF St. III	SS	IV A2/IVB	
1. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • SDT ± retinoidok, IFN α • ECP± IFN±retinoidok alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • ECP ± IFN α ± retinoidok • IFN ± PUVA • Chlorambucil + prednisolon • Alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Doxorubicin • Brentuximab-vedotin 	
2. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • TSEB 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Kombinált kemoterápia • Alacsony dóziséjú alemtuzumab • Allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinált kemoterápia • Allo-SCT 	
EORTC	MF St. III	SS	IVA2/IVB	
1. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • SDT ± retinoidok, IFN α • ECP ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dóziséjú MTX • TSEB 	<ul style="list-style-type: none"> • ECP • Chlorambucil + prednisolon • ECP/PUVA ± IFN α ± retinoidok • Alacsony dóziséjú MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Radioterápia • Alemtuzumab • Allo-SCT 	
2. vonal	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Allo-SCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Monokemoterápia <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Polikemoterápia (CHOP, -szerű) • Alemtuzumab • Allo-SCT 		
NCCN	St. III MF	SS (<5 G/l)	SS (>5 G/l)IV	MF IVA2, IVB
Preferált	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten • Brentuximab-vedotin • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • ECP + IFN α /Retinoid • Foth. + IFN/Retinoid • Foth. + ECP • Retinoid + IFN 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten • ECP • IFN α • MTX • Mogamulizumab • Romidepsin • Vorinostat Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Foth.+ IFN/Retinoid • Foth.+ ECP • Retinoid + IFN α 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Mogamulizumab • Romidepsin Kombinált terápia: <ul style="list-style-type: none"> • Foth.+ ECP • Foth.+ IFN/Retinoid • ECP + IFN α ±/ Retinoid • Retinoid + IFN α 	Szisztémás kezelés + RT <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin
Ajánlott	<ul style="list-style-type: none"> • Vorinostat 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Brentuximab-vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Bexarotene • Brentuximab-vedotin • ECP • Gemcitabin • IFN α • Liposomális doxorubicin • MTX • Pembrolizumab • Pralatrexate • Vorinostat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mogamulizumab • Polikemoterápia
Hasznos	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • Alemtuzumab • Gemcitabin • IFN γ-1b • Isotretinoin • Liposomális doxorubicin • Pembrolizumab • Pralatrexate Bőrre irányuló kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Foth. • TSEBT 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin 	SDT + Szisztémás kezelések <ul style="list-style-type: none"> • Acitretin • IFN γ-1b • Isotretinoin 	MF-LCT <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin • Gemcitabin • Liposomális doxorubicin • Pralatrexate • Romidepsin • Polikemiterápia • Pembrolizumab

2. táblázat

MFSS terápia ajánlások

MF: mycosis fungoides, SS: Sézary szindróma, SDT: skin directed therapies (bőrre irányuló kezelések), IFN: interferon, ECP: extracorporalis photopheresis, MTX: methotrexat, TSEBT: total skin electron beam therapy (teljes bőrfelület elektronsugár kezelése), PUVA: Psoralen+ultraibolya A-fénykezelés, Allo-SCT: allogenic stem-cell transplantation (allogén őssejt-átültetés), RT: radioterápia, LCT: large cell transformation (nagysejtes transzformáció)

Megbeszélés

Az erythrodermával jelentkező beteg diagnózisának felállítása, a beteg ellátása továbbra is jelentős kihívást jelent. Fontos, hogy ilyen betegnél mindig történjen szövettani mintavétel, ha szükséges, több alkalommal is. (39, 40) A kezdeti vizsgálat részét képezi a nyirokcsomó-régiók fizikális vizsgálata, a beteg általános állapotának felmérése. CTCL igazolódása esetén a perifériás vér vizsgálata áramlási cytometriával, a nyirokcsomó-régiók értékelése képalkotó vizsgálattal (preferált a CT, PET-CT), klinikailag megnagyobbodott nyirokcsomók core-biopsziás vizsgálata javasolt/szükséges. Magas rizikójú betegek esetén hematológiai konzílium, cytotoxicus kezelés, alkalmas beteg esetén alloSCT megfontolása szükséges.

A szisztémás kezelések palettája széles. A terápia megválasztását a szakmai irányelvek mellett befolyásolja a gyógyszer toxicitása, hozzáférhetősége, finanszírozása. Az ECP kiemelt szereppel bír a SS-ban szenvedő betegek ellátásában. A kevésbé toxikus eljárást gyengébb erőállapotú betegek is jól tolerálják. Megfelelő ütemezéssel kombinálható immunmoduláns (IFNa, bexaroten, alacsony dózisu MTX) és cytotoxicus (chlorambucil+prednisolon) kezeléssel is. Nagy előrelépést jelentett a CD30+ betegek kezelésében a brentuximab-vedotin CTCL indikációban történő jóváhagyása. A kezelés során fontos a mellékhatások monitorozása.

Fontos minden erythrodermás beteg követése, még akkor is, ha a kezdeti vizsgálatok során nem született meg lymphoproliferatív betegség diagnózisa. Lényeges a tüneti kezelés, a megfelelő viselkedéscsillapítás, lokális kezelés biztosítása és a pszichés szupportáció.

IRODALOM

1. *Willemze R, Cerroni L, Kempf W, és mtsai.*: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. (2019) *133*(16), 1703-1714. *Blood*. (2019) Sep 26 *133*(13), 1112. Erratum for: *Blood*. (2019) Apr 18 *133*(16), 1703-1714. doi: 10.1182/blood.2019002852.
2. *Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA.*: Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. (2023) Jan 193-209. doi: 10.1002/ajh.26760.
3. *Ottevanger R, de Bruin DT, Willemze R, és mtsai.*: Incidence of mycosis fungoides and Sézary syndrome in the Netherlands between 2000 and 2020. *Br J Dermatol*. (2021) Aug *185*(2), 434-435. doi: 10.1111/bjd.20048.
4. *Keto J, Hahtola S, Linna M, Väkevä L.*: Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998-2016. *BMC Health Serv Res*. (2021) Feb 22 *21*(1), 166. doi: 10.1186/s12913-021-06109-9.
5. *Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M.*: Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* (2013) *149*, 1295–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5526.
6. *Cai ZR, Chen ML, Weinstock és mtsai.*: Incidence Trends of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma in the US From 2000 to 2018: A SEER Population Data Analysis. *JAMA Oncol*. (2022) Nov 1 *8*(11), 1690-1692. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3236.
7. *Ghazawi FM, Nechiporouk E, Rahme E és mtsai.*: Comprehensive analysis of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) incidence and mortality in Canada reveals changing trends and geographic clustering for this malignancy. *Cancer* (2017) *123*, 3550–67. doi: 10.1002/cncr.30758.
8. *Kayishunge D, Ly S, Su J, Wong HK.*: Epidemiologic Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma in Arkansas Reveals Demographic Disparities. *Cancers* (Basel). (2022) Sep 4 *14*(17), 4329. doi: 10.3390/cancers14174329.
9. *Yuan XY, Guo JY, Dang YP és mtsai.*: Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. (2010) May-Jun *20*(3), 373-7. doi: 10.1684/ejd.2010.0943.
10. *Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR és mtsai.*: Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. (2019) Sep *32*(3), 239-252. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.004.
11. *Moriarty B, Whittaker S.*: Diagnosis, prognosis and management of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. (2015) Apr *8*(2), 159-71. doi: 10.1586/17474086.2015.984681.
12. *Miyashiro, D., Sanches, J.A.*: Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* *10*, 9774 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-66040-7.
13. *Karadağ AS, Parisi LC.*: Sarcoidosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. (2019) May-Jun *37*(3), 240-254. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.005.
14. *Pileri A, Pellegrini C, Agostinelli C és mtsai.*: Erythroderma and non-Hodgkin T-cell lymphoma: what else, apart from Mycosis Fungoides and Sézary syndrome? *Eur J Dermatol*. (2017) Feb 1 *27*(1), 49-53 doi: 10.1684/ejd.2016.2915.
15. *Lim PN, Fox CP, Pammi M, Patel A.*: Paraneoplastic erythroderma: unusual presentation secondary to diffuse large B cell lymphoma. *BMJ Case Rep*. (2019) May 30 *12*(5), e228412. doi: 10.1136/bcr-2018-228412.
16. *Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, és mtsai.*: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* (2014) *70*(2), 205.1-16 doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
17. *Klemke, C., Booken, N., Weiss, C. és mtsai.*: Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. *Br J Dermatol*, (2015) *173*, 93-105. doi: 10.1111/bjd.13832.
18. *Vega F, Luthra R, Medeiros LJ és mtsai.*: Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course. *Blood*. (2002) Nov 1 *100*(9), 3369-73. doi: 10.1182/blood.V100.9.3369.
19. *Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, és mtsai.*: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. (2010) *28*, 4730–9. 3. doi: 10.1200/JCO.2009.27.7665.
20. *Olsen EA.*: Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin*. (2015) *33*(4), 643-654. doi: 10.1016/j.det.2015.06.001.
21. *Scarlsbrick JJ, Hodak E, Bagot M és mtsai.*: Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. (2018) Apr *93*, 47-56. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.076.
22. *Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G és mtsai.*: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* (2002) *46*, 95–106 doi: 10.1067/mjd.2002.118538.
23. *Quaglino P, Maule M, Prince HM és mtsai.*: Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*. (2017) Oct 1 *28*(10), 2517-2525. doi: 10.1093/annonc/mdx352.
24. *Miyashiro, D., Sanches, J.A.*: Erythroderma: a prospective study of 309 patients followed for 12 years in a tertiary center. *Sci Rep* *10*, 9774 (2020). doi: 10.1038/s41598-020-66040-7.

25. *Scarlsbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH és mtsai.*: Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol.* (2015) Nov 10 33(32), 3766-73. doi: 10.1200/JCO.2015.61.7142.
26. *Benton EC, Crichton S, Talpur R és mtsai.*: A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer.* (2013) Sep 49(13), 2859-68. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.018.
27. *Danish HH, Liu S, Jhaveri J és mtsai.*: Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma.* (2016) Dec 57(12), 2813-2819. doi: 10.3109/10428194.2016.1173210.
28. *Scarlsbrick JJ.*: The PROCLIPi international registry, an important tool to evaluate the prognosis of cutaneous T cell lymphomas. *Presse Med.* (2022) Mar, 51(1), 104123. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104123.
29. *Rocuzzo G, Giordano S, Avallone G és mtsai.*: Different Erythroderma Morphological Features with Proposal for a Clinical Score System. *Cells.* (2022) Jan 20, 11(3):333. doi: 10.3390/cells11030333.
30. *Dobos G, De Cevins C, Ly Ka So S és mtsai.*: The value of five blood markers in differentiating mycosis fungoides and Sézary syndrome: a validation cohort. *Br J Dermatol.* (2021) Aug 185(2), 405-411. doi: 10.1111/bjd.19719.
31. *Csányi I., Ócsai H., Korom I. és mtsai.*: A mycosis fungoides prognosztikai faktorai két betegünk kapcsán BVSZ (2020) 96, (5), 223-229. • doi 10.7188/bvsz.2020.96.5.3:
32. *Trautinger F, Eder J, Assaf C és mtsai.*: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer.* (2017) May 77, 57-74. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.027.
33. *Kempf, W. és Mitteldorf, C.*: (2021), Cutaneous T-cell lymphomas—An update 2021. *Hematological Oncology*, (2021) Jun 39 *Suppl. 1*, 46-51. doi: 10.1002/hon.2850.
34. *Willemze R, Hodak E, Zinzani PL és mtsai.*: ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2013) Oct 24 *Suppl 6*, vi149-54. doi: 10.1093/annonc/mdt242.
35. *Talpur R, Bassett R, Duvic M.*: Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* (2008) 159, 105–112. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08612.x
36. *Lewis DJ, Holder BB, Duvic M.*: The „Duvic regimen” for erythrodermic flares secondary to Staphylococcus aureus in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Int J Dermatol.* (2018) Jan 57(1), 23-124. doi: 10.1111/ijd.13832.
37. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Primary Cutaneous Lymphoma Version 2.*(2022) June 8. 2022.
38. *Giordano A, Pagano L.*: The Treatment of Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: a Hematologist’s Point of View. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* (2022) Mar 1 14(1), e2022029. doi: 10.4084/MJHID.2022.029.
39. *Virmani P, Zain J, Rosen ST és mtsai.*: Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin.* (2015) Oct 33(4), 807-18. doi: 10.1016/j.det.2015.05.014.
40. *Tósoki Á., Remenyik É.*: Újdonságok a Mycosis fungoides és a Sézary szindróma patogenezisében. *BVSZ* (2020) 96 (5), 236–246. doi: 10.7188/bvsz.2020.96.5.5
41. *Jakab K., Marschalkó M., Szakonyi J. és mtsai.*: A viszketés monitorizálása és kezelése Sézary szindrómában. *BVSZ* (2020) 96 (5), 230–235. doi 10.7188/bvsz.2020.96.5.4

Érkezett: 2023.01.13.

Közlésre elfogadva: 2023.01.18.