

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

96. ÉVFOLYAM • 2020. • 5. SZÁM



1. ábra

Mycosis fungoides bőrtünetei

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR.

Újdonságok a Mycosis fungoides és a Sézary szindróma patogenezisében

Fókuszban a primer cutan lymphomák

Vj

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Lívia dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

96. évf. 2020.5. szám

Marschalkó Márta dr., Szakonyi József dr.:

Ajánlás 211

Pozsgai Melánia dr., Gyulai Rolland dr., Gyömörei Csaba dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:

Cutan T-sejtes lymphomák bőrre irányuló kezelése (skin directed treatment) egy eset kapcsán 212

Nagy Linda dr., Szép Enikő dr., Telegdy Enikő dr., Egyed Miklós dr., Battyáni Zita dr.:

Korai mycosis fungoides sikeres acitretin monoterápiája 219

Csányi Ildikó dr., Ócsai Henriette dr., Korom Irma dr., Varga Erika dr., Varga Anita dr., Hideghéty Katalin dr., Krenács László dr.,

Bagdi Enikő dr., Gurbity Pálfi Tímea dr., Piukovics Kálra dr., Borbényi Zita dr., Kemény Lajos dr., Oláh Judit dr., Baltás Eszter dr.:

A mycosis fungoides prognosztikai faktora két betegünk kapcsán 223

Jakab Kinga dr., Marschalkó Márta dr., Szakonyi József dr., Szállási Árpád dr., Nagy Gabriella dr.:

A viszketés monitorizálása és kezelése Sezary-szindrómában 230

Tószaki Ágnes Dr., Remenyik Éva Dr.:

Újdonságok a Mycosis fungoides és a Sézary szindróma patogenezisében 236

Kerner Tünde Zsuzsanna dr., Szakonyi József dr., Csomor Judit dr., Szepesi Ágota dr., Marschalkó Márta dr.:

Primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés: Esetbemutatás a Semmelweis Egyetem

Bőr-, Nemikörtani és Bőronkológiai Klinika anyagából irodalmi áttekintéssel 247

Noll Judit dr., Asbóth Dorottya dr., Csomor Judit dr., Csóka Mónika dr., Kovács Gábor dr., Kriván Gergely dr., Kállay Krisztián dr.

Újszülöttkori myeloid sarcoma 257

Fábos Beáta dr.:

Guszelkumabbal kezelt pikkelysömörös betegek 261

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 96. N°.5. 2020.

Márta Marschalkó, József Szakonyi:

Recommendation 211

Melánia Pozsgai, Rolland Gyulai, Csaba Gyömörei, Zsuzsanna Lengyel:

Skin directed treatment of cutaneous T-cell lymphomas, case report 212

Linda Nagy, Enikő Szép, Enikő Telegdy, Miklós Egyed, Zita Battyáni:

Early stage mycosis fungoides responsive to acitretin monotherapy 219

Ildikó Csányi, Henriette Ócsai, Irma Korom, Erika Varga, Anita Varga, Katalin Hideghéty, László Krenács, Enikő Bagdi, Tímea Gurbity Pálfi, Kálra Piukovics, Zita Borbényi, Lajos Kemény, Judit Oláh, Eszter Baltás:

Prognostic markers of mycosis fungoides by means of two cases 223

Kinga Jakab, Márta Marschalkó, József Szakonyi, Árpád Szállási, Gabriella Nagy:

Assessment and management of pruritus in Sezary-syndrome 230

Ágnes Tószaki, Éva Remenyik:

New insight into the pathogenesis of Mycosis fungoides and Sézary syndrome 236

Tünde Zsuzsanna Kerner, József Szakonyi, Judit Csomor, Ágota Szepesi, Márta Marschalkó:

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: Case series at the Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatocarcinology and review of the literature 247

Judit Noll, Dorottya Asbóth, Judit Csomor, Mónika Csóka, Gábor Kovács, Gergely Kriván, Krisztián Kállay:

Newborn myeloid sarcoma 257

Beáta Fábos:

Guselkumab-treated psoriasis patients 261

Ajánlás: Fókuszban a primer cutan lymphomák

Recommendation: Primary cutaneous lymphomas in focus

A primer cutan lymphomák (CL) az összes non-Hodgkin lymphomák kb. 5%-át teszik ki, ez becslések alapján Magyarországon évi 80-100 új megbetegedést jelent.

A primer CL csoportjába tartozó kórképek jellemzője, hogy a diagnózis felállításakor és az azt követő fél éven belül csak a bőrre lokalizálódnak. Ennek megfelelően nagy valószínűséggel mi, bőrgyógyászok leszünk az első szakorvosok, akik találkozunk a kórképekkel. Így nem kevés a felelősségünk abban, hogy ezek a betegségek időben felismerésre kerüljenek és a betegek megfelelő ellátást kapjanak.

A CL ellátás nagy kihívása a kórképek diagnosztizálása, mivel a klinikai kép önmagában nem diagnosztikus, a klinikai gyanút csak speciális felkészültséggel bíró patológiai centrumokban végzett vizsgálatokkal lehet igazolni. Nem könnyíti meg a dolgunkat az, hogy a klinikai kép többnyire nem specifikus és a szövettani-immunhisztokémiai kép önmagában nem döntő, a kórisme a klinikai adatok és a patológiai kép összevetése során születik meg. A megfelelő kérdés feltevése, a klinikus és a patológus szoros együttműködése döntő jelentőségű.

El kell kerülni az aldiagnosztizálás lehetőségét, de azt is, hogy indokolatlan riadalmat keltsünk a betegben, esetleg felesleges agresszív kezelésnek vessük alá csak a klinikai gyanú vagy a szövettani feltevés alapján.

A leggyakoribb kórforma, a mycosis fungoides (MF) az indolens lefolyású kórképek közé tartozik, a korai, kezdeti stádiumokban, a hosszú távú túlélés és a kezelésre mutatott válaszkészség kedvező. A korai (IA-IIA) stádiumok terápiájában a bőrre irányuló kezelések játszanak döntő szerepet, ahogy azt *dr. Pozsgai Melánia* és munkatársai összefoglalójából láthatjuk. Bár az interferon-alfa eltűnése a piacról szűkítette a nem-citotoxikus gyógyszerek palettáját, *dr. Nagy Linda* és munkatársai esettanulmányából kitűnik, hogy első vonalban alkalmazható retinoid, az acitretin kezeléssel is hosszú távú remissziót érhetünk el.

Az előrehaladott stádiumokban (II.B felett) már agresszív lefolyás, rossz prognózis észlelhető, és ezekben az esetekben nem is rendelkezünk igazán átütő kezeléssel. Ilyenkor többnyire nem elégséges a bőrirányultságú terápia, szükség van szisztémás kezelésre. A kezelési

eljárások részben immunmoduláció, részben citotoxikus, proliferáció-gátló hatásuk révén korlátozzák a patológiás lymphoma-sejt klónokat.

A progresszív, szisztémás érintettséggel járó kórképek kezelésére a rendelkezésre álló terápiák nem feltétlenül jelentenek gyógyulást, ahogy a *dr. Csányi Ildikó* és munkatársai által közölt esetek is jelzik. A közlemény emellett kiválóan összefoglalja a cutan T-sejtes lymphomák prognózisát előre jelző faktorokat.

Fontos, manapság egyre hangsúlyosabb feladata a kezeléseknél a szubjektív panaszok – így a viszketés – visszaszorítása, a megfelelő életminőség biztosítása. A terápia hatékonyságának megítélésére ezeket a paramétereket is összehasonlíthatóvá, mérhetővé kell tenni. Erről szól *dr. Jakab Kinga* dolgozata.

Szerencsére új terápiás lehetőségek is rendelkezésünkre állnak, ezek háttéréül a patomechanizmus alaposabb megismerése szolgál. *Dr. Tótsaki Ágnes* munkatársaival részletesen bemutatja az újabb ismereteket, kitérve a már hozzáférhető és a várható új kezelési lehetőségekre.

Vannak kifejezetten jóindulatú, a betegek életkilátásait nem befolyásoló kórképek. Ezek közé tartozik a rosszindulatúságot sugalló „lymphoma” elnevezést már nevében sem hordozó - CD4 pozitív kis-középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés. *Dr. Kerner Tünde* és munkatársai közleménye jól szemlélteti a kórkép jellemző megjelenési formáit, szövettani jellemzőit és a folyamat helyes besorolásának fontosságát.

Ritkán fordul elő, hogy gyermekkorban a bőrtünetek hívják fel a figyelmet onkohematológiai betegség gyanújára, illetve, hogy myeloproliferatív kórképek bőrtüneteivel találkozunk. *Dr. Noll Judit* irodalmi ritkaságú esete példa erre.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ezen számában szeretnénk bepillantást adni a primer CL sokféleségébe, érzékeltetve, hogy minden egyes eset egyéni megfontolásokat tesz szükségessé és a bőrgyógyász, patológus, hematológus, sebész, radioterapeuta szoros együttműködése szükséges a megfelelő betegellátáshoz.

Prof. Dr. Marschalkó Márta

Dr. Szakonyi József

A BVSZ primer cutan lymphoma számának szerkesztői

Cutan T-sejtes lymphomák bőrre irányuló kezelése (skin directed treatment) egy eset kapcsán

Skin directed treatment of cutaneous T-cell lymphomas, case report

POZSGAI MELÁNIA DR.¹, GYULAI ROLLAND DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.²,
LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T-sejtes lymphomák ritka, klinikai lefolyásukat, prognózisukat tekintve jelentős különbségeket mutató kórképek. A kezelés megválasztása alapvetően a stádiumtól függ, a betegség korai stádiumaiban csak bőrre irányuló kezelés ajánlott. A kezelési módok többségével teljes gyógyulás nem, csak hosszú távú remisszió érhető el. A szerzők egy 52 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél 2019 tavaszán kiterjedt anularis, erythemás, beszűrt plakkok jelentkeztek. A szövettani vizsgálat mycosis fungoides igazolt, a képalkotó vizsgálatok során nyirokcsomó vagy más szervi érintettség nem igazolódott. Tekintettel a betegség kiterjedtségére (IB stádium), PUVA kezelés indult. A 2019 szeptemberétől összesen 21 alkalommal végzett fénykezelést követően a beteg komplett remisszióba került. A szerzők részletesen áttekintik a jelenleg érvényes nemzetközi ajánlások alapján a mycosis fungoides bőrre irányuló kezelési lehetőségeit.

Kulcsszavak:

cutan T-sejtes lymphoma – lokális terápia –
mycosis fungoides – PUVA

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas are rare diseases with significant differences in their clinical course and prognosis. The choice of treatment basically depends on the stage, in the early stages of the disease only skin directed treatment is recommended. With most of the treatment modalities, complete cure is not possible, only long-term remission can be achieved. The authors report the case of a 52-year-old female patient who developed extensive annular, erythematous, infiltrated plaques in the spring of 2019. Histological examination confirmed mycosis fungoides, imaging did not show lymph node or other organ involvement. Given the disease (stage IB), PUVA treatment was initiated. After a total of 21 sessions of phototherapy from September 2019, the patient underwent complete remission. The authors provide a detailed review of skin directed treatment options for mycosis fungoides based on current international recommendations.

Key words:

cutaneous T-cell lymphoma – mycosis
fungoides – PUVA – skin directed therapy

A cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) heterogén betegségecsoportot képviselnek a non-Hodgkin lymphomákon belül a klinikai megjelenés, a terápiás válasz, valamint a genetikai háttérrel illetően (1). Az indolens formákban a folyamat éveket, évtizedekig csak a bőrt érinti, az agresszív formáknál azonban hamar nodalis, belső szervi manifesztációk lépnek fel (2). A cutan lymphomák 2/3-a T-sejtes lymphomák közé tartozik. A legismertebb CTCL a mycosis fungoides (MF), mely az összes cutan lymphoma 50%-áért, a CTCL 60%-áért felelős, incidenciája 1995 óta változatlanul 5,6/1.000.000-ra tehető (2-4). A primer cutan CD30+ lymphoproliferatív kórképek a CTCL második leggyakoribb csoportja, az összes CTCL körülbelül 25%-át

teszik ki (5). A Sézary syndroma ritkábban fordul elő, de lefolyása jóval kedvezőtlenebb (3). A felsoroltakon kívül az egyéb típusok ritkák, együttesen a CTCL kevesebb, mint 10%-át adják (6).

A CTCL lefolyása és prognózisa általában lényegesen kedvezőbb a nodalis formáknál, ezért kezelésük is más elvek szerint történik (2). A CTCL kezelésének megválasztását a folyamat kiterjedése, (testfelület 10% alatti – 10% feletti – 80% feletti), stádiuma határozza meg (7).

Ugyanakkor az individuális preferenciákat mindig szem előtt kell tartanunk. A betegség lokalizált, korai stádiumaiban elsősorban a bőrre irányuló kezelés (skin directed therapy–SDT) ajánlott. Korai stádiumú

lymphomák esetében gyakran komplett remisszió is elérhető helyi kezeléssel (8).

Az előrehaladottabb CTCL-nél szisztémás kezelés is szükségessé válik, ezen esetek továbbra is komoly kihívást jelenthetnek a gyakorló orvosok számára.

Összefoglaló közleményünkben egy eset kapcsán mutatjuk be a CTCL-ben alkalmazható helyi készítményeket.

Esetbemutató

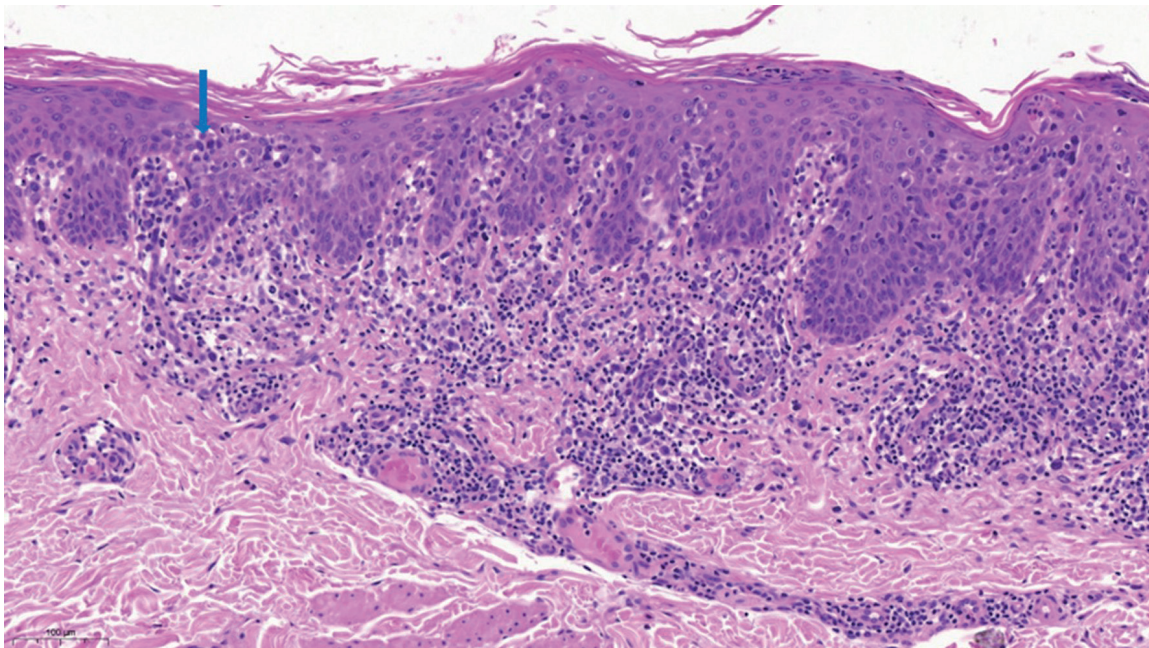
Az 52 éves nőbeteg anamnéziséből krónikus pajzsmirigygyulladás emelendő ki. 1997-ben jelentkeztek először bőrtünetei a törzsön halvány foltok formájában, melyekkel évekig nem fordult orvoshoz. Első alkalommal 2007-ben jelentkezett ambulanciánkon. Kivizsgálása során szövettani vizsgálat történt, mely a tüneteket atópiás dermatitisnek véleményezte. Lokális szteroid illetve emolliens kezelésben részesült, melyre tünetei regrediáltak. Ezt követően a beteg 12 évig nem jelentkezett klinikánkon. 2019 tavaszán észleltük ismét, testszerte kiterjedt éremnyi-tenyéryi anuláris rajzolatos mutató, beszűrt szélű erythemas plakkokkal. Fizikális vizsgálat során nyirokcsomó nem volt tapintható. Szövettani vizsgálata közepes méretű atipusos T-sejtek epidermotrop infiltrációját, valamint immunhisztokémiailag CD30, CD3 pozitivitást, enyhe CD4 és CD8 pozitivitást, illetve csökkent CD7 expressziót véleményezett (1. ábra). PCR vizsgálattal clonális TCR átrendeződés volt látható. Mindezek alapján az MF diagnózisát állítottuk fel. A 2007-es minta revíziója is megtörtént, mely az akkori atópiás dermatitis diagnózissal egyetértett. Az áramlási citometria megtartott perifériás sejtarányt mutatott. Az elvégzett CT vizsgálatokon belső szervekben manifesztació nem igazolódott. 2019 szeptemberében tekintettel a kiterjedt plakkos tünetekre (IB stádium), lokális potens szteroid terápia mellett PUVA kezelés indult (2. ábra). Összesen 21 alkalommal részesült fényterápiában (összdózis: 18,63 J/cm²), melyre tünetei regrediáltak. Jelenleg az utolsó, 2019 decemberében végzett PUVA kezelés óta bőrtünetei komplett remisszióban vannak (3. ábra).



2. ábra
Kezelést megelőző állapot



3. ábra
PUVA terápiát követő állapot



1. ábra

Mycosis fungoidesre karakterisztikus atipusos cerebriform, hiperkróm magokkal jellemezhető epidermotróp T-sejtes infiltrátum látható Pautrier microabscessusokkal (kék nyíl) (HE 150x).

Megbeszélés

A cutan T-sejtes lymphomák korai stádiumában (IA-IIA) első vonalbeli kezelésként lokális kortikoszteroidok, lokális citosztatikumok (carmustine, mustár nitrogén), imikvimod, retinoidok, fénykezelés vagy lokális radioterápia választható. Míg terápia refrakter esetekben, illetve beszűrtebb, kiterjedtebb tünetek (IB, limitált IIB) mellett kombinációs kezelések is szóba jönnek, mint például fényterápia+IFN- α , fényterápia+retinoidok, retinoid+IFN- α fényterápia+extracorporális fotoferezis, valamint radioterápia, ritkán teljestest elektron besugárzás (3,9,10). Végleges gyógyulás csak kivételesen fordul elő. A lokális kezelés nemcsak a klinikailag észlelhető bőrtünetek, hanem a szubjektív panaszok, mint például a kínzó viszketés enyhítésére is szolgál. A kezelési eljárások részben immunmoduláció, részben proliferáció-gátló hatásuk révén korlátozzák a patológiás lymphoma-sejt klónokat (7).

A jelenleg érvényes NCCN (2.2020) illetve ESMO (2018) guideline a fent felsorolt terápiákat a kiterjedtség mértékének függvényében javasolja, de nem határozza meg a kiválasztási sorrendet, szabadságot biztosítva a kezelőorvos számára, az egyénre szabott kezelési terv kidolgozásához. A terápia kiválasztásakor az egyik legfontosabb, sokszor hangsúlyozott szempont a bőrérzékenység mértéke (T stádium) (9,10). Stádium besoroláshoz jelenleg a cutan T-sejtes lymphomák legújabb, 2018-ban átdolgozott, WHO-EORTC klasszifikációját alkalmazzuk (6). Fontos azonban szem előtt tartani a betegek egyéni lehetőségeit, szociális helyzetét. Előfordulhat ugyanis, hogy egy egyedül élő beteg nem tudja alkalmazni a lokális kezelést a hátán, nem tudja magát megfelelően ellátni, vagy nem tudja biztonságosan betartani a fototerápiás szabályokat. Végül regionális különbségek adódhatnak az egyes SDT-k

preferenciájában, illetve bizonyos kezelések nem érhetőek el minden országban.

Esetünk jól szemlélteti, hogy a bőrre lokalizált kezelések kombinációjával igen kiterjedt esetben is tartós komplett remisszió érhető el. Az esetnek több érdekessége is van: az egyik, hogy a betegünknel a MF atópiás dermatitissel asszociáltan fordult elő, és az irodalmi adatok alapján ennek a gyakorisága az elmúlt évtizedben emelkedő tendenciát mutat, pontos oka jelenleg nem ismert (11). A másik, hogy a betegünknel részleges, hangsúlyosan az epidermalis komponensben CD30+ sejtek voltak detektálhatóak. MF esetében a nagy sejtes transzformáció megjelenése (CD30+ pozitív sejtek) rossz prognózist jelent (12). Esetünk nem transzformált forma, ismert, hogy nem transzformált formákban is előfordulhat a tumor sejtek CD30 pozitivitása (13). Végül kiemelnénk, hogy esetünkben szövettanilag CD4 és CD8 kettős pozitívítás igazolódott, melynek előfordulása igen ritka a konvencionális CD4+/CD8- fenotípushoz képest. Egy közleményben a CD4, CD8 ko-expressziós esetekhez jobb prognózis társult (14).

A továbbiakban a bőrre irányuló terápiás lehetőségekre részletesebben is kitérünk (1. táblázat).

Lokális szteroidok

A helyi kortikoszteroidok már az 1960-as évek óta az egyik leggyakrabban alkalmazott szerek korai stádiumú cutan lymphomában (15). A klinikai vizsgálatok szerint a potens szteroiddal kezelt IA-IB stádiumú MF teljes válaszadási rátája (ORR) 82–94%-ra tehető. A terápiás válasz hossza a kezelés felfüggesztését követően azonban rövid, medián 9 hónapos után követés során a betegek mindössze 18–37%-ánál várható komplett remisszió (16). Helyi mellékhatások előfordulása potens szteroid 3, vagy több hónapos használatát követően 10–20% közé tehető. Leggyakrabban irritatív dermatitis, purpura, atrófia, stria előfordulásával számolhatunk (17,18).

Lokális terápia	Indikáció (stádium)	Hatékonyság	Mellékhatás	Evidencia szint
szteroid	IA-IIA	ORR: 82-94% CR: 25-63%	irritatív dermatitis, purpura, atrophia, stria	IV, A
mustár nitrogén	IA-IIA	ORR: 83-93% CR: 34-65%	kontakt dermatitis, irritatív dermatitis, hiperpigmentáció	II, B
carmustin	IA-IB	ORR: 84-98% CR: 47-86%	erythema, teleangiectasia, kontakt dermatitis, csontvelő szuppresszió	II, B
retinoid	IA-IB	ORR: 63% CR: 21%	exanthema, viszketés, fájdalom, vesiculo-bullosus bőrtünetek	III, B
imikimod	IA (IB)	ORR: 80% CR: 45%	fájdalom, bőrpír, irritáció, ulceráció, viszketés	-
NB-UVB	IA-IIA	CR: 54-90%	erythema, fájdalom	III, A
PUVA/UVA1	IA-IIB	CR: 65-85%	erythema, fájdalom, non-melanoma tumor	III, A
Sugárterápia	IA-IIB	ORR: 97-100% CR: 92%	erythema, fájdalom, radiodermatitis	IV, A

1. táblázat

CTCL-ban alkalmazható bőrre irányuló kezelések összefoglalása

Retinoidok

Jelenleg a lokálisan alkalmazható retinoidok közül csak az 1%-os bexaroten gél rendelkezik FDA engedéllyel korai stádiumú CTCL esetében (IA-IB) (8,19-21). A bexaroten egy retinoid X receptor (RXR) agonista. Az RXR-hoz szelektív kötődése révén a tumor ellenes hatása fokozottabb, a mellékhatás profil pedig kedvezőbb, mint a RAR retinoidok esetében (3). A retinoidok mind mono-, mind kombinációs terápia formájában már az 1980-as évek óta használatosak CTCL kezelésére. A bexaroten gél fázis 1-2-es vizsgálatában, monoterápiaként alkalmazva korai stádiumú CTCL/MF (IA-IIA) esetében 67%-os teljes válaszadási ráta (ORR), 42%-os parciális remisszió, 21%-os komplett remisszió volt látható. Bőr mellékhatások megjelenése gyakori, 87%-ra tehető. Legtöbbször bőrkiütés, viszketés, vesiculobullusos bőrtünetek megjelenésével számolhatunk (21).

Esettanulmányok jó terápiás hatásról számolnak be egyéb lokális retinoidokkal is, mint például a tazarotene 0,1% (22,23) vagy az alitretinoin 0,1% (24), jelenleg azonban ezek nem törzskönyveztek ebben az indikációban.

Mechlorethamin (mustár nitrogén)

A mechlorethamin (MCH, mustár nitrogén) egy citotoxikus alkiláló ágens, melyet az Egyesült Államokban már 1949 óta használtak korai MF lokális kezelésére (25). Hatékonyágát tekintve T1 stádiumú betegek esetében 51–84%, T2 stádiumban 31–62,2%-ra tehető a komplett remisszió aránya (26). 2013-ban 0,016%-os mechlorethamin gél az FDA engedélyezte IA-IB stádiumú MF másodvonalbeli kezelésekként, majd 2017-ben a 0,02%-os mechlorethamin gél European Medicines Agency (EMA) engedélyt kapott. Jelenleg hazánkban még nem elérhető. Az optimális terápiás alkalmazásra (beleértve a kezelési gyakoriság, a kezelt terület nagysága) továbbra sem született egységes konszenzus, a jelenleg elérhető klinikai vizsgálatok többsége retrospektív, illetve nem monoterápiában történt a vizsgálat (1). A mellékhatásokat tekintve, az esetek 10-40%-ában irritatív kontakt dermatitis fordulhat elő, ritkábban allergiás kontakt dermatitis, hiperpigmentáció is kialakulhat. Egyes szerzők lokális szteroiddal való kombinált használatát is javasolják, ezáltal kevesebb a mustár nitrogén expozíció, így növelhető a tolerabilitás (27,28). Korábbi klinikai vizsgálatok során felmerült, hogy MCH alkalmazása mellett megnövekedhet a másodlagos tumor kialakulásának a rizikója. 2014-ben egy 30 év beteganyagát áttekintő tanulmány nem talált összefüggést az MCH kezelés és bőr tumorok/ pulmonológiai betegségek megnövekedett előfordulása között (27).

Carmustin (BCNU)

A carmustin, más néven bis-chloroethyl-nitrosourea (BCNU) a mustár nitrogénhez hasonlóan az alkiláló kemoterapeutikumok közé tartozik. A terápiás hatékonysága nagyon hasonló a mustár nitrogénéhez, a komplett remisszió aránya 86% (T1), 48% (T2) és 21%-ra (T3) tehető (29). Mellékhatásokat tekintve BCNU esetében leggyakrabban erythema majd akár permanens

teleangiectasia, kontakt dermatitis fordulhat elő. Fontos azonban szem előtt tartani a szisztémás mellékhatás (myeloszuppresszió) előfordulását is, mely akár 28%-ban is kialakulhat (30). Rövid (2–4 hetes) kezelési séma alkalmazása javasolt, főleg kiterjedt tünetek esetén, rendszeres vérkép kontroll mellett (31).

Imikvimod

Ez idáig kevés számú publikáció született az imikvimod krém terápiás hatékonyságáról CTCL-ben (8). Egy mindössze 20 esetszámú tanulmányban IA-IIIB stádiumú mycosis fungoides esetében 80%-os teljes válaszadási ráta, 45% komplett remisszió és 35% parciális remisszió igazolódott. A betegek 20%-a nem reagált a kezelésre. Az imikvimod mellékhatásai közt szerepelnek a fájdalom, bőrpír, irritáció, ulceráció és a viszketés (32). Ritkán influenzaszerű tünetekről is beszámoltak (33,34). Napjainkban klinikai vizsgálatban elérhető a resikvimod, mely nem csak a TLR-7-nek a potens agonistája, mint az imikvimod, hanem a TLR-8-nak is (35). A resikvimod 0,03–0,06%-os géllal végzett fázis I-es klinikai vizsgálatok eredményei biztatóak (36).

Újdonságok

Jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok lokális histon-deacetiláz gátlókkal (squaramidok), melyek a korai stádiumú mycosis fungoides/ más CTCL-ek terápiás lehetőségeit célozzák (37). Az 5-fluor-uracil krém (38), a lokális metotrexát-laurocapram (39) és a takrolimusz 0,1% kenőcs (40) hatékonyságáról jelenleg kisebb esettanulmányok eredményei állnak rendelkezésre, melyek szintén biztató eredményeket hoztak. A jövőben további nagyobb esetszámú randomizált vizsgálatok szükségesek ezen módszerek hatékonyságának igazolására.

Fényterápiák

A fototerápiák széles körben használatosak korai stádiumú cutan lymphomák kezelésében monoterápiaként, illetve terápia refrakter vagy előrehaladott esetekben (IIB stádiumtól) kombinációban (1). A jelenlegi ajánlásoknak megfelelően a NB-UVB és a PUVA egyaránt elsőként választandó kezelések közé tartozik, a terápiás választást a tumor stádiuma vagy az adott intézmény terápiás lehetőségei diktálják. Az NCCN és ESMO ajánlások alapján az MF folt stádiumában NB-UVB kezelés is választandó elsőként, míg a vastagabb plakk stádiumú vagy folliculotrop esetekben elsősorban PUVA kezelést javasolnak, tekintettel a mélyebb penetrációra (9,10). Korai stádiumú cutan T-sejtes lymphomák esetében a fényterápiák potenciális kuratív kezelési módnak is tekinthetőek, azonban palliatív és fenntartó kezelésként is alkalmazhatjuk. A fenntartó kezelés célja a remissziós szak meghosszabbítása, a relapszusok számának a csökkentése. Jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján, azonban a vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, valamint nem szabad megfelekedni az emelkedett UV expozíció hatásairól sem, ha fenntartó kezelés mellett döntünk (8). Az Egyesült Államok Cutan Lymphoma Konzorciuma

(USCLC) 2016-os közleményében a nemzetközi adatok alapján egy irányelvet fogalmaz meg a CTCL fénykezelésével kapcsolatban (8,41). Javasol a kuratív és a fenntartó fázis között egy konszolidációs terápiás fázist, ahol a kezelések gyakorisága és dózisa állandó (40). Ebben a fázisban klinikailag már bőrtünet nem észlelhető, ez a szövettani és molekuláris remisszió maximális elérését biztosítja (42,43). A fototerápia egyik leg súlyosabb potenciális mellékhatása lehet a másodlagos bőrrák. Nagyszámú beteganyagot tartalmazó, NB-UVB kezelésben részesülő főleg psoriasisos betegeket tartalmazó tanulmányokban nem találtak emelkedett tumor kockázatot (44–46).

Az UVA magas kumulatív dózisa esetén a non-melanoma bőrtumороk, különösen a laphámsejtes carcinoma (SCC) fokozott kockázatával járhat (47). Meta-analízisek eredményei igazolták, hogy nagy dózisu PUVА (> 200 kezelés vagy 2000 J / cm²) kezelés mellett az alacsony dózisu (<100 kezelés vagy <1000 J / cm²) terápiákhoz képest a laphám tumor rizikója 14-szeresre nő (48). Tekintettel a bőrrák fokozott kockázatára, a Brit Bőrgyógyászok Szövetsége (BAD) és a Brit Fotodermatológiai Társaság javaslata alapján a kezelés élettartam-kumulatív dózisát 1200J/cm² vagy 250 kezelésben maximalizálták (31).

NB-UVB

Az IA stádiumú CTCL esetében a szűk spektrumú UVB (NB-UVB) az elsőként választandó kezelések közé tartozik. Az irodalmi adatok szerint a folt és a plakk stádiumú MF-es betegeknél NB-UVB kezelés komplett remissziós rátája átlagosan 84%-ra tehető (54–90%), heti 3 alkalommal végzett kezelés mellett. A relapszusmentes időszak 5,9–14,5 hónap közé tehető (49). Az eddigi irodalmi adatok, jól ismert fizikai tulajdonságok alapján általánosan elfogadott, hogy a NB-UVB kevésbé hatékony vastagabb plakkok esetén, illetve a PUVА-val kezelt esetekkel összevetve, rövidebb relapszusmentes idő várható (50). Egy 114 korai stádiumú MF-es beteget vizsgáló retrospektív tanulmány összehasonlítva a két fényterápiás modalitást, a komplett remisszió (62,1% és 68,4%), illetve a relapszusmentes időszakot (11,5 és 14,0 hónap) tekintve nem talált szignifikáns különbséget, PUVА és NB-UVB esetében (51).

A NB-UVB fenntartó kezelés szükségességével kapcsolatban eddig nem született határozott állásfoglalás. Az Amerikai Cutan Lymphoma Társaság javasolja a komplett remissziót követő fenntartó terápiát a hosszabb relapszusmentes időszak elérése érdekében (41). A NB-UVB mellett kevesebb mellékhatás várható, jobban tolerálható mint a PUVА (49).

PUVA

A PUVА volt az első fényterápiás modalitás a CTCL kezelésére (52). Az NCCN guideline alapján továbbra is első vonalban választandó kezelés vastagabb plakk stádiumú, illetve folliculotrop MF esetében (10). Az Amerikai Cutan Lymphoma Társaság adatai alapján a PUVА komplett remissziós rátája 85% IA stádiumban (130/152 beteg), 65% IB stádiumban (114/175 beteg) és 85%-ra tehető IIA stádium esetén (30/35 beteg) (41). Egy randomizált kontrollált vizsgálat során az IB és IIA stádiumú MF

betegek 25%-ánál tartós remisszió volt észlelhető (53). Az irodalmi adatok alapján heti 2-3 alkalommal végzett kezelés esetén 2–4 hónapos komplett remisszió várható (54). Az érvényes ajánlások terápia refrakter esetekben, illetve beszűrtebb plakkok esetén, a PUVА szisztemás kezeléssel (IFN α / retinoid) való kiegészítését javasolják.

UVA1

Az NCCN guideline a PUVА kezelés mellett szintén elsővonalbeli kezelésként javasolja az UVA1 fényterápiát MF vastagabb plakk illetve tumor stádium esetében. UVA-val összevetve az UVA1 (340–400 nm) mélyebbre hatol a dermiszben (55,56), nem igényel kiegészítő psoralent, ami a PUVА-hoz képest alacsonyabb fototoxicitást eredményez (57). Jelenleg kis esetszámú vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre cutan lymphomák kezelésével. Egy 19 korai stádiumú (IA–IIA) MF beteggel végzett vizsgálatban, heti 5 kezelés mellett, 63%-ban komplett remisszió és 37%-ban parciális remisszió volt látható. Az UVA1 kezelést követő 3 hónapon belül azonban magas (58%) relapszus rátára számíthatunk. Szintén egy kis esetszámú (13) vizsgálatban kimutatták, hogy az UVA1 hatásos kiterjedt plakkok, nodusok és eritrodermiás MF esetében, 85%-nál komplett remissziót, a fennmaradó 15%-nál parciális remissziót sikerült elérni (55). Az UVA1 biztonságos alternatívája, vagy kiegészítője lehet más bőrre irányuló terápiáknak, hazánkban azonban jelenleg nem érhető el.

Excimer lézer

Jelenleg csupán kis esetszámú tanulmány áll rendelkezésre a CTCL kezelési hatékonyságával kapcsolatban. Az eddigi adatok alapján az excimer 308 nm-es lézer biztonságos és hatékony a korai stádiumú MF-ben, főleg izolált foltokon alkalmazva. Előnye, hogy nehezen elérhető anatómiai helyeken is alkalmazható (58,59).

Fotodinámiás terápia (PDT)

Néhány esetsorozat áll rendelkezésünkre, amelyekben a válaszadási ráta 70% volt és a betegek 86%-nál az utánkövetési időben a hatás tartósnak bizonyult (8–31 hónap) (60). A beavatkozás előnye, hogy biztonságos, jól tolerálható és ismételhető. Amennyiben egyéb SDT-ra nem reagáló szoliter lézió van jelen, alternatív megoldásként alkalmazhatjuk. A CTCL kezelésben a pontos helyének meghatározásához klinikai vizsgálatok végzése szükséges (1).

Lokalizált sugárterápia és teljes bőr elektronbesugárzás (TSEB)

A cutan T-sejtes lymphomák közül a mycosis fungoides különösen sugárérzékeny daganat (50, 61). A lokalizált sugárterápia jól alkalmazható plakk és tumor stádiumban egyaránt monoterápiában, vagy más lokális kezelésekkal kombinálva (24). Korai stádiumokban kuratív céllal, míg előrehaladottabb stádiumokban hatékony palliatív kezelésként alkalmazható (8). A dózis és a frakciók számának meghatározása során figyelembe kell venni az anatómiai lokalizációt, a tumor vastagságát, a lehetséges akut és késői szövődeményeket, illetve mérlegelni kell a teljes-test elektronbesugárzás szükségességét (1). IA–IIB stádiumokban már alacsony dózisu (8 Gy) sugárterápiával

is magas, 92%-94%-os komplett remisszió várható (62). Palliatív kezelésként szintén alacsonyabb 8–12 Gy sugárdózis javasolt, mellyel a kezelés szükség esetén ismételhető (63). Míg a nehezebben reagáló tumoros stádium, illetve a ritka unilézionális MF esetében nagyobb dózisokkal (20–30 Gy) kuratív, vagy hosszantartó stabil állapotot érhetünk el (62,63). Előrehaladott, III-IVA stádiumú eritrodermiás MF vagy Sézary szindrómában észlelt izolált tumorok, vagy súlyos kéz- és lábérzékenység esetében is jól alkalmazható a lokális sugárkezelés (64). A TSEB testszerte kiterjedten megjelenő foltok, plakkok esetében az MF bármely stádiumában megfontolandó kezelési mód lehet. Előrehaladott MF esetében (T4) szisztémás terápiával kombinálva alkalmazható. Számos retrospektív vizsgálat igazolta, hogy az egyik legjobb terápiás válaszadási arány érhető el vele, I A stádiumban ez eléri a 97%-ot (1). A TSEB hátránya, hogy az elérhetősége sok helyen, Magyarországon is limitált.

Kombinációs kezelések

A kombinációs kezelések elsődleges célja a terápia hatékonyságának és a tünetmentes időszaknak a növelése. CTCL-ák esetében irodalmi adatok elsősorban a PUVA kezelés szisztémás készítményekkel történő kombinációjával állnak rendelkezésünkre. Hatékony kezelésnek bizonyult a PUVA-interferon-alfa (IFN α) kombináció, azonban ez a kezelési mód ma már nem érhető el IFN α hiánya miatt. Retinoiddal történő együttes alkalmazása során a Skandináv Mycosis Fungoides Társaság a re-PUVA és a PUVA komplett remissziós rátája között nem talált szignifikáns különbséget (73% illetve 72%), a re-PUVA tolerálhatósága jónak bizonyult. A relapszusok aránya szintén hasonló volt, azonban fenntartó retinoid adása mellett egyes esetekben hosszabb relapszusmentes idő volt észlelhető (65). Az orális retinoidok alkalmazásával csökkenthető volt a non-melanoma bőr tumorok rizikója (66).

Összefoglalás

Korai stádiumú CTCL-ben az agresszív szisztémás kezelés kerülendő. Jól megválasztott SDT terápiával, azok kombinációjával hosszú távon tünetmentesség érhető el a betegnél. A kezelési irányelvek pontosítására, a különböző SDT-k kombinációjának és a fenntartó kezelések hatékonyságának megítélésére jól átgondolt, összehasonlító klinikai vizsgálatokra van szükség a jövőben.

IRODALOM

- Lovgren M.L., Scarisbrick J.J.: Update on skin directed therapies in mycosis fungoides *Chin Clin Oncol.* (2019) 8(1), 7.
- Bőr- és Nemikórtani Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Cutan lymphomák. http://fts.zpte.hu/docs/protokollok/BORLymphoma_P.pdf
- Marschalkó M., Erős N., Wikonkál N. és mtsai.: Cutan T-sejtes lymphoma bexaroten kezelése. *BVSZ.* (2009) 85(3), 119–123.
- Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* (2013) 149 (11), 1295-1299.
- Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. és mtsai.: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* (2005) 105(10), 3768-3785.
- Willemze R., Cerroni L., Kempf W.: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* (2019) 133(16), 1703–1714.
- Szakonyi J., Tóth V., Tóth B. és mtsai.: Első tapasztalataink brentuximab vedotinnal cutan T-sejtes lymphoma kezelésében. *BVSZ.* (2019) 95(3), 129–135.
- Tarabaddar E.S., Shinohara M.M. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* (2019) 9, 260.
- Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L. és mtsai.: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol.* (2018) 29(4), 30–40.
- Mehta-Shah N., Horwitz S.M., Ansell S. és mtsai.: NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* (2020) 18(5), 522-536.
- Santoro D., Marsella R., Hernandez J. Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs: a retrospective case-control study. *Vet. Dermatol.* (2007) 18, 101–106.
- Lai P.J., Hsiao Y.P., Hsu J.D. és mtsai.: Early stage mycosis fungoides with focal CD30-positive large cell transformation. *Derm Sinica.* (2013) 31(2), 73-77.
- Wu H., Telang G.H., Lessin S.R., és mtsai.: Mycosis fungoides with CD30-positive cells in the epidermis. *Am J Dermatopathol.* (2000) 22(3), 212-216.
- De Marchi S.U., Stinco G., Errichetti E. és mtsai.: The influence of the coexpression of CD4 and CD8 in cutaneous lesions on prognosis of mycosis fungoides: a preliminary study. *J Skin Cancer.* (2014) (2), 624143.
- Farber E.M., Cox A.J., Steinberg J. és mtsai.: Therapy of mycosis fungoides with topically applied fluocinolone acetonide under occlusive dressing. *Cancer.* (1966) 19, 237–245.
- Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Amin S.: Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol.* (1998) 134, 949–954.
- Zackheim H.S. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* (2003) 16(4), 283–287.
- Farber E.M., Zackheim H.S., McClintock R.P. és mtsai.: Treatment of mycosis fungoides with various strengths of fluocinolone acetonide cream. *Arch Dermatol.* (1968) 97(2), 165–172.
- Zhang C., Hazarika P., Ni X. és mtsai.: Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res.* (2002) 8(5), 1234–1240.
- FDA Approved Drug Products. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/210561b1.pdf.
- Breneman D., Duvic M., Kuzel T. és mtsai.: Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* (2002) 138(3), 325–332.
- Apisarnthanarax N., Talpur R., Ward S. és mtsai.: Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol.* (2004) 50(4), 600-607.
- Aires D., Shaath T., Fraga G., és mtsai.: Safe and efficacious use of a topical retinoid under occlusion for the treatment of mycosis fungoides. *J Drugs Dermatol.* (2014) 13(12), 1479-1480.
- Bassiri-Tehrani S., Ba B.A., Cohen DE. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with alitretinoin gel. *Int J Dermatol.* (2002) 41(2), 104-106.
- 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) 77, 57-74.
- Liner K., Brown C., McGirt L.Y. Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data. *Drug Des Devel Ther.* (2018) 12, 241-254.
- Lindahl L.M., Fenger-Grøn M., Iversen L. és mtsai.: Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year

- population-based cohort study. *Br J Dermatol.* (2014) *170*(3),699-704.
28. *de Quatrebarbes J., Esteve E., Bagot M. M. és mtsai.:* Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol.* (2005) *141*(9), 1117–1120.
 29. *Zackheim H.S., Epstein E.H., Crain W.R.* Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol.* (1990) *22*(5), 802-810.
 30. *Nguyen C.V., Bohjanen K.A.* Skin-Directed Therapies in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* (2015) *33*(4), 683-696.
 31. *Whittaker S.J., Marsden J.R., Spittle M. és mtsai.:* Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* (2003) *149*(6),1095-1107.
 32. *Shipman A.R., Scarisbrick J.* New treatment options for mycosis fungoides. *Indian J Dermatol.* (2016) *61*(1), 119.
 33. *Lewis D.J., Byekova Y.A., Emge D.A. és mtsai.:* Complete resolution of mycosis fungoides tumors with imiquimod 5% cream: a case series. *J Dermatol Treat.* (2017) *28*(6), 567–569.
 34. *Deaths M.J., Chapman J.T., Dellavalle R.P. és mtsai.:* Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol.* (2005) *52*(2), 275–280.
 35. *Huen A.O., Rook A.H.* Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* (2014) *26*(2), 237–244.
 36. *Rook A.H., Gelfand J.M., Wyszocka M. és mtsai.:* Topical resiquimod can induce disease regression and enhance T-cell effector functions in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* (2015) *126*(12), 1452–1461.
 37. *Fournier J.F., Bhurruth-Alcor Y., Musicki B.* Squaramides as Novel Class I and IIB Histone Deacetylase Inhibitors for Topical Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Bioorg Med Chem Lett.* (2018) *28*(17), 2985-2992.
 38. *Kannangara A.P., Levitan D., Fleischer A.B.* Six patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma successfully treated with topical 5-fluorouracil. *J Drugs Dermatol.* (2010) *9*(8), 1017-1018.
 39. *Demierre M-F., Vachon L., Ho V. és mtsai.:* Phase 1/2 pilot study of methotrexate-laurocapram topical gel for the treatment of patients with early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* (2003) *139*(5), 624-628.
 40. *Rallis E., Economidi A., Verros C. és mtsai.:* Successful treatment of patch type mycosis fungoides with tacrolimus ointment 0.1%. *J Drugs Dermatol.* (2006) *5*(9), 906-907.
 41. *Olsen E.A., Hodak E., Anderson T. és mtsai.:* Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the United States cutaneous lymphoma consortium. *J Am Acad Dermatol.* (2016) *74*(1), 27–58.
 42. *Gathers R.C., Scherschun L., Malick F. és mtsai.:* Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *47*(2), 191–197.
 43. *Dereure O., Picot E., Comte C. és mtsai.:* Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology.* (2009) *218*, 1–6.
 44. *Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M. és mtsai.:* Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol.* (2005) *141*(3), 305–311.
 45. *Lee E., Koo J., Berger T.* UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol.* (2005) *44*(5), 355-360.
 46. *Hearn R.M.R., Kerr A.C., Rahim K.F. és mtsai.:* Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* (2008) *159*(4), 931-935.
 47. *Nijsten T.E.C., Stern R.S.* The Increased Risk of Skin Cancer Is Persistent After Discontinuation of Psoralen+Ultraviolet A: A Cohort Study. *J Invest Dermatol.* (2003) *121*, 252-258.
 48. *Stern R.S., Lunder E.J.* Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* (1998) *134*(12), 1582-1585.
 49. *Nikolaou V., Sachlas A., Papadavid E. és mtsai.:* Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: the results of a large retrospective analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* (2018) *34*(5), 307–313.
 50. *Whittaker S., Hoppe R., Prince H.M.* How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* (2016) *127*(25), 3142-3153.
 51. *Ponte P., Serrão V., Apetato M.* Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) *24*(6), 716-721.
 52. *Gilchrest BA, Parrish JA, Tanenbaum L. és mtsai.:* Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer.* (1976) *38*(2), 683–689.
 53. *Whittaker S., Ortiz P., Dummer R. és mtsai.:* Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol.* (2012) *167*(3), 678-687.
 54. *Querfeld C., Rosen S.T., Kuzel T.M. és mtsai.:* Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol.* (2005) *141*(3), 305–311.
 55. *Zane C., Leali C., Airò P. és mtsai.:* „High-dose” UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* (2001) *44*(4), 629-633.
 56. *Jang M.S., Kang D.Y., Jeon Y.S. és mtsai.:* Ultraviolet A1 Phototherapy of Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol.* (2013) *25*(1), 104-107.
 57. *Krutmann J., Morita A.* Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (1999) *4*(1), 70–72.
 58. *Deaver D., Cauthen A., Cohen G. és mtsai.:* Excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* (2014) *70*(6), 1058-1060.
 59. *Meisenheimer J.L.* Treatment of mycosis fungoides using a 308-nm excimer laser: two case studies. *Dermatol Online J.* (2006) *12*(7), 11.
 60. *Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S. és mtsai.:* Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* (2012) *92*(3), 264-268.
 61. *Kirova Y.M., Piedbois Y., Haddad E. és mtsai.:* Radiotherapy in the management of mycosis fungoides: indications, results, prognosis. Twenty years experience. *Radiother Oncol* (1999) *51*(2), 147-151.
 62. *Neelis K.J., Schimmel E.C., Vermeer M.H. és mtsai.:* Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2009) *74*(1), 154-158.
 63. *Specht L., Dabaja B., Illidge T. és mtsai.:* Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2015) *92*(1), 32-39.
 64. *Tandberg D.J., Craciunescu O., Kelsey C.R.:* Radiation Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Dermatol Clin.* (2015) *33*(4), 703-713.
 65. *Thomsen K., Hammar H., Molin L. és mtsai.:* Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol.* (1989) *69*(6), 536-538.
 66. *Papadavid E., Antoniou C., Nikolaou V. és mtsai.:* Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol.* (2008) *9*(3), 169-173.

Érkezett: 2020.08.11.

Közlésre elfogadva: 2020. 08.31.

Korai mycosis fungoides sikeres acitretin monoterápiája

Early stage mycosis fungoides responsive to acitretin monotreatment

NAGY LINDA DR.¹, SZÉP ENIKŐ DR.³, TELEGDY ENIKŐ DR.⁴, EGYED MIKLÓS DR.²,
BATTYÁNI ZITA DR.¹

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár¹ Somogy Megyei
Kaposi Mór Oktató Kórház, Hematológiai Osztály, Kaposvár²
Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház Patológiai Osztály, Szombathely³
Markusovszky Egyetemi Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Szombathely⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 36 éves korai stádiumú (St: IB) mycosis fungoidesben szenvedő beteg esetét ismertetik, akinél a kiterjedt bőrfolyamat miatt első vonalban acitretin monoterápiát alkalmaztak, mely mellett a beteg tartós tünetmentességét érték el.

Rövid irodalmi áttekintést adnak az acetretin mycosis fungoides kezelésében betöltött szerepéről.

SUMMARY

The authors present a case of a 36 year- old male patients, with St. IB mycosis fungoides with extensive skin symptoms. They decided acitretin monotherapy, as first line treatment. The patient responded well, and became permanently asymptomatic.

The authors provide a brief literature review of the role of acitretin in the treatment of mycosis fungoides.

Kulcsszavak:

Mycosis fungoides – korai stádium – acitretin monoterápia

Key words:

Mycosis fungoides – early stage – acitretin monotreatment

A mycosis fungoides (MF) a leggyakrabban előforduló Cután T sejtes lymphoma (CTCL). Jólismert évtizedeken keresztül elhúzódó lefolyása. Korai stádiumban és fiatal életkorban kitűnő a prognózisa.

A retinoidok széles körben alkalmazott terápiás szerek a bőrgyógyászatba, elsősorban psoriasis és elszarusodási zavarokkal járó kórképekben elterjedtek. Az 1980 -as évek óta több közlemény számol be MF-ben észlelt hatékonyságokról (1). Jelen közleményünkben egy fiatal MF férfi sikeres acitretin kezeléséről számolunk be.

Esetismertetés

36 éves férfibeteg személyes és családi anamnézise negatív, gyógyszer rendszeresen nem szed, gyógyszer-allergia nem ismert. Dohányzik, alkoholt alkalmanként fogyaszt. Bőrpanaszai 2014 decemberében kezdődtek, a bal alkaron majd a hajas fejbőrön jelentkező hiperémiás enyhén viszkető bőrtünetekkel. Bőrgyógyászhoz ment, ahol sikertelen kezelés után a területileg illetékes bőrgyógyászati osztályra irányították. Bőrtünetei ekkor már szóródtak, vállakon, végtagokon és törzsön is hiperémiás foltok helyezkedtek el. A jobb felkarról szövettani mintavétel történt.

Mikroszkópos leírás (szsz.4485/2015).

A szövetszámítás parakeratotikus hámja psoriasiform hiperpláziát mutat. A dermisben limfociták beszűrődés

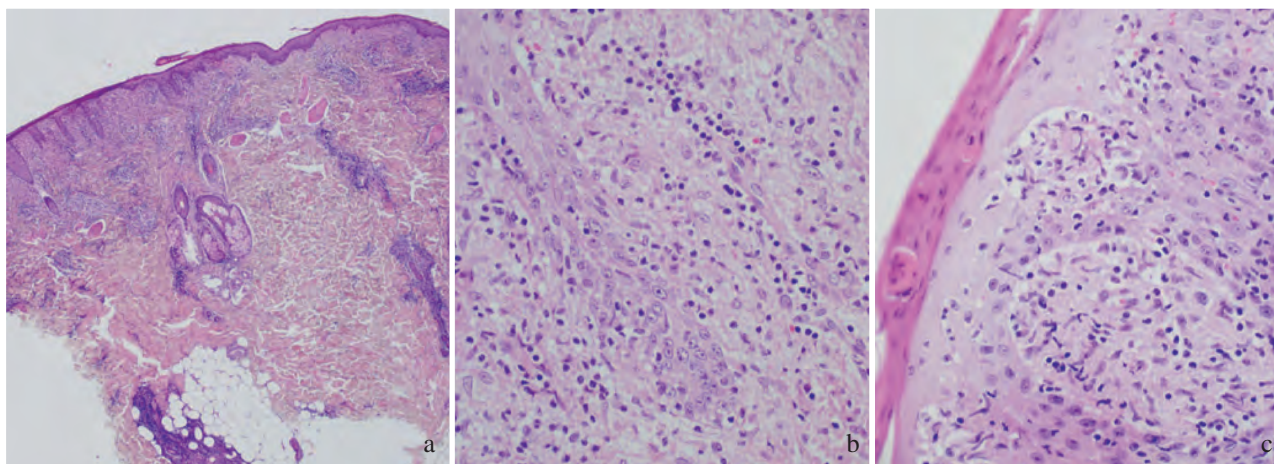
Levelező szerző: Battyáni Zita dr.

e-mail: battyani_z@yahoo.com

látható, mely részben intersticiális, részben perivaszkuláris lokalizációjú és fokálisan masszív, szinte lichenoid jellegűvé válik. A limfoid sejtek között sok az atípusos, hiperchrom, lobulált magvú sejtalak. Ezek betérjednek a hámszövetek közé és kisebb halmazokba gyűlve néhány látótérben Pautrier-mikro-abszcessusokat képeznek. A hámban spongiozis nem látható (1. a, b, c ábra). A daganatsejtek CD4 pozitív T-sejteknek felelnek meg. Előfordulnak CD8 pozitív T-limfociták is. Diffúz CD3 pozitívítás és egyértelmű CD20 negativitás látható (2. a, b, c ábra). Grocott festéssel gomba a mintában nem mutatható ki. A szövettani kép mycosis fungoides, cután T-sejtes non-Hodgkin lymphoma igazolt.

Ezt követően a beteget hematológiai osztályra irányították esetleges szisztematizáció kizárására. Vírusmeghatározás során cytomegalo-, Epstein-Bar vizsgálat korábban lezajlott infekciót igazolt, a Hepatitis B, C, és HIV verifikálás negatív eredménnyel zárult. Az elvégzett krisztabiopsziában kimerő hemopetikus aktivitást találtak. A megtartott perifériás vérkép és normális áramlás citometria mellett poliklonális TCR génátrendeződést észleltek. Ezen adatok alapján a T-sejtes lymphoma szisztematizációját kizárták, és a folyamatot primér Cután T-sejtes lymphomának tartották.

2015. 06. -ban bőrgyógyászati konzílium keretében



1. a,b,c, ábra

Normál szövettani vizsgálat (H-E)

- a. 10x nagyítás epidermisben dens infiltráció
- b. 40x nagyítás elszórta nagyobb magvú limfociták
- c. 40x nagyítás epidermisben Pautrier félé abszcesszus

észleltük először a beteget. Ekkori státuszában testszerte elszórta változó nagyságú, barnás, hiperémiás makulák, helyenként enyhén infiltrált, narancsbőrre emlékeztető bőrtüneteket láttunk, melyek a tesztfelszín >10 % át érintették. Megnagyobbodott nyirokcsomót egyik régióban sem észleltünk.

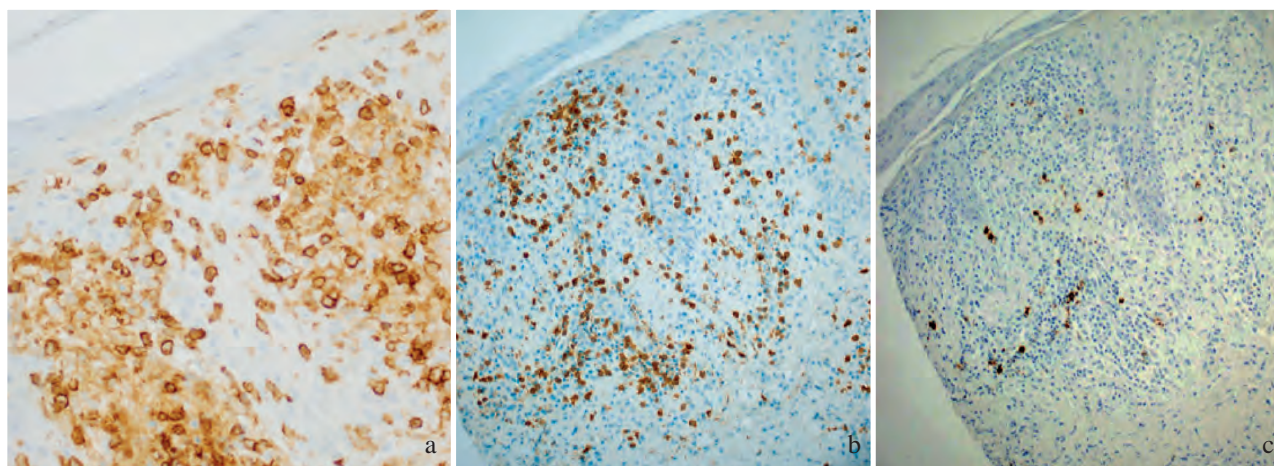
A klinikai kép alapján a primér cután T-sejtes elváltozást, pT2N0M0, stádium MFIB.-nek ítéltük meg, és a szisztematizáció hiánya, valamint a kiterjed bőrfolyamat miatt, RePUVA kezelés terveztünk. Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok, teljes vérkép, máj- és vesefunkciók, TSH, se lipidok, koleszterin normális tartományban voltak, így a betegnél 35 mg Neotigason adását kezdtük.

Egy hónapos kontroll során bőrtünetei regressziót mutattak a hiperémia mérséklődött, a PUVA kezelés nehéz

elérhetősége miatt a megkezdett monoterápia folytatása mellett döntöttünk.

Havonkénti, rendszeres klinikai és laboratóriumi kontroll történt, mely a bőrtünetek fokozatos (3.,4. ábra) regresszióját mutatta, így a Neotigason dózisát 2015 novembertől napi 25 mg-ra csökkentettük. Egy éves kezelés után észleltünk mérsékelt ALP, koleszterin és trigliceridszint emelkedést, tovább javuló bőrtünetek mellett (5.,6. ábra). A Neotigason fokozatos csökkentése 25-10mg, másnaponta 25mg, napi 10 mg, és másnaponta 10 mg mellett 2018 decemberben végleg elhagytuk. Ezt követően mérsékelt emelkedett, de stagnáló laboratóriumi eredményei normalizálódtak.

Rendszeres mellkasröntgen, hasi és regionális UH vizsgálatokat végeztünk. 2016 februárban PET-CT, majd 2019 októberében mellkas, hasi és kismedencei CT



2.a,b,c, ábra

Immunhisztokémiai vizsgálat

- a. 20x nagyítás az infiltráló limfociták nagyrésze CD4 pozitív
- b. 20x nagyítás lényegesen kevesebb a CD8 pozitív sejtek száma
- c. 20x nagyítás CD20 pozitív sejtek csak elvétve láthatók



3. ábra
infiltrált plakkok a végtagokon (kiindulás)



4. ábra.
hiperémia a nyakon (kiindulás)

vizsgálat történt, lényeges eltérés, szisztematizációra utaló jelek nélkül.

A 2018. decemberében, tünetmentes bőrállapot mellett a Neotigason elhagyását követően, négy havonta jelentkezett kontroll vizsgálaton. Egy évvel későbbi kontroll során bőre változatlanul tünetmentes, laboratóriumi leletei normális tartományban voltak. A megkezdett, rendszeres



5. ábra
kiterjedt tünetek a háton (kiindulás)



6. ábra
Regresszió egy év után
kontrollt folytatjuk.

Megbeszélés

A CTCL között a leggyakrabban előforduló megbetegedés a MF. Előfordulási gyakorisága US 0,5/100 000, UK 0,7/100000 (2,3). Férfiaknál nagyobb a gyakoriság, és az átlagos életkor 50-74 év közötti. 25-49 év között a betegek kb. 20% át diagnosztizálják. Az esetek kb. 2/3-a korai, csak bőrérzettséggel rendelkezik, harmaduk bőrtumorokkal vagy kiterjedt bőrtünetekkel jelentkezik, és csak kicsi az aránya a generalizált előrehaladott eseteknek (3). A korai stádiumban a prognózis kedvező, de a férfi nem, >60 éves kor, és plakkok megjelenése kedvezőtlen faktor.

Az MF kezelése elsősorban stádiumok szerint változik. Korai stádiumban az ún. bőrre irányuló kezelés az elsődleges, mely magában foglalja a lokális készítményeket, foto-és radioterápiát (4). Szisztémás kezeléseknél retinoidok, interferon, biológiai terápiás szerek, kemoterápiás készítmények, előrehaladott esetben őssejt-transzplantáció is alkalmazható (3).

St. IA-IIA korai stádiumban az első vonalban, a bőrre irányuló kezelések javasoltak.

A retinoidok jelentősége kiemelkedő a daganatok és CTCL kezelésben, hiszen nem immunszuppresszív hatású, „biológiai válaszmódosító” készítmények. FDA/EMA által egyedüli törzskönyvezett készítmény a bexaroten (RXR agonista), mely számos mellékhatással rendelkezik (5).

A szisztémás retinoidok alkalmazása minden stádium-

ban első vonalbeli kezelésként szerepel, kivéve a korai stádiumot, ahol másodvonalas az alkalmazása a bőrre irányuló kezeléseket követően, azok hatástalansága vagy a tünetek kiterjedtsége miatt (6).

Az acitretin (RAR agonisták) széles körben alkalmazott, jól ismert készítmények a bőrgyógyászatban. Számos közlemény jelent meg MF-ben történő alkalmazásáról, elsősorban kombinációs kezelés formájában. Kevés a nagyobb betegszámot és a monoterápiát értékelő vizsgálatok aránya (6,9,10).

Cheeley és mtsai. retrospektív vizsgálatában 32 betegnél az acitretint alacsony, napi 10-50 mg, átlagosan 25 mg/nap dózisban, alkalmazták, majd a hatás elérése után napi 10mg, vagy heti 3x25 mg dózissal csökkentették. A vizsgálatban minden stádiumú beteg szerepelt. A mono és kombinációs kezelésre adott teljes válaszarány 59%, és a válasz átlagos időtartama 28 hónap volt. Mellékhatások általában enyhék voltak (9).

Nikolaou és mtsai. multicentrikus, retrospektív vizsgálata az acitretin kezelés hatékonyságát értékelte. 123 vizsgált beteg átlagos válaszaránya acitretinre 77,3% volt, 44,5 % komplett és 32,8% volt a részleges válasz. A betegek 57%-ban, első vonalbeli kezelésként alkalmazott terápia szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, a 83,3% teljes válaszaránnyal a második vonalbeli alkalmazáshoz képest. Kombinációban alkalmazva, szignifikánsan jobb hatást észleltek a monoterápiával összehasonlítva. A maximális hatás eléréséhez 6,9 hónapra volt szükség, és a válasz átlagos időtartama 23,7 hónap. A kezeléseket átlagosan 569 nap. A mellékhatások közül a hajhullást, lipid eltéréseket és a bőrszárazságot emelték ki (6).

Amitay-Laish és mtsai. 35 korai stádiumú MF beteg retrospektív vizsgálatát végezték el, acitretin és isotretinon monoterápiát alkalmazva, 0,2-0,3 mg/tskg dózisban. A maximális válasz eléréséhez átlagosan 6 hónapra volt szükség és az átlagos kezelési idő 10 hónap acitretin és 9 hónap az isotretinon vonatkozásában. A teljes válaszarány acitretin esetében 64%, míg az isotretinonnál 80%, a komplett válasz 4% és 8% volt. Mellékhatások az alacsonyabb dózisok alkalmazásával kedvezőbbek voltak (10).

A fenti vizsgálatok összefoglalóan megállapították, hogy a RAR agonisták, a biztonságos profil, a könnyű adagolás, az alacsony ár, könnyű elérhetőség miatt alternatívát jelenthetnek a bexarotennel szemben, elsősorban a korai stádiumú MF-es betegek esetében. Nem elfelejtve a teratogén mellékhatást, mely alapos körültekintést igényel.

Kiemelendő a készítmények laphámrákokkal szembeni kemopreventív hatása, mely elsősorban a magas dózisu fényterápiában részesülő MF betegek esetén bír jelentőséggel.

Az általunk bemutatott esetben a kiterjedt bőrtünetek és a fényterápia nehéz kivitelezhetősége miatt választottuk monoterápiában az alacsony, 35mg/napi acitretin kezelést.

Már egy hónap után regressziót észleltünk, és a beteg 2 év múlva is tünetmentes. A mellékhatások közül a triglicerid és koleszterin emelkedése jelentkezett, mely jól tolerálható volt, és a terápia leállítása után megszűnt.

Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet az MF acitretinrel történő hatásos kezelésére, és az interferon terápia elérési nehézségei miatti fokozottabb jelentőségére.

IRODALOM

1. Kessler JF, Meyshens FL, Levine N, és mtsai.: Treatment of cutaneous T-cells lymphoma (mycosis fungoides) with 13 cis retinoid acid Lancet (1983) 1.1345-47
2. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, és mtsai.: British association of dermatologists and U.K Cutaneous Lymphoma Group guidelines for management of primary cutaneous lymphoma 2018. Br.J. Dermatol.(2019)180, 496-526.
3. Alpdogan O, Kartan S, Johnson W, és mtsai.: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) Chin Clin Oncol. 2019 8(1), 10
4. Tarbadkar ES, Sinohara MM.: Skin directed therapy in cutaneous T-cell lymphoma Frontier in Oncology. (2019) 9, 1-7.
5. Huen AO, Kim EJ.: The role of systemic retinoids in the treatment of cutaneous T-Cell lymphoma. Dermatol Clin. (2015) 33(4), 715–729.
6. Nikolaou V, Patsatsi A, Sidiropoulou P, és mtsai.: Monotherapy and combination therapy with acitretin for mycosis fungoides: results of a retrospective, multicenter study. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) 4 10.1111/jdv.16567. [Epub ahead of print]
7. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, és mtsai.: Treatment of cutaneous lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14 years experience at a single institution. Arch dermatol (2002)138, 1054-1060.
8. Stadler R, Otte HG, Luger T, és mtsai.: Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stage I and II: Blood(1998) 92, 3578-81
9. Cheeley J, Sahn R.E, DeLong L.K, és mtsai.: Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J. Am. Acad. Dermatol. (2013) 68, 247-254.
10. Amitay-Laish I, Reiter O, Prag-Naveh H, és mtsai.: Retinoic acid receptor agonist as monotherapy for early-stage mycosis fungoides: does it work? J Dermatol Treat.(2019) 30(3) ,258-263.

Érkezett: 2020.06.01.

Közlésre elfogadva: 2020. 08. 11.

A mycosis fungoides prognosztikai faktorai két betegünk kapcsán

Prognostic markers of mycosis fungoides by means of two cases

CSÁNYI ILDIKÓ DR.¹, ÓCSAI HENRIETTE DR.^{1,2}, KOROM IRMA DR.¹, VARGA ERIKA DR.¹,
VARGA ANITA DR.¹, HIDEGHÉTY KATALIN DR.³, KRENÁCS LÁSZLÓ DR.⁵,
BAGDI ENIKŐ DR.⁵, GURBITY PÁLFI TÍMEA DR.⁶, PIUKOVICS KLÁRA DR.⁶,
BORBÉNYI ZITA DR.⁶, KEMÉNY LAJOS DR.¹, OLÁH JUDIT DR.^{1,3}, BALTÁS ESZTER DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹, Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Dermato-onkológiai
Szakrendelés, Gyula², Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás
Klinika, Szeged³, Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest⁴,
T-sejt Kft. Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Szeged⁵, Szegedi
Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Bőrgyógyászati Klinika és Kardiológiai
Központ, Hematológiai részleg, Szeged⁶

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T-sejtes lymphomák a rosszindulatú betegségek egy heterogén csoportját képezik, melyben indolens és agresszív formák egyaránt előfordulnak, az átlagos 5 éves betegség specifikus túlélés 11-100% között változik. A prognosztikai faktorok ismerete a gyakorló bőrgyógyászok számára kiemelt jelentőségű. Ezen faktorok nem teljesen definiáltak az egyes cutan T-sejtes lymphoma altípusok tekintetében, azonban közös vonás, hogy extracutan manifesztáció esetén mindenképpen rossz prognózisra számíthatunk. Két, mycosis fungoides tumor stádiuma miatt interferonnal kezelt betegünkönél az acutan kialakult oropharyngealis panaszok háttérében szövettani vizsgálattal tonsilla-érintettség igazolódott. Az egyik esetben a sürgős tracheostomiát követően indított sugárkezelés, a másik betegünkönél a szisztémás kezelés hatására észleltünk regressziót. A későbbiekben a mycosis fungoides progressiója miatt mindkét beteget elvesztettük. Eseteinknél a kedvezőtlen prognózisra utaló tényezők az extracutan manifesztáció mellett a betegség késői stádiuma, a 60 év feletti életkor, az emelkedett laktát-dehidrogenáz szint és a nagysejtes transzformáció voltak. Két betegünk kapcsán a mycosis fungoidesben ritkán előforduló tonsilla-érintettség potenciálisan életet veszélyeztető, azonnali beavatkozást igénylő formájára hívjuk fel a figyelmet és a betegség egyéb kedvezőtlen prognosztikai markereit ismertetjük.

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphoma is a heterogeneous group of malignancies including both indolent and aggressive forms, with an average 5-year disease-specific survival rate of 11-100%. Prognostic factors in cutaneous T-cell lymphoma according to the different subtypes are not clearly defined, however extracutan manifestation seems to predict a poor prognosis. Tonsil involvement was revealed as a cause of oropharyngeal complaints in two of our male patients, treated for histologically confirmed tumour stage of mycosis fungoides. In the first case urgent tracheostomy followed by radiotherapy, while in the other case systemic treatment resulted in complete remission of the tonsil involvement. Both patients were subsequently lost due to the progression of mycosis fungoides. Factors predicting an unfavourable prognosis included extracutan manifestation, late stage disease, age over 60 years, elevated lactate-dehydrogenase levels, and large cell transformation. With our cases we would like to shed light to the prognostic markers of mycosis fungoides, and to the rare tonsil involvement, which is potentially life-threatening and requires urgent intervention.

Kulcsszavak:

Mycosis fungoides – korai stádium – acitretin monoterápia

Key words:

cutaneous T-cell lymphoma – prognostic markers – tonsil involvement

A primer cutan lymphoma elnevezés 20-25%-ban malignusan transzformálódott B-, 75-80%-ban pedig T-sejt eredetű, elsődlegesen a bőrből kiinduló non-Hodgkin lymphomák heterogén csoportját jelöli, amelybe tartozó kórképek igen változatosak a klinikopatológiai jellemzők, az immunfenotípus, a genetikai háttér és a prognózis szempontjából (1-4).

A cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) közül a mycosis fungoides (MF) és a Sezary szindróma (SS) előfordulása a leggyakoribb, azonban számos egyéb ritka kórforma tartozik ide (1-3). A biológiai viselkedés tekintetében indolens és agresszív altípusok egyaránt előfordulnak, az átlagos 5 éves betegség-specifikus túlélés 11-100% között mozog (3).

Fontos kiemelni, hogy az egyes altípusok igen eltérő prognózisa miatt a diagnózis korai felállítása, és a multidiszciplináris onkoteam által javasolt, bőrre irányuló (ún. skin-directed) vagy szisztémás kezelés megkezdése a betegség lefolyása szempontjából kiemelt jelentőségű (2,5).

A jelenleg rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján CTCL esetén a legjelentősebb prognosztikai faktor továbbra is a CTCL altípusa és a betegség stádiuma (TNMB) (6-10). Irodalmi adatok a leggyakrabban előforduló és leginkább vizsgált MF és SS esetében kedvezőtlen prognosztikai tényezőként említik továbbá az emelkedett LDH szintet, a 60 év feletti életkort, az extracutan manifestációk megjelenését, valamint a hisztológiai jellemzők közül a folliculotropismust, a nagysejtes transzformációt és a CD30 pozitivitást (5-7,10-13).

A közleményben 2 betegünk kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet a MF esetében ritkán előforduló tonsilla-érintettségre, valamint áttekintést nyújtani a betegség egyéb kedvezőtlen prognosztikai markereiről.

Esetismertetés

1. Beteg

A 75 éves férfibeteget 2017. novemberben észleltük első alkalommal klinikánkon több mint 1 éve fennálló, livid-erythemás plakkok és ulcerált tumorok miatt (1.a ábra). Társbetegségei közül

hypertonia és insulindependens diabetes mellitus emelhető ki, a beteg ECOG státusza 2-es volt. A bőrből elvégzett biopszia szövettani vizsgálata MF tumor stádiumát igazolta nagysejtes transzformációval (2.a, b ábra). Az immunhisztokémiai vizsgálat jelentős antigénvesztéssel (atípusos CD30-, fokális CD2+, továbbá CD3+, CD4+, CD7-, CD8-) járó T-sejtes lymphomát talált T-sejt receptor (TCR) alfa és gamma negatív fenotípussal. A 18FDG-PET-CT vizsgálattal mindkét axillában és a bal inguinalis régióban megnagyobbodott nyirokcsomókat detektáltunk. A jobb oldali hónalji és a bal oldali lágyéki nyirokcsomókból elvégzett vastagtű biopszia dermatopathiás nyirokcsomót véleményezett. A csontvelő biopszia kóros eltérést nem mutatott. A perifériás vér flow cytometriás vizsgálata során a következő főbb eltéréseket detektáltuk: CD3+/CD4+/CD7- sejtek: 17,7%; CD3+/CD4+/CD26- sejtek: 48,7%; kettős pozitív CD4/CD8 sejtpopuláció. Mindezek alapján a IIB stádiumú MF-re való tekintettel, figyelembe véve a beteg ECOG státuszát és életkorát, re-PUVA kezelést (naponta 25 mg acitretin, összesen 20 PUVA kezelés) kezdtünk. A korábbi bőrtünetek részlegesen, hyperpigmentáció hátrahagyásával regrediáltak, azonban más lokalizációkban új léziók jelentkeztek. Ezt követően interferon alfa-2a (hetente 3x3 M.U., subcutan injekció) terápiát vezettünk be, melyet a törzsön és a végtagokon néhány bőrtumor esetében 30 Gy összdózisú sugárterápiával egészítettünk ki. Az alkalmazott kombinált kezeléssel teljes klinikai remissziót értünk el. Az interferon terápia folytatása mellett öt hónap elteltével betegünkön nyelési nehezítettség jelentkezett. Fül-orr-gégészeti szakvizsgálat során a jobb oldali tonsilla megnagyobbodásának hátterében abszcessus merült fel, antibiotikum ellenére a beteg tünetei progrediáltak, a folyamat fokozatosan kiterjedt a teljes Waldeyer-féle lymphaticus garatgyűrűre, a korábban mindvégig normál LDH érték extrém magasra emelkedett (1192 U/l), ezért biopszia történt. A tonsilla szövettani vizsgálata agresszív viselkedésű T-sejtes lymphomát igazolt, mely szövettanilag a MF extracutan manifestációjának felelt meg. A fokozatosan romló nyelési panaszok mellett hirtelen jelentkező súlyos nehézlégzés miatt sürgős tracheostomia történt. Besugárzás tervezést követően a Waldeyer-féle lymphaticus garatgyűrű területére a tumoros infiltrációnak megfelelően intenzitásmódulált sugárterápia indult (3. a ábra). 30 Gy után a makroszkópos manifestációra szűkítve a céltérfogatot, további 10 Gy-t adtunk. A 40 Gy összdózis (15x2 + 5x2 Gy) leadását követően jelentős tumor regressziót észleltünk, a nehézlégzés megszűnése 20 nap múlva lehetővé tette a tracheostoma megszüntetését. Egy hónappal később a beteg jobb karján egy mintegy 10 cm nagyságú, a törzs jobb oldalán pedig egy 15 cm legnagyobb átmérőjű, exophyt tumor jelent meg, melyek egyenként 30 Gy összdózisú besugárzás következtében teljesen regrediáltak (1.b ábra). A következő hónapban ismételt kiújulást észleltünk a bőrtünetekben, a gyorsan romló általános



1. ábra

Plakkok és tumorok a háton 1. betegünkön (a). Progresszió kapcsán nekrotizáló, exofit tumor a törzs jobb oldalán (b).

állapot további vizsgálatokat és specifikus onkológiai kezelést nem tett lehetővé, így a beteget elvesztettük.

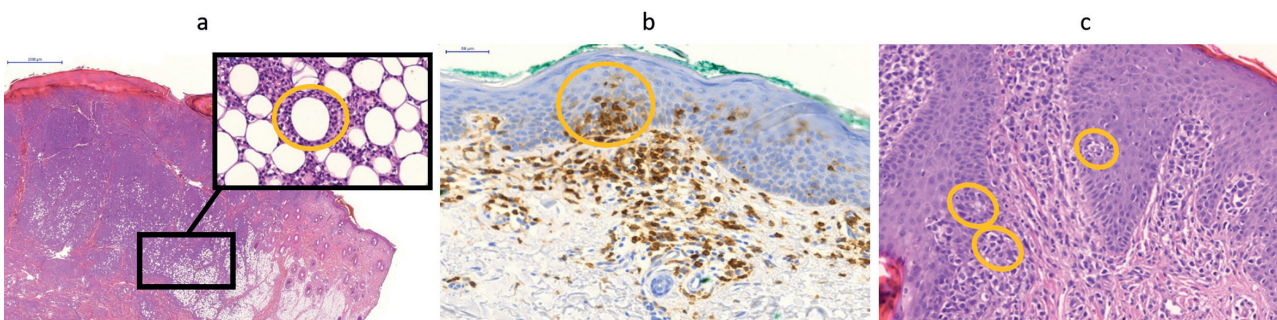
2. Beteg

A 63 éves férfibeteget 2017. decemberében vizsgáltuk először klinikánkon. Az anamnézisében tíz éve változó intenzitással jelentkező, elsősorban a törzs területére lokalizálódó, erythemás, minimálisan infiltrált, finoman hámló, nem viszkető plakkok szerepeltek (4.a ábra), atópiás dermatitis iránydiagnózissal kezelték. Ismert társbetegsége nem volt. A bőrből elvégzett első szövettani vizsgálat lymphomatoid papulosis C típusát vetette fel, emiatt keskeny spektrumú UVB fényterápiát indítottunk (311 nm-es UVB, heti háromszor). A klinikopatológiai inkongruencia és a mérsékelt javulás miatt ismét bőrszövetbiopsziát végeztünk, mely MF plakk stádiumát igazolta olyan típusos szövettani jellemzőkkel, mint a Pautrier-féle microabscessusok (2.c ábra). A fénykezelést acitretin adásával egészítettük ki. Egy hónappal később eruptívan megjelenő bőrtumороkat észleltünk a hajás fejbőr és a lábszárak területén (4.b ábra). Újabb szövettani vizsgálat készült, mely a mycosis fungoides tumor stádiumát igazolta, nagysejtes transzformációval, 20%-os, gyenge intenzitású CD30 pozitivitással. A további immunhisztokémiai vizsgálatokkal PDL1 negatív és több, mint 80%-ban CTLA4 pozitív daganatsejteket találtunk. Részletes kivizsgálás (PET-CT, Jamshidi biopszia, perifériás vér flow cytometria) során csak a bőr érintettsége igazolódott, így interferon alfa-2a terápiát (hetente 3x3 M.U., subcutan injekció) vezetünk be. Egy hónap kezelését követően betegünket hallásvesztés és állandósult torokfájdalom miatt észleltük. Az interferon terápia leállítását követően a tonsilla ágyban mindkét oldalon észlelt kifehélyesedő

szövetzaporulatból biopszia és szövettani vizsgálat történt, mely a MF extracutan manifesztációját igazolta. Ezt követően a korábbiakhoz képest mérsékelt, de konstans LDH emelkedést észleltünk. A beteg hallása néhány hónappal később visszatért. A rapidan progrediáló bőrtumороk, a kiterjedt adenopathia és a tonsilla-érintettség miatt (IVB stádium) hematológiai osztályon a beteg öt ciklus CHOED protokoll (cyclophosphamide - hydroxyldaunorubicin -vincristine -etoposid - dexamethason) szerinti kemoterápiás kezelést kapott. Tekintettel arra, hogy az interim PET-CT vizsgálat szerint (3.b ábra) nem alakult ki komplett remisszió, egyedi méltányossági engedély birtokában a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően brentuximab-vedotin és bendamustine kombinált terápiával folytattuk a kezelést. Hat ciklust követően komplett remisszió alakult ki (3.c ábra), azonban tekintettel a betegség korábban tapasztalt gyors lefolyására és a relapszus valószínűségére, autológ őssejt-transzplantációra készítettek elő a beteget. Közvetlenül a transzplantációt megelőző napokban néhány új, bőrszínű papula jelent meg a beteg felkarján (4.c ábra), melyek szövettani vizsgálata a lymphomás alapbetegséget igazolta. Egyidejű szisztémás relapszust nem észleltek a hematológus kollégák. Sikeres autológ őssejttranszplantációt követően 2 hónappal a beteget haemophagocytosis szindróma következtében elvesztettük. Boncolás során az alapbetegség relapszusa nem igazolódott.

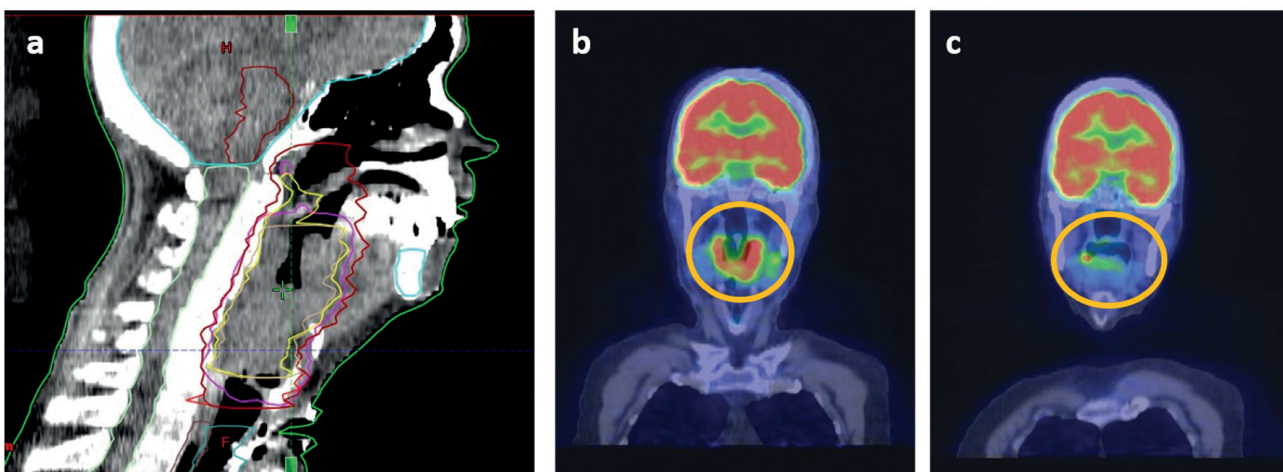
Megbeszélés

Két betegünk esetét a ritkán előforduló extracutan tonsilla manifesztáció miatt tartottuk közlésre érdemesnek, mely nemcsak markere lehet az előrehaladott betegségnek,



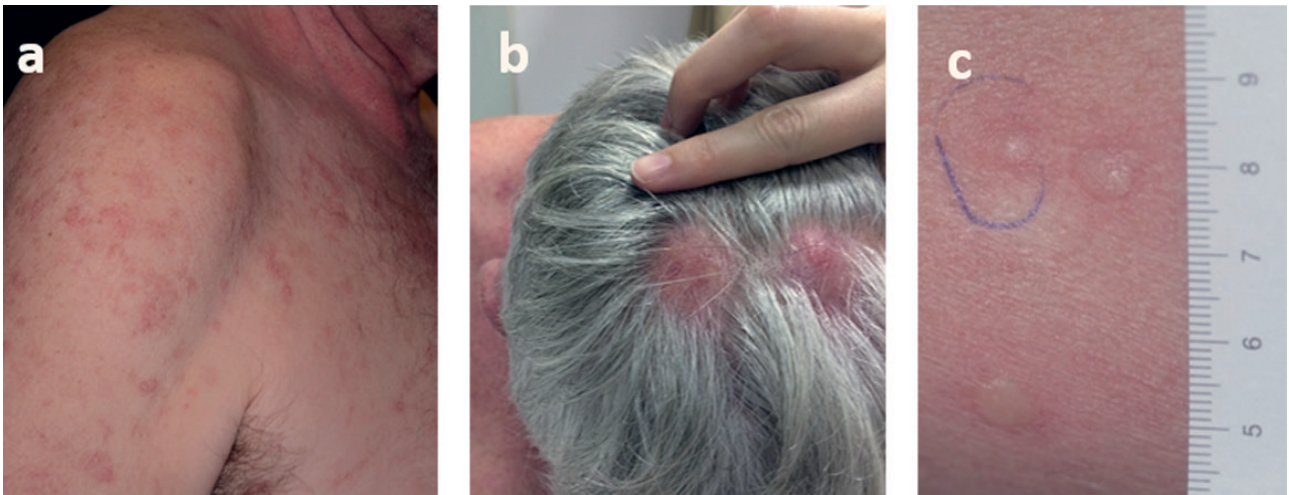
2. ábra

1. beteg: Atípusos lymphoid infiltráció mélyen a subcutisba terjedően rimming jelleggel (a), a felszínes területen Pautrier microabscessusokkal (b).
2. beteg: Pautrier microabscessusok a második biopsziából készült szövettani mintában (c).



3. ábra

Az 1. betegünk topo CT vizsgálata – a besugarazott térfogat sárgával jelölve (a). A 2. betegünk PET-CT vizsgálata a brentuximab-vedotin + bendamustine kezelés előtt és a kezelés során (b,c).



4. ábra

A 2. betegünk bőrtünetei első észlelésünk alkalmával (a). A fénykezelés során rapidly megjelenő tumorok a hajas fejbőrön (b). Az autológ őssejt transzplantáció előtt megjelenő papulák (c).

de életet veszélyeztető légúti elzáródást okozva azonnali beavatkozást tehet szükségessé. A ritka extracutan manifesztáció mellett mindkét betegünkönél további kedvezőtlen prognosztikai tényezőként szerepelt a betegség késői stádiuma, a 60 év feletti életkor, az emelkedett LDH szint, valamint a nagysejtes transzformáció.

A cutan T-sejtes lymphomák esetében nemcsak a diagnózis felállítása, hanem az egységes prognosztikai tényezők meghatározása is kihívást jelent a csoport heterogenitása és az egyes altípusok ritka előfordulása miatt (1,2,4,12).

A CTCL egyes altípusait figyelembe véve elmondható, hogy a leggyakrabban előforduló MF általában indolens megbetegedés. Korai (IA-IB) stádiumok esetén az 5-éves teljes túlélés 72 és 100% között mozog, IIA stádium esetén 49-73% (2). Egyes tanulmányok alapján a korai MF (I-IIA) a túlélést egyáltalán nem befolyásolja, a várható élettartam hasonló, mint az azonos korú és nemű populációé (4,14-16). Az előrehaladott (IIB-IV) stádiumú MF és önmagában a Sezary szindróma agresszív, rossz prognózisú betegségeknek számítanak, 1 és 5 év közötti medián, 0-65% közötti 5-éves teljes túléléssel (4,14-16). A felnőttkori T-sejtes lymphoma/leukemia az egyéb perifériás T-sejtes lymphomákkal összehasonlítva rosszabb prognózisú (4 éves teljes túlélés 11-52%), melyet elsősorban a Shimoyama kritériumokon alapuló 4 altípusba való besorolás, illetve számos egyéb faktor befolyásol (17). Utóbbiak közé tartozik például a legalább 40 éves életkor, a magas ECOG performansz státusz, a legalább 4 lézió jelenléte, a csontvelő érintettsége, az emelkedett LDH szint és egyéb laboratóriumi-, valamint molekuláris eltérések (17). A primer cutan CD30+ lymphoproliferatív betegségek közé tartozó primer cutan anaplasias nagysejtes lymphoma esetében az extracutan érintettség és a fatális kimenetel ritka (5 éves betegség specifikus túlélés: 95%), elsősorban kiterjedt alsó végtagi érintettség és multifokális léziók esetén fordulhat elő (3,4). Az ugyanezen csoportba tartozó lymphomatoid papulosis ritkán (5 éves betegség

specifikus túlélés: 99%), leginkább abban az esetben rossz prognózisú, amikor második lymphoma (MF vagy Hodgkin lymphoma) alakul ki (3,4). A subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma ugyancsak ritkán rossz prognózisú (5 éves betegség specifikus túlélés: 87%), azonban haemophagocytosis kialakulása esetén a mortalitása magas (3,4). Az extranodalis NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus és a primer cutan gamma/delta T-sejtes lymphoma az összes CTCL kevesebb, mint 1%-áért felel, az 5 éves betegség specifikus túlélés 16 illetve 11% (3). A primer cutan agresszív, epidermotrop CD8+ cytotoxikus T-sejtes lymphoma nagyon ritka, de a nevéből adódóan is igen agresszív, kifejezetten rossz prognózisú számítás (5-éves betegség specifikus túlélés: 31%) (3,4). A cutan perifériás T-sejtes lymphoma egyéb módon be nem sorolható („not otherwise specified”) T-sejtes lymphomák igen heterogén, gyakran kifejezetten rossz prognózist jelentő (5 éves betegség specifikus túlélés: 15%) csoportját jelöli (3,4).

Irodalmi adatok alapján CTCL-ben prognosztikai markerként szerepelhetnek bizonyos klinikai, szövettani, laboratóriumi és molekuláris biológiai jellemzők, valamint egyéb tényezők, melyek elsősorban a leggyakrabban előforduló és leginkább vizsgált MF és SS esetén ismertek, így a továbbiakban részleteiben ezen betegségek prognosztikai tényezőit ismertetjük.

A MF és SS klinikai jellemzői közül a TNMB stádium, vagyis a bőr (T), a nyirokcsomók (N), az egyéb szervrendszerek (M) és a perifériás vér érintettsége (B) jelzi a prognózist (5,8,12-15,18,19).

A stádiumbeosztást részleteiben áttekintve fontos prognosztikai tényező a bőrtünetek kiterjedése és a plakkok, főleg a bőrtumorok megjelenése (5,13). Több vizsgálat kimutatta, hogy MF korai stádiumában a vastagon infiltrált plakkok megjelenése rossz prognózist utalhat, ezért ilyenkor megfontolandó a skin-directed terápia kombinálása egyéb szisztémás készítményekkel (11,13,16). Jelenleg is megválaszolatlan azonban az a

kérdés, hogy mi alapján lehet megjósolni a korai MF-ben, hogy mely betegek fognak a folt stádiumból a plakk stádiumba progrediálni és lesz a betegségük lefolyása kedvezőtlenebb (12).

Az extracutan manifesztációk közül a nyirokcsomó érintettség a leggyakoribb (75%), melyet a tüdő (66%), a lép (60%), a máj (53%), ritkábban pedig a vese, a központi idegrendszer és a csontok követnek (20-22). Bizonyos esetekben a nyálkahártyák érintettsége is előfordulhat (20,22). Az irodalomban esetközlések ismertek a tonsilla érintettségéről, mely a ritka extracutan manifesztációk közé tartozik. Az MF oropharyngealis manifesztációi az esetek kevesebb, mint 1%-ában fordulnak elő, postmortem vizsgálatok bizonyítják azonban, hogy előfordulása ennél gyakoribb, 7-18% körül mozog és egyértelműen rossz prognózist jelent (20,22).

A perifériás vér tekintetében nemcsak a Sezary sejtek nagyarányú jelenlétének, de egyes közlemények alapján a T-sejt klónok előfordulásának is kedvezőtlen prognosztikai szerepe van (1,12,23,24). *Fraser-Andrews és mtsai.* kimutatták, hogy a perifériás vérben a T-sejt klónok jelenléte független prognosztikai faktor az életkorral, a tumor és a nyirokcsomó stádiummal korrigált MF esetében. Tehát azonos életkorú, T és N stádiumú betegek közül azon betegek túlélése a rosszabb, akiknél jelen vannak T-sejt klónok a perifériás vérben. Arra is rávilágítottak, hogy ezek a klónok a betegek jelentős részében már akár a korai stádiumban is jelen lehetnek (24).

A daganatos betegség jellemzői mellett fontos prognosztikai tényezőként szerepelhetnek az adott beteg demográfiai jellemzői. Több tanulmány alapján MF esetén a 60 év feletti életkor rossz prognózist, korai progressziót jelöl (5,12-14). *Lebowitz és mtsai.* 65 év feletti MF/SS-ben szenvedő betegeket vizsgáltak. Azt találták, hogy a 65 év feletti életkor esetén a teljes túlélés rosszabb, ugyanakkor az előrehaladott életkor nem befolyásolja a betegség specifikus és a progresszió mentes túlélést, melyben feltételezhetően az életkori sajátosságokból adódó társbetegségeknek is szerepe lehet. Kimutatták, hogy azon idős betegeknél, akiknél a betegség korai stádiumú, a bőrfelület kevesebb mint 10%-a érintett és a bőrtünetek foltok, valamint folliculotropismus sincs jelen, a túlélés az előrehaladott életkor ellenére is hasonlóan jónak számít, mint 65 év alatti betegeknél. Mindezek mellett vizsgálatukban a 65 év feletti betegek esetében a nagysejtes transzformációt találták fontos prognosztikai tényezőnek (15).

A szövettani jellemzők közül a nagysejtes transzformáció MF esetén egyértelműen rossz prognosztikai tényezőnek számít, különösen abban az esetben, ha a diagnózis felállításakor vagy ahhoz képest 2 éven belül jelenik meg (4,5,12-15). A folliculotropismus prognosztikai jelentőségét illetően már kevésbé egyértelmű az állásfoglalás. Egyes szerzők a kedvezőtlen prognosztikai tényezők közé sorolják (4,12), míg más tanulmányok ezt megkérdőjelezi (13,14). *Scarlsbrick és mtsai.* azt találták, hogy a folliculotropismus elsősorban

az MF korai stádiumában jelenthet rossz prognózist, késői stádiumban ezen tényező prognosztikai értéke közel sem egyértelmű (14). A *van Santen és mtsai.* által végzett átfogó tanulmányban a betegség teljes túlélésének alakulása alapján 3 csoportba osztották a folliculotrop MF-ben (FMF) szenvedő betegeket: bőrre lokalizált korai (5- és 10-éves teljes túlélés: 92 és 72%), bőrre lokalizált késői (5- és 10-éves teljes túlélés: 55 és 28%) és extracutan manifesztációval járó FMF (5- és 10-éves teljes túlélés: 23 és 2%). Az FMF-en belül létezik tehát indolens és agresszív lefolyású forma is. A betegség progressziója és a túlélés szempontjából független prognosztikai faktorként a beteg életkorát, a nagysejtes transzformációt és a másodlagos bakteriális fertőzések kialakulását azonosították (25). A *Hodak és mtsai.* által végzett vizsgálat klinikopatológiai szempontból két különböző, egy korai (IA, IB) és egy késői (IIB) stádiumú FMF csoportot különböztet meg más-más prognosztikai faktorokkal. Az előrehaladottabb tumor stádium esetén kifejezettebb volt a pruritus, a perifollicularis infiltráció, a vertikális növekedési fázis és gyakrabban voltak jelen eosinophil sejtek. Az egyetlen független patológiai prognosztikai tényezőnek az infiltrátum denzitása bizonyult (26). Bizonyos citotoxikus markerek jelenléte, mint a granzym B, a perforin és a TIA1 pozitivitás, ugyancsak negatívan befolyásolja a betegek túlélését (27). Sokszor nehézséget jelent a CD30 pozitivitás, mint prognosztikai faktor interpretálása figyelembe véve azt a tényt, hogy nem áll rendelkezésre standard definíció ebben a tekintetben (14). A legtöbb tanulmányban a 10 vagy a 20% feletti CD30+ sejtek jelenléte esetén tekintik pozitívnak a mintát (14). Habár *Talpur és mtsai.* a vizsgálatuk során a CD30 pozitivitást nem tartották szignifikáns prognosztikai tényezőnek MF/SS esetén, megjegyezték, hogy egyéb kórképekben, mint például lymphomatoid papulosis esetén, kedvező prognosztikai tényezőnek számít (13). A folliculotropismushoz hasonlóan azonban nincs teljesen egyértelmű állásfoglalás a CD30 pozitivitás kedvező vagy kedvezőtlen prognosztikai szerepéről. Egyes tanulmányok mellette, míg más vizsgálatok ellene szólnak, azonban a terápiás jelentősége a brentuximab-vedotin megjelenése óta vitathatatlan (5,11,14,16).

Számos vizsgálat igazolta a CTCL molekuláris markerek és génexpressziós mintázat szempontjából mutatott heterogenitását (1,12,13,27-29). Visszaulva a TNMB stádium perifériás vér érintettségére vonatkozó besorolásra, több tanulmány alapján negatív prognosztikai markernek számít a bőrben és a perifériás vérben az azonos T-sejt klónok jelenléte (1,12,23,24).

Litvinov és mtsai. a klinikumban is használható molekuláris markereket kerestek és összehasonlították a sokszor klinikailag CTCL-t imitáló jóindulatú gyulladós dermatosisokat (pl. psoriasis, krónikus ekcéma, stb.) CTCL-ben szenvedő betegek mintáival. A vizsgálat során a TOX, FYB, LEF1, CCR4, ITK, EED, POU2AF, IL-26, STAT5, BLK, GTSF1 gének upregulációját és a PSORS1C2 gén downregulációját mutatták ki CTCL-ben a jóindulatú gyulladós dermatosisokkal szemben nemcsak az egyes

betegség esetében, hanem ugyanazon betegeknél a betegség lefolyása során is (12). Ezen vizsgálathoz hasonlóan számos tanulmány foglalkozik a TOX gén jelentőségével, valamint hangsúlyozza a STAT5, a BLK és bizonyos microRNS-ek (miR-155, miR-21, let-7i) expressziójának szerepét (12,28-30). Előrehaladott stádiumban a TOX, a FYB és a GTSF, míg korai, de a későbbiekben progrediáló betegségben a TOX, a FYB és a CCR4 upregulációja volt leginkább kimutatható. A közlemények megjegyzik, hogy a későbbiekben ezen molekuláris markerek és génexpressziós változások hasznosak lehetnek a CTCL heterogén csoportján belül a betegség prognózisának pontosabb előrejelzésében, jelenleg azonban a klinikai gyakorlatban még nem használjuk őket (12,28-31). Megemlítendő továbbá a KIR3DL2 sejtfelszíni fehérje, melynek prognosztikai jelentősége lehet a jövőben. Az IPH4102 monoklonális ellenanyag terápiás célpontjaként terápia rezisztens esetekben fázis I-es vizsgálatban biztonságosnak és hatékonyan bizonyult, jelenleg a fázis II-es vizsgálatok előkészületei vannak folyamatban (32).

A laboratóriumi paraméterek közül több tanulmány igazolta, hogy az LDH normál érték feletti és/vagy progresszív emelkedése rossz prognózisa utal (5,12-15). *Talpur és mtsai.*, valamint *Diamandidou és mtsai.* közleményeiben felmerült továbbá a β 2-microglobulin, az eosinophilia, a szolubilis interleukin-2 receptor és a fehérvérsejtszám prognosztikai szerepe is (7,13), melyeket azonban más átfogó tanulmányok nem erősítettek meg.

Amint a betegségek jelentős részénél, úgy MF esetében is az alkalmazott terápia jelentősen befolyásolja a betegek túlélését (5,13,14). A korszerű sugárterápiás technikák az egyes manifesztációk szelektív, hatékony kezelését teszik lehetővé (33,34). *Alberti-Violetti és mtsai.* azt találták, hogy előrehaladott stádiumú MF/SS esetén a jobb prognózis és kedvezőbb mellékhatás-profil elérése érdekében a szisztémás terápiák közül a kevésbé agresszív, biológiai válaszmódosító vagy célzott daganatgátló készítmények preferálandóak minél korábban, a kombinált kemoterápiás szerekekkel szemben (5). Többközleményben is olvasható, hogy a betegség stádiumának megfelelően ameddig a tartós remisszió fenntartható, addig kevésbé agresszív terápia választandó, mely kevésbé okoz immunszuppressziót és vezet súlyos infekciókhoz, valamint kedvezőbb a mellékhatásprofilja (5,13).

Számos közlemény világít rá az MF esetében a korai diagnózis fontosságára és a diagnosztikus késlekedés prognózisa kifejtett negatív hatására (13,35-37). *Scariscbrick és mtsai.* kimutatták, hogy különösen korai stádiumú MF esetén a diagnosztikus késlekedés igen gyakori, a középérték 3 év (35).

Külön említést érdemelnek azok a vizsgálatok, amelyek során az MF/SS csoport esetében határoztak meg olyan prognosztikai indexet, amely segít a betegség várható kimenetelének meghatározásában és a terápia kiválasztásában (13,14). A *Klemke és mtsai.* által megalkotott CTCL súlyossági index a betegség súlyosságát a TNMB stádium besorolás alapján egy 0-tól 75-ig terjedő skálán számszerűen fejezi ki (18).

Scariscbrick és mtsai. MF és SS esetében végeztek

retrospektív vizsgálatot, amelynek eredményeként nagy esetszám kapcsán 10 faktort elemezve kimutatták, hogy a IV-es stádium, a 60 évnél idősebb életkor, a nagysejtes transzformáció és az emelkedett LDH szint független prognosztikai tényezők a rosszabb túlélés szempontjából. A vizsgálok ezen 4 faktor kombinációjával megalkottak egy olyan prognosztikai indexet, amelynek segítségével 3 rizikócsoport különíthető el, melyekhez különböző 5 éves túlélési értékek társulnak: alacsony rizikó (68%), közepes rizikó (44%), magas rizikó (22%) (14).

Számos prognosztikai faktor már ismert, azonban további vizsgálatok vannak folyamatban a témával kapcsolatban. A PROCLIPi (Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index) vizsgálat, amelyben Magyarország is részt vesz, egy web alapú adatgyűjtési rendszer, többek között azzal a céllal, hogy korai stádiumú MF esetén is meghatározásra kerüljenek prognosztikai tényezők, melyek segítségével szolgálnak a terápia kiválasztásában és ezáltal kedvezően hatnak a betegek túlélésére (35).

Összefoglaló közleményünkkel és két esetünkkel szerettünk volna rávilágítani az MF és SS prognosztikai tényezőinek jelentőségére és felhívni a figyelmet az olykor azonnali beavatkozást igénylő életet veszélyeztető állapothoz vezető ritka tonsilla érintettségre.

IRODALOM

1. *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), 205e.1-16.
2. *Gilson D., Whittaker SJ., Child FJ. és mtsai.*: British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol* (2018) 180(3), 496-526.
3. *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.
4. *Kempf W., Zimmermann AK., Mitteldorf C.*: Cutaneous Lymphomas – An update 2019. *Haematol Oncol* (2019) 37(Suppl.1), 43-47.
5. *Alberti-Violetti S., Talpur R., Schlichte M. és mtsai.*: Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Survival and Response to Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* (2015), 15(6), e105-e112.
6. *Kim, YH., Liu, HL., Mraz-Gernhard, S. és mtsai.*: Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Arch. Dermatol* (2003), 139(7).
7. *Diamandidou, E., Colome, M., Fayad, L. és mtsai.*: Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* (1999) 40(6), 914-924.
8. *Olsen EA.*: Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin.* (2015) 33(4), 643-654.
9. *Toro JR., Stoll HL., Stomper PC. és mtsai.*: Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* (1997) 37(1), 58-67.
10. *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(31), 4730-4739.
11. *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), 49(13), 2859-2868.

12. Litvinov IV, Tetzlaff MT, Thibault P és mtsai.: Geneexpression analysis in Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL) highlights disease heterogeneity and potential diagnostic and prognostic indicators. *Oncoimmunology* (2017) 6(5), e1306618.
13. Talpur R., Singh L., Daulat S. és mtsai.: Long term outcomes of 1263 patients with Mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* (2012), 18(18), 5051-5060.
14. Scarisbrick 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 Oncology* (2015) 33(32), 3766–3773.
15. Lebowitz E., Geller S., Pulitzer M. és mtsai.: Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2019) 33(1), 108-114.
16. Scarisbrick JJ., Kim YH., Whittaker SJ. és mtsai.: Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* (2014) 170(6), 1226–1236.
17. Hermine O., Ramos JC., Tobinai K.: A Review of New Findings in Adult T-cell Leukemia – Lymphoma: A Focus on Current and Emerging Treatment Strategies. *Adv Ther* (2018) 35(2), 135-152.
18. Klemke, C.-D., Mansmann, U., Poenitz, N. és mtsai.: Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* (2005) 153(1), 118–124.
19. Jawed SI., Myskowski PL., Horwitz S. és mtsai.: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome) Part II. Prognosis, management and future directions. *J Am Acad Dermatol* (2014) 70(2), 223.e1-17.
20. Phillips TJ., Leigh IM., Keir M.: Mycosis fungoides of the tonsil: a T-cell lymphoma involving the skin and tonsil. *J R Soc Med* (1985) 78(11), 25-27.
21. Wright JM., Balciunas BA., Muus JH.: Mycosis fungoides with oral manifestation: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* (1981), 51(1), 24-31.
22. Thuy Le B., Setlur J., Sikora AG. és mtsai.: Mycosis Fungoides: A Case of Tonsil Involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2006) 132(7), 794-796.
23. Scarisbrick, JJ. és mtsai.: Prognostic significance of tumor burden in the blood of patients with erythrodermic primary cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* (2001), 97(3), 624–630.
24. Fraser-Andrews EA., Woolford, AJ., Russell-Jones R. és mtsai.: Detection of a Peripheral Blood T Cell Clone is an Independent Prognostic Marker in Mycosis Fungoides. *JID* (2000) 114(1), 117–121.
25. van Santen S., Roach RE., van Doorn R. és mtsai.: Clinical Staging and Prognostic Factors in Folliculotropic Mycosis Fungoides. *JAMA Dermatol* (2016) 152(9), 992-1000.
26. Hodak E., Amitay-Laish I., Atzmony L. és mtsai.: New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): A single-center experience. *J Am Acad Dermatol* (2016) 75(2), 347-355.
27. Swerdlow SH., Jaffe ES., Brousset P. és mtsai.: Cytotoxic T-cell and NK-cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol* (2014) 38(10), e60-71.
28. Huang Y., Litvinov IV., Wang Y. és mtsai.: Thymocyte selection-associated high mobility group box gene (TOX) is aberrantly over-expressed in Mycosis Fungoides and correlates with poor prognosis. *Oncotarget* (2014), 5, 4418-25.
29. Dulmage BO., Geskin LJ.: Lessons learned from gene expression profiling of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* (2013) 169, 1188-97.
30. Ralfkiaer U., Hagedorn PH., Bangsgaard N. és mtsai.: Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* (2011) 118, 5891-900.
31. van Kester MS., Borg MK., Zoutman WH. és mtsai.: A meta-analysis of gene expression data identifies a molecular signature characteristic for tumor-stage Mycosis Fungoides. *J Inves Dermatol* (2012) 132, 2050-2059.
32. Bagot M., Porcu P., Marie-Cardine A. és mtsai.: IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase I trial. *Lancet Oncol* (2019) 20(8), 1160-1170.
33. Lovgren ML., Scarisbrick JJ.: Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol* (2019) 8(1):7.
34. Tandberg DJ., Craciunescu O., Kelsey CR.: Radiation Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Dermatol Clin* (2015) 33, 703-713.
35. Scarisbrick JJ., Quaglino P., Prince HM. és mtsai.: The PROCLIFI international registry of early stage Mycosis Fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol* (2019) 181(2), 350-357.
36. Foo SH., Shah F., Chaganti S. és mtsai.: Unmasking mycosis fungoides/ Sézary syndrome from preceding or co-existing benign inflammatory dermatoses requiring systemic therapies: patients frequently present with advanced disease and have an aggressive clinical course. *Br J Dermatol* (2016) 174, 901–904.
37. Pimpinelli N., Olsen EA., Santucci M. és mtsai.: Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* (2005) 53, 1053–63.

Érkezett: 2020.08.10.

Közlésre elfogadva: 2020. 08. 31.

A viszketés monitorizálása és kezelése Sézary-szindrómában

Assessment and management of pruritus in Sézary-syndrome

JAKAB KINGA DR.¹, MARSCHALKÓ MÁRTA DR.², SZAKONYI JÓZSEF DR.²,
SZÁLLÁSI ÁRPÁD DR.³, NAGY GABRIELLA DR.¹

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház (BAZ-MKK),
Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc¹, Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest², Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T-sejtes lymphomák (CTCL), különösen az előrehaladott stádiumú kórképek, mint például a Sézary-szindróma (SS) gyakran járnak együtt terápiarezisztens, intenzív, kízó viszketéssel, mely nagymértékben befolyásolja a betegek életminőségét. A CTCL-hez társuló pruritus pontos patomechanizmusa még nem teljesen tisztázott, emiatt célzott terápia nem áll rendelkezésre. A betegek gondozása során a viszketés mértékének, kiterjedésének kérdőíves felmérése hasznos kiegészítő eljárás lehet a beteg szubjektív panaszainak követésére, és a terápiás válasz ellenőrzésére. A szerzők egy eset bemutatása kapcsán ismertetik saját tapasztalataikat, továbbá irodalmi áttekintést adnak a pruritus felmérésére alkalmazható hazai és nemzetközi betegkérdőívekről és a CTCL-hez társuló viszketés kezeléséről.

Kulcsszavak:

pruritus – Sézary-szindróma – egészséggel összefüggő életminőség – bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI)

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) - particularly in advanced stage, such as Sezary-syndrome (SS) - are often associated with treatment-refractory, intensive, cruciating pruritus, which can severely impact the patients' quality of life. The exact patomechanism of pruritus associated with CTCL is not clearly understood, therefore no targeted treatment is available yet. The assesment of pruritus intensity with the help of a questionnaire can be a useful method to follow-up the patients complaints and monitor their therapeutic response. The authors present the case of a patient with Sézary syndrome, associated with severe itch, hereby discuss their findings and overview the literature of pruritus in Sézary syndrome and the validated pruritus questionnaires.

Key words:

pruritus – Sézary syndrome – health related quality of life – Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Bevezetés

A CTCL etiológiája pontosan még nem ismert, a csoportba tartozó betegségek legtöbbje nem gyógyítható mai tudásunk szerint. Az SS a CTCL esetek 5 %-át teszi ki. SS-ben és mycosis fungoidesben (MF) szenvedő betegek 67 %-ánál a pruritus jelen van (1, 2). A viszketés a betegséget kísérő leggyakoribb tünetek egyike, mely jelentősen befolyásolja az életminőséget, az alvást, a munkavégzést, a mindennapi cselekvést és a beteg pszichés állapotát. A patomechanizmusról az elmúlt években sokat bővült az ismeretünk, emiatt több útvonalon várható új terápiás lehetőség is. A pruritus szubjektív tünet, ezért nehéz megítélni súlyosságát, felmérni kiterjedését, követni a lefolyását. A szakirodalomból számos skála, kérdőív ismert a viszketés kiterjedésének, intenzitásának mérésére, de jelenleg validált magyar nyelvű kérdőív még nem érhető el.

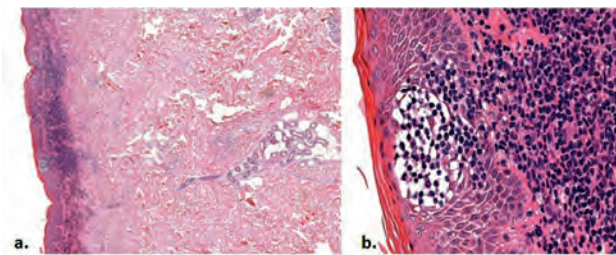
Esetismertetés

A 62 éves férfibeteg kórtörténetében komolyabb megbetegedés nem szerepelt, családi anamnézise negatív volt. 2016-ban kezdődtek panaszai. Testszerte erythemás, viszkető bőrtünetekkel jelentkezett a területileg illetékes bőrgyógyászati szakrendelésen, ahol diagnosztikus célból bőrbiopsiát és szövettani vizsgálatot javasoltak. A beteg munkahelyi okokra hivatkozva a vizsgálatot és a további kezelést nem vállalta, éveken keresztül nem jelent meg kontrollvizsgálaton. 2019 februárjában jelentkezett háziorvosánál, majd bőrgyógyászati osztályos felvételre került bőrtüneteinek kifejezett progressziója és kízó pruritusa miatt. Első vizsgálatokor erythrodermiába hajló, diffúz, beszűrt plakkok, generalizált lymphadenopathia, tenyérialpi hyperkeratosis, facies leonina (*l.a., b., c., d. ábra*) voltak észlelhetők. A beteg erős, főleg éjszaka fokozódó viszketést panaszolt. Laborvizsgálati leleteiből emelkedett LDH (1093 U/l) és béta-2-microglobulin (4,5 mg/l) érték volt kiemelhető. Mellkasi, hasi és kismedencei CT vizsgálaton axillaris, inguinalis, retroperitonealis, kismedencei lymphadenomegaliát és hepatosplenomegaliát írtak le. Bőrbiopszia történt, szövettani metszeten szalagszerű kis lymphocytás



1 a, b, c, d ábra

felvételi státusz: facies leonina, testszerte erythrodermiába hajló diffúz beszűrt, indurált plakkok



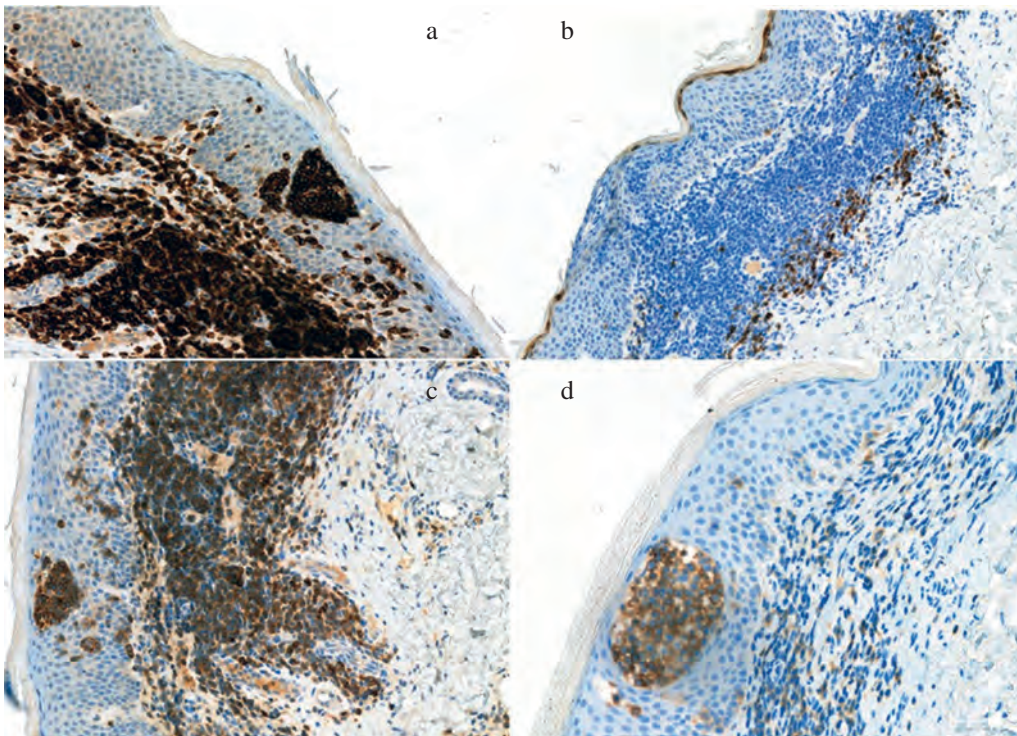
2. a, b ábra

a: szalagszerű, kis lymphocytás beszűrődés epidermotropizmussal (HE, 10x)

b: atípusos lymphoid sejtek az epidermisben, Pautrier-féle microabscessus (HE, 40x)

beszűrődés, epidermotropizmus, az epidermisben atípusos lymphoid sejtek (Pautrier-féle microabscessusok) ábrázolódtak (2.a.,b. ábra). Immunhisztokémiai vizsgálat során ezen lymphocytás beszűrődés CD3 pozitív T sejtekből állt, a populáció CD4 restriktiót mutatott (3. a.,b.,c.,d. ábra). Inguinalis nyirokcsomó szövettani metsze-tén a paracortex extrém mértékben kiszélesedett volt, az infiltratum atípusos komponenseket tartalmazott, a középnagy és a nagysejtek CD3, CD4 pozitív, 20%-ban CD30 pozitív, parciális PD1 pozitív fenotípusúak voltak (MF sejtek PD1-negatívak (3)), a tumorsejt proliferáció aránya 40%-os volt, a T- zóna CD4 pozitív infiltrátuma az SS nyirokcsomó manifesztációjára volt jellegzetes.

A perifériás vér áramlási citometria vizsgálata 33%, abnormális T sejtet igazolt, SS-re jellegzetes immunfenotípussal. Az összes sejt 35%-a CD3 pozitív sejt, a CD4/CD8 aránya 43,72 volt. Hematológiai vizsgálat során sternumpunkció történt, a csontvelő aspirátumban



3.ábra

a: A kis lymphocytás beszűrődés CD3+ T-sejtekből áll
 b., c.: A CD3+ T-sejt populáció CD4 restriktiót mutat
 d: A CD3+/CD4+ T-sejtek PD-1 koexpressziót mutatnak

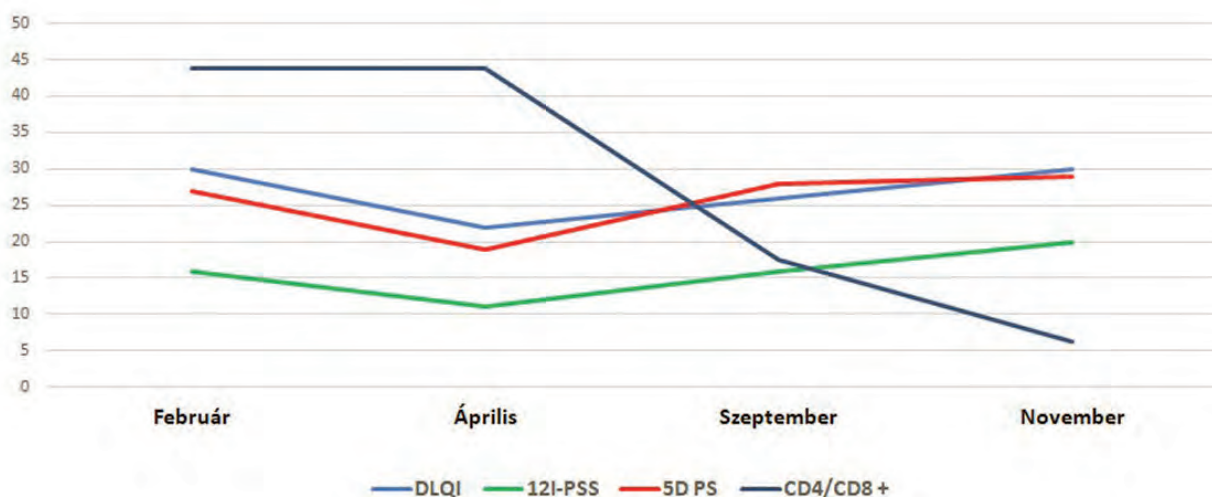
3% aberráns T sejt populáció igazolódott. A klinikai kép, a szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálatok, valamint a staging alapján Sézary-szindróma IVA2 stádiuma volt diagnosztizálható.

Kezdetben retinoid + psoralen + UVA (Re-PUVA) kezelést indítottak, kiegészítve lokális szteroid (mometazon, metilprednizolon-aceponát, klobetazol propionát) és emolliens terápiával. A viszketés csillapítására cetirizin, hidroxizin, bilasztin adásával próbálkoztak, a maximálisan emelhető dózissig alkalmazva. A fényterápia, antihisztamin és lokális kezelés hatására a viszketés kezdetben (2 hónap kezelés után) lényegesen csökkent, mely nagymértékben javította a beteg életminőségét: DLQI 26 %-os, 12 Item Pruritus Severity Scale (12 Pontos Viszketés Súlyossági Skála (12 IPSS)) 31%-os, 5D Pruritus Scale (5D PS) 33%-os javulást mutatott. 2019. júniustól novemberig a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika Aferezis Központjában, majd 2019 decemberében a Debreceni Egyetem Hematológiai Klinikáján extrakorporális fotoferezis (ECP) terápiában részesült a beteg. A viszketés átmeneti csökkenés után ismét fellángolt, az ECP kezelések ellenére is, bár az áramlási citometria során a CD4/CD8 arány nagymértékű javulást mutatott (4. ábra). A viszketésre 2019 októberétől mirtazapin

ismét jelentkeznek, ezáltal kialakul az „ördögi kör”.

A pruritus patomechanizmusában hisztaminerg és non-hisztaminerg útvonalak ismertek. Mivel az antihisztamin kezelés gyakran sikertelennek bizonyult a CTCL-ban, ezért más útvonalak, mediátorok szerepét is feltételezték a viszketés kialakulásában.

Ahern és mtsai. (4) áttekintő tanulmányában a gastrin releasing peptid (GRP), az opioid, a substance P (SP), a kallikreinnel rokon peptidázok, és az interleukinok (IL-4, IL-5, IL-10, IL-31) mediátor szerepét emelik ki a CTCL-hez társult pruritusban. A viszketés patomechanizmusát leginkább az atópiás dermatitisben (AD) és prurigo nodularisban tanulmányozták. Az IL-31, mint az AD-ben jól ismert pruritogén citokin (5, 6) szerepét CTCL-ben is gyakran vizsgálták. Cedeno-Laurent és mtsai. (7) beszámoltak arról, hogy az IL-31 termelés csökkentése a viszketés mérséklődését eredményezte, továbbá kimutatták, hogy az IL-31 termelő malignus T sejtek kemokin receptor type-4-et (CCR4) expresszálnak. Ezzel magyarázható,



4. ábra

a viszketés életminőségi kérdőívek monitorizálása valamint a CD4/CD8 arány változása a viszketés csillapító ill. a tumor ellenes kezelés függvényében

készítményt írtak fel, de aluszékonyagra hivatkozva a beteg ezt abbahagyta, a javasolt gabapentin kezelést nem vállalta. A BAZ-MKK Hematológiai Osztályán 2019 szeptembertől interferon alfa-2b (Intron A) heti 3X3 ME subcutan kezelést indítottak, melyet a beteg két injekció után kifejezett gyengeség miatt abbahagyott. 2019 novemberétől egyedi méltányossági kérelem alapján brentuximab-vedotin (Adcetris) kezelésre (4 ciklusra) az engedélyt megkapta, három kezelést jól tolerált, a CD4/CD8+ arány ezen kezelés alatt mutatta a legjelentősebb csökkenést, a viszketés azonban változatlanul fennállt. A harmadik kezelés után két héttel a beteg akut miokardiális infarktusból elhunyt.

Megbeszélés

A CTCL-hez társuló viszketés

A viszketés a betegséget kísérő leggyakoribb szubjektív tünet, az SS-ben és MF-ben szenvedő betegek 67%-nál jelen van (1, 2). A viszketés vakarózásra készítet, mely hatására átmenetileg a viszketés csökken, majd fokozott intenzitással

hogy a Food and Drug Administration (FDA) és a European Medicines Agency (EMA) által is jóváhagyott mogamulizumab (CCR4 ellenes monoklonális antitest) infúzió szignifikánsan csökkentette a pruritus IV. stádiumú betegekénél. Dexametazon és a hiszton deacetyláz inhibitor (HDACi) vorinosztat in vitro csökkentette a lymphoma sejtek IL-31 termelését. Intravénás romidepszin (HDACi) hatására in vivo is detektálni lehetett a pruritus mérséklődése mellett az IL-31 expresszió csökkenését. Olsen EA. és mtsai vizsgálatban (8) a vorinosztat kezelés után az IL-31 termelő malignus T sejtek száma 39–90% -al lett kevesebb, a viszketés a különböző stádiumú CTCL-ben szenvedő pácienseknél pedig 32.3%-ban csökkent.

Möbs és munkacsoportja (9) közleménye alapján sem az IL-31, sem az IL-31 receptor expressziója nem játszik központi szerepet az SS vagy MF patogenezisében, valamint az IL-31 szérumszintje - ellentétben a korábbi tanulmányokkal (10) - nem korrelált a betegség stádiumával,

de ők is megfigyelték, hogy az IL-31 expresszió kifejezett pruritussal jár.

Malek és mtsai. (2) beszámolójában nem volt kimutatható összefüggés az IL-31 genetikai variánsai és CTCL megjelenése között, de az IL-31 GAG haplotípus jó prognosztikai faktor, az AGA progressziót jelezhet. Egy másik közleményben (11) a vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expresszióját vizsgálták CTCL-ben,

Lokális kezelés:	-szteroid +/- emolliens, hidratáló -viszketés elleni krémek: kámforos, mentolos, pramoxin
Szisztémás kezelés:	
Elsővonalbeli	- antihisztamin - Doxepin - Gabapentin
Másodvonalbeli	- Aprepitant - Mirtazapin - SSRI (szelektív szerotonin reuptake gátló)
Harmadvonalbeli	- Naltrexone

1. táblázat

A CTCL-hez társuló viszketés kezelése az NCCN 2018-as ajánlása alapján

ennek során erős pozitív korrelációt észleltek a pruritus mértékével.

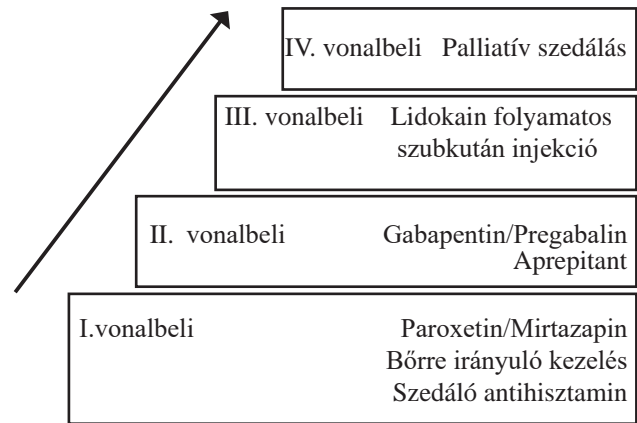
A CTCL-hez társuló viszketés kezelését a 2018-as National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ajánlása alapján az 1. táblázat szemlélteti.

A bőrre irányuló kezelések közül a PUVA jelenleg is a leggyakrabban választott kezelési eljárás a CTCL kezdeti stádiumaiban (14). Az UVA immunszuppresszív hatású, a tumorsejtek DNS destrukcióját okozza, csökkenti a citokintermelést. A CTCL-hez társuló pruritus kezelésre is eredményesen alkalmazzák (15).

Mindkét ajánlásban szerepel az aprepitant, mely egy Magyarországon is elérhető neurokinin 1 (NK1) receptor antagonistá szer, amit kemoterápiához társuló hányingerés hányáscsillapításra alkalmaznak. A mirtazapin egy antidepresszáns, a gabapentin pedig gyakran alkalmazott antiepileptikum. Ezek pontos hatásmechanizmusa a viszketés csillapításában még nem teljesen tisztázott.

McDonald és mtsai. (12) esetbeszámolója valamint *Norris és mtsai.* (13) retrospektív vizsgálata alapján eredményesen kezelhető a CTCL-hez társuló viszketés lidokain injekció folyamatos s.c. alkalmazásával (harmadvonalbeli kezelés), amennyiben ez kudarcot vall, akkor palliatív szedálást javasolnak (2. táblázat).

Az esetbemutatásban szereplő SS-ban szenvedő betegnél érdemi viszketéscsökkenés csak a Re-PUVA kezelés mellett volt észlelhető. Az ECP - ami SS esetén elsővonalbeli kezelés monoterápiában vagy kombinálva (16) - illetve a CD-30 pozitív CTCL-ák kezelésében



2. táblázat

A CTCL-hez társult viszketés kezelése McDonald és mtsai ajánlása alapján

hatékony brentuximab-vedotin terápia alatt a viszketés mértéke és ezzel összefüggő beteg életminőségi kérdőívek értékei nem változtak, holott a CD4/CD8+ lymphocytá arány csökkenése jelentős regresszióra utalt (4. ábra).

Viszketést felmérő kérdőívek

A viszketés egy vakarózásra készítő érzés, mely mértéke a betegek tűrőképességétől függően tág határok között mozog. Ennek a szubjektív panasznak a korrekt felmérése még gyakorlott bőrgyógyász számára sem egyszerű feladat. A szakirodalomban számos skála, kérdőív ismert a viszketés kiterjedésének, intenzitásának mérésére, valamint a viszketéssel összefüggő életminőség, betegségteher számszerűsítésére, de jelenleg hivatalos, egységes magyar nyelvű kérdőív nem érhető el.

A 2018-ban számos európai országba bevezetett Itchy Quality of Life (ItchyQoL) kérdőív 22 viszketés-specifikus kérdést tartalmaz, melyek 1-től 5-ig terjedő pontrendszerben értékelhetőek (17). Az ItchyQoL szorosan korrelál a Bőrgyógyászati Életminőség Index Kérdőív (DLQI) értékével (18), így validált, magyar nyelvű, standardizált ItchyQoL hiányában a szerzők a DLQI kérdőívet használták a beteg vizsgálata során. A DLQI-t psoriasisban rendszeresen használják, de ritka, hogy más bőrgyógyászati kórképekben is rutinszerűen felmérenék és számszerűen rögzítenék a betegek szubjektív panaszait. Egy 2018-as hazai tanulmányban a psoriasis mellett pemhigus, morphea kórképekben hat éven át vizsgálták a betegek életminőségét, betegségterhét (19). A DLQI a bőrgyógyászati-specifikus mércék legismertebb kérdőíve, a tíz legfontosabb, életminőséget negatívan befolyásoló tényezőt öleli fel. Számos nemzetközi és hazai kutatás is megkérdőjelezi a DLQI validitását (19), ezért 2018-ban megjelent a módosított DLQI-R, melyben a „nem vonatkozik Önre” válaszokat figyelmen kívül hagyja az értékelés során (20).

Unidimenzionális skálák, a mint Vizuális Analóg Skála (VAS), a Numerikus Skála (NRS) vagy a Szóbeli Leíró Skála (VRS) jól ismertek a fájdalom intenzitásának objektivizálására. A viszketés mértékének felmérésére leggyakrabban a Itch Severity VAS-t (IS VAS) alkalmazzák, mely szenzitívebb mint az NRS vagy a VRS (21). *Reich*

és mtsai. (22) a IS-VAS mellett másik két független, viszketés-specifikus kérdőív használatát is javasolják. Az unidimenzionális skálák elterjedését magyarázza, hogy egyszerűek, gyorsan kitölthetőek, könnyebben értelmezhetőek (23, 24, 25). A VAS mérce során 1-től 10-ig terjedő egyenes vonalon, az NRS skálán 1-10-ig, a VRS használatakor pedig négy fokozatban (nincs, enyhe, közepes, erős) kell a viszketés mértékét értékelni. A VAS egyszerűsége ellenére a vizsgált betegnél a skála értékelése gondot jelentett, mivel a viszketése éjszaka kifejezettebb volt, 24 órára általánosítani a beteg nehezen tudott. A szerzők véleménye alapján ez is rávilágít, hogy csak egy unidimenzionális teszttel nem számszerűsíthető a viszketéssel összefüggő életminőség.

A 12 IPSS kérdőívet az International Forum on the Study of Pruritus (IFSI) javasolta, mely a viszketés intenzitására, kiterjedésére, időtartamára, a beteg lelkiállapotára gyakorolt hatására, a vakarózás mértékére irányuló kérdéseket tartalmaz, maximum 22 pont érhető el. *Reich és mtsai.* (26) közleményében a 12 IPSS szignifikánsan korrelál a VAS és DLQI értékével.

Az 5D PS bevezetését *Elman* javasolta 2010-ben (27). A kérdőív a Duration (időtartam), Degree (fokozat), Direction (irány, jobb/rosszabb?), a Disability (alvás, házi munka, munka, szociális élet), a Distribution (kiterjedés, 16 testrész) dimenziókra terjed ki. Multidimenzionális, önkitöltős, viszketéssel összefüggő, életminőségre vonatkozó kérdőív. Minden kérdéshez öt válaszlehetőség tartozik, maximum 36 pont érhető el, a vizsgált időintervallum a vizsgálatot megelőző két hét. A mérce előnye, hogy lokalizált bőrtüneteknél pontosabb válasz kapható. *Mohsen* közleménye alapján az 5D PS skála specifikusabb és szenzitívebb, mint a VAS (28).

A Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIFI) nemzetközi regiszterben, a CTCL-es betegek életminőségét a Skindex 29 kérdőívvel mérték fel. A Skindex 29 egy bőrspecifikus, háromdimenziós életminőségi kérdőív. A PROCLIFI regiszter eddig megjelent eredményei alapján, az újonnan diagnosztizált MF/SS-es betegeknek az előrehaladott stádium, a nő nem, a konfluáló erythema és az alopecia jelenléte során észlelhető alacsonyabb életminőségi érték (29). A Skindex 29 nem tartalmaz a rosszindulatú daganatra, halálfélelemre vonatkozó kérdéseket, ezért *Molloy és mtsai.* javasolták egy CTCL-specifikus életminőségi kérdőív megalkotását (29). Több tanulmány is megerősíti, hogy az előrehaladott stádium, pszichiátriai komorbiditások szorosan korrelálnak a viszketés mértékével (30,31).

Az ItchApp© egy elektronikus napló, mely okostelefonra is applikálható és ma már 11 nyelven elérhető. A digitális teszt kitöltése könnyű, az eredmény erősen korrelál a papír alapú kérdőív értékével (32), így több országban sikeresen alkalmazzák a krónikus viszketéssel járó bőrbetegségben.

Viszketés-specifikus kérdőív még az Itch Severity Scale, Dermatology Quality of Life Scales (DQoLS), Pruritus Grading System (PGS), továbbá atópiás dermatitis klinikai vizsgálatok során alkalmazzák még a vakarózási mércét

valamint a pszichés státuszt felmérő tesztek. Eddigi CTCL-lel összefüggő pruritus vizsgálatokban pszichés státuszra vonatkozó kérdőívek használata nem elterjedt, pedig indokolt lenne, mert SS betegeknek nemcsak a bőrtünet, a viszketés, hanem a halálfélelem, a rosszindulatú betegség tudata is terheli a betegek lelki állapotát.

Összefoglalás

Az esetbemutatásban szereplő betegünk fő panaszja kezdettől a kifejezett viszketés volt, mely jobban zavarta, mint a bőrtünetei. A viszketés monitorizálása hasznos kiegészítő eljárás lehet a CTCL-ban akár a terápiás válasz követésére, a betegségteher megítélésre. A szerzők javasolják magyar nyelvű viszketés specifikus kérdőív kidolgozását. Az eset bemutatásával a tumor ellenes terápia mellett fennálló kifejezett pruritus kezelésének és követésének nehézségeire, valamint az antihisztamin típusú gyógyszerek mellett más viszketéscsillapító készítmények alkalmazására szeretnénk felhívni a figyelmet.

IRODALOM

1. *Vij A., Duvic M.*: Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma Int J Dermatol. (2012) 51, 930-4.
2. *Malek és mtsai.* II-31: Does not Correlate to Pruritus Related to Early Stage Cutaneous T-cell Lymphomas but is involved in Pathogenesis of the Disease. Acta Dermato Venereologica. 95(3), 283–288.
3. *Cetinözman F. és mtsai.*: Differential expression of programmed death-1 (PD-1) in Sézary syndrome and mycosis fungoides. Arch Dermatol. (2012) 1379-85
4. *Ahern K., Gilmore S., Poligone B.*: Pruritus in Cutaneous T-cell Lymphoma: A Review. Journal of the American Academy of Dermatology. (2012) 67, 760–768.
5. *Furie M, Yamamura K., és mtsai.*: Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. Allergy. (2018) 73, 29-36.
6. *Raap U., és mtsai.*: IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. Pediatr. Allergy Immunol. (2012) 23, 285–288.
7. *Cedeno-Laurent, Singer M., Wýsocka M., Kim E.J., Yosipovitch G., Rook A.H.*: Improved pruritus correlates with lower levels of IL-31 in CTCL patients under different therapeutic modalities. Clin. Immunology. (2015) 158, 1-7.
8. *Olsen EA., Kim YH., Arduino JM., Duvic M. és mtsai.*: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. J Clin Oncol. (2007) 25, 3109-15
9. *Möbs M., Vandersee S. és mtsai.*: Analysis of the IL-31 pathway in Mycosis fungoides and Sézary syndrome. Archives of Dermatological Research. (2015) 307, 479–485.
10. *Ohmatsu H., Sugaya M., Suga H., Morimura S., Miyagaki T., Kai H. és mtsai.*: Serum IL-31 levels are increased in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Acta Derm Venereol. (2012) 92, 282–283.
11. *Sakamoto M., Miyagaki T., Sugaya M., Sato S.*: Serum vascular endothelial growth factor A levels reflect itch severity in mycosis fungoides and Sézary syndrome. Japan Derm. (2018) 45, 95-99.
12. *McDonald J.C., Spruyt O., Alhatem A.*: Control of Intractable Pruritus in a Patient With Cutaneous T-Cell Lymphoma Using a Continuous Subcutaneous Infusion of Lidocaine. Journal of Pain and Symptom Management. (2014) 49(4), e1–e3.
13. *Norris, J., Barker, J., Buelens, O., Spruijt, O.*: Does continuous subcutaneous infusion of lignocaine relieve intractable

- pruritus associated with advanced cutaneous T-cell lymphoma? A retrospective case series review. *Palliative Medicine*. (2019) 33(5), 552-556.
14. Carter J, Zug KA.: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*. (2009) 60(1), 39-50.
 15. Carstens E., Akiyama T.: Itch: Mechanisms and Treatment. CRC Press/Taylor & Francis; (2014).
 16. Zic, J. A. : Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatologic Clinics*. (2015), 33(4), 765–776.
 17. Love E. M., Veledar E., Chen S.C.: ItchyQoL Bands: Pilot Clinical Interpretation of Scores., *Acta Derm. Venereol*. (2015) 95, 114–115.
 18. Zeidler C., Ständer S. és mtsai.: Cross- European validation of the ItchyQoL in pruritic dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2019) 33, 391-397.
 19. Poór A., Kárpáti S. és mtsai.: Az életminőség mérése a bőrgyógyászatban: hazai tapasztalatok, *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. (2019) 95, 100-107
 20. Rencz F., Gulácsi L., Péntek M. és mtsai.: Proposal of a new scoring formula for the Dermatology Life Quality Index in psoriasis. *Br. J. Dermatol*. (2018) 179, 1102-1108.
 21. Phan NO, Szepletowski J.C., Ständer S. : Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereology*. (2012) 92, 502-7.
 22. Reich A., Szepletowski J. C.: Measurement of Itch Intensity . *Curr Probl. Dermatol*. (2016) 50, 29-34
 23. Itzés A., Martos T., Bóné V., Dávid B.: Elégedettséget és hangulatot mérő egytétéles skálák használhatósága jóllétre vonatkozó vizsgálatokban. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*. (2014) 3, 171–186.
 24. Ahearn E.: The use of visual analog scales in mood disorders: A critical review. *Journal of Psychiatric Research*, (1997) 31, 569–579
 25. Luria R. : Validity and reliability of Visual Analogue Mood Scale. *Journal of Psychiatric Research*, (1975) 12, 51–57.
 26. Reich A., Bozek A., Janiszewska K., Szepletowski J.C.: 12-Item Pruritus Severity Scale: Development and Validation of New Itch Severity Questionnaire. *Biomed Research Int.*, 2017 Epub
 27. Elman S., Mayo M.J., és mtsai.: The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. (2010) 162, 587-593.
 28. Mohsen Al. M.A.: Specificity and sensitivity of 5-D Itch Scale versus Visual Analogue Scale as a measure of pruritus. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. (2015) 13, Supplement.
 29. Molloy K., Jonak C., Scarisbrick J. és mtsai.: Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sézary syndrome from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study. *British Journal of Dermatology*. (2020) 182 (3) 770-779 doi: 10.1111/bjd.1808919)
 30. Wright A., Wijeratne A., Hung T., Beynon T.: Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of Pain and Symptom Management*. (2013) 45, 114-9.
 31. Holahan H.M., Farah R., Fitz S., Liu V. és mtsai.: Health-related quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma? *J. Int. Derm*. (2018) 57, 1314-1319.
 32. Schnitzler C., Rosen J., Szepletowski J.C., Reszke R., Zeidler C. és mtsai. Validation of ,ItchApp®' in Poland and in the USA: multicentre validation study of an electronic diary for the assessment of pruritus. *J European Acad. Derm. Venereology*. (2019) 33, 398-404.

Érkezett: 2020.08.27.

Közlésre elfogadva: 2020.09.07.

Újdonságok a Mycosis fungoides és a Sézary szindróma patogenezisében

New insight into the pathogenesis of Mycosis fungoides and Sézary syndrome

TÓSAKI ÁGNES DR., REMENYIK ÉVA DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék / Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A primer cutan limfómák (CL) elsődlegesen a bőrben megjelenő daganatok. A CL a második leggyakoribb extranodális non-Hodgkin limfóma, melynek számos altípusa van, ezek különböző klinikai, szövettani, immunológiai és molekuláris tulajdonságokkal rendelkeznek. A leggyakoribb típusa a mycosis fungoides (MF), ritkább a leukémiás forma, a Sézary szindróma (SS). Mindkét betegség Th limfociták (CD4+T helper sejtek) proliferációja. Az immunológia és molekuláris biológiai technikák fejlődése jelentősen bővítette ismereteinket a patogenezist tekintve. Ma bizonyítottnak tekinthető, hogy a MF és SS különböző T-sejt csoportokból származnak: a SS centrális memória T-sejtekből és a MF a bőr rezidens effektor memória T-sejtekből. A tumor sejtekre jellemző Th2 differenciációt a tumor mikrokönyezete is képes elősegíteni. A nem malignus immuninfiltrátumnak szerepe van a patomechanizmusban: akár a tumor iniciálásában, a malignizálásban, akár a malignus sejtek szelekciójában és túlélésének elősegítésében, továbbá az előrehaladott stádiumokra oly jellemző általános immunszuppresszív állapot kialakulásában is. A közlemény tárgyalja az újabb ismereteket, a MF és SS patogenezisééről rámutatva új terápiás lehetőségekre.

Kulcsszavak:

mycosis fungoides – Sézary szindróma – patogenezis – memória sejtek – terápia

SUMMARY

Primary cutaneous lymphomas are tumors that appear primarily in the skin. The subtypes of the second most common form of extranodal non-Hodgkin's lymphoma have different clinical, histological, immunological, and molecular characteristics. The most common type of them is mycosis fungoides (MF) and rare its leukemic variant Sézary syndrome (SS). Both diseases are type Th (CD4 +T helper) cells of origin. The development of immunology and molecular biology techniques have significantly expanded our knowledge of pathogenesis. Today, it is proven that MF and SS are derived from different groups of T cells: SS from central memory T cells and MF from skin-resident effector memory T cells. Th2 differentiation characteristic of tumor cells can also be promoted by the microenvironment of the tumor. The non-malignant cellular infiltrate has a role in the pathomechanism: either in tumor initiation, progression, or in the selection and promotion of malignant cells, as well as in the development of the general immunosuppressive state characteristic of advanced stages. The paper discusses new knowledge on the pathogenesis of MF and SS, demonstrating new therapeutic options.

Key words:

mycosis fungoides – Sézary syndrome – memory cells – therapy

A cutan T-sejtes limfómák (CTCL) a non-Hodgkin limfómák heterogén csoportja, ami a bőrben lévő T sejtek malignus betegségeit foglalja magában. Többek között olyan különböző megjelenési formák tartoznak ide, mint a Sézary-szindróma (SS), ahol a betegek jellemző tünetei az erythroderma, lymphadenopathia és a keringő klonális malignus T-sejtek, valamint a mycosis fungoides (MF), ami olyan variáns, amelyben a malignus sejtek elsődlegesen a beszűrt bőrléziókban vannak, de potenciálisan érinthetik a nyirokcsomót, megjelenhetnek más szervekben és

ritkán a vérben is (1). Korábban úgy vélték, hogy a korai stádiumú MF és SS eltérő stádiumai egy betegségnek, azonban az eltérő molekuláris profilok és terápiára adott válasz új bizonyítékot adott arra, hogy talán különböző betegségekről van szó (2).

A non-Hodgkin limfómák extranodális helyeken megjelenhetnek kb. az esetek 27%-ában, az első leggyakoribb helyük a gasztrointesztinális traktus, és a második a bőr. A legtöbb nodális non-Hodgkin limfóma B-sejt eredetű, szemben a primer cutan limfómák kb. 75-85%-ával,

Levelező szerző: Remenyik Éva dr.

e-mail: remenyik@med.unideb.hu

amik T-sejt (CD3+) eredetűek. A CTCL-ek incidenciája növekszik. Jelenleg 1 millió ember közül 4-8-an szenvednek ezektől a daganatoktól. 50-70 éves korban a leggyakoribb a megjelenése. A CTCL-ek a T sejt eredetű bőrhöz asszociált neoplazmák csoportját képezik, melyek predominánsan perifériás CD4+ T sejtekből állnak. Több CTCL altípus van, melyek közül a leggyakoribb a MF (60%). A második leggyakoribb Európában a primer cutan CD30+ T sejt limfoproliferatív daganatok (25%), a SS kb. 5% gyakoriságú (3, 4). Közös jellemző a bőrön megjelenő, különböző mértékben látható és így az életminőséget befolyásoló léziók, valamint az ezt tovább rontó gyakori szubjektív tünet, a bőrviszketés (5, 6).

A primer cutan lymphomák több mint felét adó MF (1), a perifériás epidermotrop T sejt receptort hordozó CD4+ rezidens memóriasejtek (CD45RO+) proliferációja. Jellemző klinikai tünetei a bőrön stabilan, hosszan fennálló erythemás foltok (T1a, T2a), plakkok (T1b, T2b) vagy tumorok (T3) (1. ábra), a nyirokcsomók

számol be. A kezdeti foltos fázis progrediálhat, plakkok, tumorok keletkezhetnek. Ezek természetesen keveredhetnek is, de a tumorok rosszabb prognózt jelentenek (8). Ma a stádiumbeosztás az EORTC-WHO ajánlása alapján történik, mely a bőrtünet típusa és kiterjedése (T), a nyirokcsomók száma, lokalizációja (N), egyéb szerv (M) és perifériás vér (B) érintettségét veszi alapul (1, 9). A túlélés stádiumfüggő (4), de egyéb tényezők, mint a kor, a nem, az LDH szint, a folliculotropizmus és nagysejt transzformáció is befolyásolják a prognózt (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (CLIP1)) (10, 11). Validált biomarkerekkel nem rendelkezünk. Így az előbb említett klinikai prognosztikai markerekre kell hagyatkozni a túlélési esélyek megítélésénél, amik különösen a korai stádiumokban nem igazán használhatóak. A bőrtünetek klinikai súlyosságának viszonylag objektív leírására a klinikai vizsgálatokban az mSWAT pontrendszert használják (12-14). Ritkán erythrodermiát (T4) is okoz (a testfelszín >80%-át érintve, nyilvánvaló leukaemia nélkül) (E-MF) (15).



1. ábra

Mycosis fungoides bőrtünetei

megnagyobbodása, ritkábban a vér érintettsége, esetenként a belső szervek involvációja is társul hozzá. Utánozhat jóindulatú gyulladós bőrbetegségeket, mint például atópiás dermatitist, ekzemat vagy psoriasist, ezért előfordul a legmodernebb diagnosztikus eszközök alkalmazása mellett is, hogy éveken át diagnosztizálatlan marad (7). Tipikusan fájdalommal nem jár, több beteg viszketésről

A betegek kétharmadában évekig csak a foltok, plakkok jelentkeznek és perzisztálnak, 30%-ban azonban progrediál, ritkábban azonnal előrehaladottabb formában is jelentkezhet, amikor az első tünetek a beszűrt plakkok és/vagy tumorok megjelenése. A nyirokcsomó vagy szervi érintettség megnövekedett morbiditással és mortalitással jár együtt.



2. ábra

Sézary szindróma bőrtünetei

A jóval ritkább Sézary szindróma (SS) (1). Az erythrodermia, tenyéri, talpi hyperkeratosis (2. ábra) együtt jár nyirokcsomó megnagyobbodással és a vérben lévő cerebriform magvú malignus limfocitákkal, melyeket Sézary sejteknek (SC) is neveznek. A típusos SC számok ≥ 1000 /mikroliter, melyekre jellemző immunfenotípus: CD2, CD3, CD4, CD 5 pozitivitás mellett egy vagy több T sejt antigén, pl. (CD7⁻ >30% vagy CD26⁻ >40%) vesztéssel

jellemezhető. Fontos diagnosztikus jel a CD4/CD8 növekedése (≥ 10). A CD30 expresszió szignifikánsan csökkent betegség-specifikus túléléshez társul és gyakran hisztológiailag detektálható nagy sejt transzformációval kapcsolt, ami agresszívebb klinikai folyamatot jelez (4).

A MF és SS betegekre jellemző, különösen előrehaladott stádiumokban az immunszuppresszív állapot (16), gyakori bakteriális és vírus infekciók, erythrodermiás

állapotban a bakteriális *Staphylococcus aureus* kolonizáció, mely patogenetikai szereppel is bír (17).

A diagnózis felállítását a klinikai megjelenés, a hisztopatológia a proliferáló sejtek immunfenotípusa, és klonalitásának meghatározása segíti (18). Képzővizsgálatok a stádium meghatározáshoz elengedhetetlenek.

Megbeszélés

Pathomechanizmus

Teoretikusan a limfóma kialakulása a limfocitában végbemenő malignus elfajulás, klonális felszaporodás, a sejtek normális elpusztulásának a zavara, továbbá az immunrendszer által történő eliminálásának hiánya következtében jöhet létre. A CTCL esetén a malignus sejtek a bőrhöz asszociálódnak és immunológiai funkcióval rendelkeznek, citokineket termelnek (leginkább Th2 típust: IL4, IL5, IL13-at (19)). A rosszindulatú T-sejtek bőrbe vándorlása a kemokinek, citokinek, adhéziós molekulák által vezérelt folyamat következménye. A pontos patomechanizmus nem ismert, bár a legmodernebb molekuláris módszerek segítségével az utóbbi években új adatok váltak ismertté, melyek a jelen közlemény alapját képezik.

A diagnózis felállításának fontos eleme a szövettani vizsgálat. A CTCL olyan tumor, ami immun/gyulladásos sejt malignus proliferációja következtében alakul ki. Már régebben is nyilvánvaló volt, hogy a bőrléziókban észlelt infiltrátum a malignus sejteken kívül jelentős gyulladásos komponens is tartalmaz, megnehezítve a diagnózis felállítását, de egyben felhívva a figyelmet, hogy a nem malignus immuninfiltrátumnak szerepe lehet a patomechanizmusban: akár a tumor iniciálásában, a malignizálásban, akár a malignus sejtek szelekciójában és túlélésének elősegítésében, továbbá az előrehaladott stádiumokra oly jellemző általános immunosuppresszív állapot kialakulásában. A korai indolensstól a progresszív és előrehaladott betegségig a daganatokkal összefüggő gyulladás jellegének jelentős változása következik be, ami kritikus lépést jelent a progresszióban. Egyre több bizonyíték van arra, hogy a rosszindulatú T-sejtek átveszik a gyulladásos környezet irányítását és szuppresszálják a sejt immunitást, a daganatellenes válaszokat (20). Közben a kialakult krónikus gyulladásos környezet fokozza a malignus sejtek terjeszkedését (21).

Az immunológia és molekuláris biológiai technikák fejlődése jelentősen bővítette ismereteinket a CTCL patogenezisének tekintve. Ma bizonyítottan tekinthető, hogy a MF és SS különböző T-sejt csoportokból származnak: a SS centrális memória T-sejtekből és a MF a bőr rezidens effektor memória T-sejtekből (2). A pontos kiváltó tényező nem ismert, de genetikai és epigenetikai háttér mellett, környezeti kémiai anyagokkal való expozíció, vírusok és baktériumok patogenetikai szerepe is felvetődött (22). Ezekre az elméletekre támogató és ellentmondó adatok egyaránt találhatóak az irodalomban.

A limfociták immunkarakterizálása (immunfenotipizálás) jelentősen segítette a CTCL diagnózis felállítását és

a különböző kórformák egymástól való elkülönítését. Tovább növeli a diagnosztikus pontosságot a génelterések és a molekuláris markerek feltérképezése az új generációs szekvenálás és génexpressziós vizsgálatok segítségével, amelyek új terápiás célpontok felismeréséhez is vezetnek (23-25).

A továbbiakban környezeti faktorok, a malignus sejtek genetikai epigenetikai eltéréseit, a sejt infiltrátum jellegzetességeit tárgyaljuk.

Környezet

A környezeti tényezők közül a *Staphylococcus aureus alfa toxinja* az utóbbi években került előtérbe és bizonyították, hogy a CTCL progressziót elősegíti, mert fokozza a normál limfociták apoptózist ADAM10-en keresztül. A malignus limfociták veszítenek az ADAM10 expressziójukból, így a malignus klónok relatíve rezisztensek a toxin indukálta apoptózissal szemben, ami pozitív szelekciójuk irányába hat (17, 26). Továbbá adatok mutatják, hogy a *Staphylococcus aureus* által keltett gyulladás során fokozott IL2 expresszió fokozza a malignus klónok proliferációját a JAK3/STAT3 útvonalon keresztül (27). A *Staphylococcus enterotoxin* szuperantigénként is felvetődik a SS fenntartásában (28). Állatmodell is alátámasztja a bőr microbiom szerepét a patogenezisben (29). A *Staphylococcus* szerepének a klinikai bizonyítéka, hogy antibiotikum tartós adása csökkenti a betegség aktivitását (30, 31). Számos vírus patogenetikai szerepét is feltételezték, de ezek igazolására az adatok nagyon bizonytalanok (32). **Környezeti allergén** folyamatos antigén stimulusként, mint oki tényező már régen felvetődött (33, 34), de direkt bizonyítékok erre hiányosak (35, 36). Emelkedett allergén specifikus IgE szintet is mutattak ki SS-ban, Scala és munkatársai felvetik ennek prognosztikai jelentőségét is (37). Légszennyezés, kémiai anyagokkal történő expozíció (pl. ipari települések, peszticidek, hidroklorotiazid) is szerepet játszhat a területi egyenetlen előfordulások hátterében (32, 38).

Genetika

A betegségre való fogékonyság, valamint a tumoros elfajulás szempontjából fontos terület.

Egyértelmű öröklődő háttér nem igazolódott. Psoriasis (39) és atópiás dermatitises (40) betegek nagyobb rizikóval rendelkeznek CTCL kialakulására. Bizonyos HLA asszociációt is kimutattak (41).

A tumorbiológiában elfogadott, hogy a malignus daganat általában sorozatos szomatikus örökítőanyag eltérések (pl. mutációk, kópiaszám eltérések, vírus genom integráció, epigenetikai változások) által proliferációs előnnyel rendelkező, a szöveti mikrokörnyezet hatására szelektálódó izolált sejtől kiinduló klonális felszaporodás. Így meghatározott, jellemző mutációs profillal rendelkezhet a daganat. A malignus elfajulás szempontjából fontos, proliferációs kapacitást növelő, szelekciós előnnyel rendelkező alap mutációt „driver” mutációnak nevezik (42). A molekuláris biológia és informatika fejlődésével a CTCL esetében is egyre több adat gyűlt össze a malignus sejtek mutációs profiljáról.

DNS bázissorrendjének eltérései

Több a malignus sejtekre jellemző genetikai eltérés számos, döntően tumorszuppresszor gén, szignál útvonalakat, sejtciklus szabályozás, apoptózis és a DNS strukturális integritását fenntartó folyamatokat érintő mutációk kerültek publikálásra (43). Összességében tehát jelentős mutációs heterogenitás jellemzi a CTCL különböző típusait. Az bizonyított, hogy a mutációk akkumulálódnak a betegség progressziója során. Ezen túlmenően a legújabb adatok egy betegen belül a különböző léziók mutációs heterogenitására hívják fel a figyelmet (44).

Részletesebben: 25 Sézary és 17 más CTCL beteg tumoros és normál mintáiból végzett teljes exom szekvenálással magas arányban találtak kromoszóma deléciókat, amik TP53, RB1, PTEN, DNMT3A és CDKN1B tumorszuppresszor géneket érintettek, illetve széles skáláját mutatták ki az epigenetikai módosításokban résztvevő gének mutációjának, továbbá a MAPK, NF-kappa B, valamint NFTA szignál útvonalakban szerepet játszó fehérjéket kódoló génekben is leírtak mutációkat (24). Egy másik tanulmány Sézary szindrómában a betegek 1/3-ában CCR4 és CARD11 aktiváló mutációt detektált, valamint ZEB1 mutációt a betegek több mint felében. Az IL32 és IL2RG szinte minden esetben túlzottan kifejeződött (45). NF-kappa B konstitutív aktivációjához vezető mutációk több vizsgálatban tetten érhetők (46, 47). Néhány kutatócsoport szolgáltatott adatot a T-sejt receptor szignál útvonal genetikai módosulására (46), melyek az anti-CTLA4 és PDL1 inhibitor terápiaik személyre szabott sikerességének magyarázatául is szolgálnak (48, 49). Általában a szomatikus kópiaszám variációknak nagyobb jelentősége van, mint az izolált egy nukleotid mutációknak a SS esetében (47).

A CTCL további molekuláris genetikai feltérképezése lehetőséget ad az idetartozó különböző kórképek precízebb differenciáldiagnosztikájára és új terápiás célpont molekulák, valamint útvonalak kijelölésére (18, 23). Jó példa erre *M. Bagot* munkássága, aki a SC-re jellemző 158k/killer sejt immunglobulin-like receptor 3DL2-t leírta (KIR3DL2/CD158k), mint a SC-re specifikus markert és állatkísérletekben, majd humán vizsgálatokban is bizonyította, hogy terápiás célpontként is szolgál (50, 51).

A tumoros sejtek genetikai eltérését feltérképező vizsgálatok eddigi eredményei arra is rámutattak, hogy ugyan vannak jellemző útvonalak, de nem tehető felelőssé csak egy vagy néhány gén mutációja a limfociták tumoros elfajulásában, apoptózis rezisztenciájában. Sőt *Iyer és munkatársai* azt igazolták, hogy egy beteg különböző MF léziói különböző mutációs profillal rendelkeznek, ami a tumor kifejlődésében és progressziójában a mikrokörnyezet jelentőségét húzza alá (44).

Epigenetika

Az utódsejtekbe nemcsak a DNS bázissorrendje által kódolt információ öröklődhet át, hanem a DNS bázis metilációs mintázata, hiszton módosulások, mikro RNS profilok kialakításához szükséges molekulákat meghatározó gének is. Ezek az úgynevezett epigenetikai

változások megismerése is közelebb vihet a CTCL patogenezisének megértéséhez és terápiás beavatkozásra adnak alkalmat.

Metiláció

A DNS citozin nukleotid metilációja befolyásolja a génextpressziót, a kódoló gén kifejeződését. A hipometiláció lehetővé teszi a gén fokozottabb átírását, míg a hipermetiláció fordított irányú hatást eredményez. CTCL-ben kimutatták a genom globális hipometilációját és a tumorszuppresszor gének hipermetilációját. A vizsgálatok azt mutatják, hogy a metilációs rendellenesség gyakran kiindulási pont azoknak a folyamatoknak, amelyek malignus átalakulásokhoz vezethetnek (52).

Hiszton módosulás

A DNS láncot körülvevő hiszton fehérjék N terminális lizinjén történő acetilálás megváltoztatja, lazítja, a molekula töltését és így a DNS-hez kapcsolódást. A lazább kapcsolat lehetővé teszi a transzkripció faktorok aktivitását és a gén átírását. A hiszton deacetilázok (HDAC) kompaktabbá teszik a DNS-t és csökkentik a génátíródást. Fontos célmolekulái a daganatkezeléseknek. 18 izoenzim öt osztályba sorolt, melyek sejtes lokalizációja és sejt típusokban való megjelenése különböző, ami a gátlószerek (HDACi) specifikusabb hatását biztosítják. Számos daganatellenes hatásuk van: differenciáció stimulálás, proliferáció gátlás, apoptózis indukció, antiangiogén, valamint több tumorellenes molekula hatását is fokozzák (53), így gyakran kombinációban alkalmazzák (54, 55). A HDACi hatásukon kívül olyan fontos molekulát, mint a p53 fehérje is képesek módosítani (56). Egy HDACi (baicalein) lehetővé teszi a p53 apoptózis indukciós hatásának érvényesülését (57). A tumor p53 státusza meghatározza néhány HDACi hatékonyságát (58). TP53 mutációja a CTCL egyik leggyakoribb genetikai rendellenessége, ahogyan azt bemutattuk. A HDAC-gátlók által mutatott anti-CTCL aktivitás így függhet a tumorsejtek p53 állapotától.

Két HDACi engedélyezett a CTCL másodvonalbeli kezelésében vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)) és romidepsin (FK228/desipeptide). Újabb molekulák (pl: panobinostat, belinostat és entinostat) különböző onkológiai indikációkban klinikai vizsgálati fázisban vannak (59).

mikro RNS-ek

A mikro RNS-ek (miR) a DNS fehérjét nem kódoló szakaszairól szintetizálódnak és érési folyamatokon keresztül létrejövő rövid RNS szakaszok. A mRNS-hez komplementaritás elvén specifikusan kötődve (különösen hálózatban) fontos génextpressziót finommagoló szabályozó funkcióval rendelkeznek.

A rendellenes mikroRNS (miR) expresszió és funkció fontos szerepet játszik a MF patogenezisében és a betegség progressziójában, továbbá feltételezhető betegségmarkerként is tekinthetők (60). A legújabb tanulmányok beszámoltak a miR-93 MF léziókban lévő rendellenes expressziójáról. A miR-93 patofiziológiai szerepe a MF-ben azonban nem ismert. Egy csoport bizonyítékot talált arra, hogy a miR-93 elősegíti a

rosszindulatú T-sejtek növekedését a p21 sejtciklus-szabályozó ciklin-függő kináz inhibitoron keresztül. Vorinostat-tal végzett kezelés csökkenti a miR-93 expresszióját és fokozza a p21 expresszióját a rosszindulatú T-sejtekben (61). A miR155 a MF progressziójában, a CTCL rossz prognózisával összefüggő, a sejt proliferációt, apoptózist és túlélést szabályozó miR, amelyet gátló oligonucleotid klinikai vizsgálat alatt áll (62). A miR22 tumorszuppresszor alacsony expressziója a JAK/STAT útvonal deregulációjának következménye és HDACi, valamint kurkumin is növeli a kifejeződését (63). A miR-ek potenciálisan felhasználhatók diagnosztikai és prognosztikai markerekként, valamint terápiás célpontok is (64). Bizonyos miR expressziós mintázata lehetőséget ad a magas és alacsony rizikójú betegek szelektálására (65).

Malignus sejtek

A legújabb molekuláris adatokból tudjuk, hogy a CTCL proliferáló malignus sejtjei genetikailag heterogének (44), bár a sejtfelszíni markereket használva az egyes kórképek proliferáló sejtjei fenotípusosan jól meghatározhatóak. A MF bőrből származó rosszindulatú T-sejtek a bőrben élő (rezidens) memória T-sejtek (TRM) CCR4 + / CLA + / CCR7- / L-szelektin – immunfenotípusát expresszálják. Ezzel szemben a SS-betegek véréből származó rosszindulatú T-sejtek a bőr-tropikus központi (centrális) memória T-sejt (TCM) CCR4 + / CCR7 + / L-szelektin + fenotípusát mutatják (2). Ezek a különbségek a két betegség klinikai megjelenésében látható különbségekre is részben magyarázatul szolgálnak.

A T rezidens effektor/memória sejtek (TRM) a bőrben stabilan hosszú életűek és magas lokális citokin produkcióval rendelkeznek, ami magyarázza a MF-ben észlelt hosszú hónapok, évek alatt stabilan fennálló plakkok/tumorok jelenlétét, a ritka perifériás vér érintettségét. Ezzel szemben a TCM sejtek magas proliferáló képességű, a nyirok és vér között cirkuláló sejtek, melyek a SS diffúz megjelenésű tüneteire felelősek (2). Azonban az is jól ismert, hogy vannak átmeneti klinikai megjelenést mutató betegek is.

Mint azt már leírtuk, az egyes CTCL altípusokban a malignus T-sejtek genetikai eltéréssel jellemezhető klonalitást mutatnak. Az újabb adatok azonban arra utalnak, hogy az altípusokon belül is jelentős egyéni variációk vannak. A malignus sejtek fenotípusa változatos és a citokin milió által meghatározott plaszticitást mutat (66). Ahogyan azt korábban említettük újabb adatok a proliferáló sejtek klonalitásában is különbséget írtak le (44, 67). Így például a monoklonalitással szemben SS izolált egyedi sejteken végzett vizsgálatokkal a malignus sejtek heterogenitását mutatták ki és felvetik több antigénstimulus szerepét a patomechanizmusban. Továbbá a terápia rezisztenciában is lehet jelentősége a malignus sejtek genetikai heterogenitásának, mint azt a HDACi esetén bizonyították (68). A FOXP3 expresszióval jellemzett regulatorikus fenotípus a progresszióval egyre

inkább a centrális memória sejtekre jellemző fenotípust mutatja (69). Ezek alapján a FOXP3 expressziót prediktív markerként is javasolják.

Sejtes infiltrátum

A korai stádiumú MF lézióban a T-sejtes infiltrátum kevesebb rosszindulatú CD4 + sejtet tartalmaz, melyek főleg az epidermisben találhatóak. Ezeket jelentősebb gyulladásos, reaktív T-sejtek övezik, melyek döntően CD8+ T-sejtek, domináns Th1 citokin mintázattal. Az előrehaladott léziókban és Sézary szindrómában fokozatosan növekszik a malignus CD4+ T-sejtek száma és gyulladásos infiltrátum átvált Th2-domináns mikrokörnyezetre (20). A malignus sejtek kontrollálják a környező infiltrátumot és az elimináló immunválaszú egyensúlyi állapotot fenntartó helyzetből egyre inkább tolerogén, a malignus klónok túlélését elősegítő milió alakul ki (21).

A beteg immunrendszere jelentős befolyással van a malignus klónokra. A korai szakaszban az adaptív immunválasz kontrollálni képes a malignus sejtproliferációt (19). Ebben az állapotban az interferon, IL-12 és JAK2 szignalizáció a jellemző (70).

A progresszió háttere nem ismert, de valószínűleg halmozódó mutációk a felelősek, pl. a JAK/STAT útvonal elemeiben (71), továbbá a tumorból származó Th2 citokinek gátolják a benignus Th1 sejtek proliferációját és a DC-k érését, így az éretlen DC-k által prezentált tumor antigének a tolerancia irányába hatnak (72). A Th2 immunválasz klinikai megnyilvánulása a magas IgE szint és eosinophilia, a csökkent Th1 válasz pedig a fertőzésekkel szembeni fogékonyságban is tetten érhető. A Th2 sejteken kívül más immunsejteknek is szerepe lehet a tumorsejtek immunválasz elkerülésében, így a dendritikus sejteknek, NK sejteknek, neutrofileknek, hízósejteknek (73).

Diagnosztikus lehetőségek

Jelenleg a diagnózis a klinikai kép, a bőrlézió szövettana (kiegészítve immunhisztokémiával), a perifériás vér áramlási citometria vizsgálata és a klonalitás igazolásán alapul. Ez utóbbinak régebben sokkal nagyobb jelentőséget tulajdonítottak, ezért részletesebben tárgyaljuk.

T-sejt receptor génátrendeződés

T-sejt receptor monoklonális génátrendeződés diagnosztikus nehézségei: 1. a detekciós bizonytalanság (PCR szenzitivitás 44% új generációs szekvenálás 85% (74)), 2. a léziók sejtjeinek heterogenitása, 3. az a biológiai tény, miszerint a monoklonalitás benignus léziókban is feltalálható, 4. a malignus proliferáció is mutat heterogenitást (75), így a legmodernebb NGS technikával végzett és több helyről kimutatott azonos klón sem tekinthető abszolút diagnosztikus értékűnek (18). A klonalításra vonatkozó vizsgálatoknak helye van a diagnosztikában (76), de együtt kell értékelni a klinikai képpel és az immunfenotípus vizsgálatok eredményeivel (18). Prognosztikai jelentőségéről a vizsgálatok megoszoló véleményekkel vannak. Egy nem régi tanulmány a tumor-klón frekvenciát korai MF-ben prognosztikai jelentőségűnek

találta (77). Perifériás vér érintettség esetén, időbeni követéssel a terápia alatt maradvány betegség, illetve rekurrencia vizsgálatára alkalmasnak tekinthető (76, 78). A ma még inkább a kutatási fázisban lévő technika, az izolált egy-egy sejt szekvenálás és génexpressziós vizsgálatok, lehetőséget adnak stádium beosztásra (69), személyre szabott terápiás választásra és gyógyszer rezisztencia meghatározására is (68).

Újdonságok a MF/SS terápiájában

A CTCL-re jelenleg nincs kuratív terápia, kivéve az allogén hematopoetikus őssejt transzplantációt, amely kezeléssel összefüggő mellékhatások igen jelentősek és súlyosak, továbbá relapsussal is gyakran számolni kell, így csak előrehaladott állapotban jön szóba (79). Továbbra is a CTCL terápiás lehetőségei elsődlegesen a tünetek és életminőség javítását és remisszió fenntartását célozzák. Bár a patogenetikai ismeretekkel a kezelési lehetőségek bővülnek, részben egyénre szabottak, az életkoron, fizikai státuszon, a betegségteher mértékén, progressziójának arányán és korábbi kezelésekre hatékonyaságán alapul. Az NCCI guideline 2020-ban megjelent verziója foglalja össze a stádiumtól függő javasolt terápiás algoritmust (80). Fő probléma bármely kezelésnél, hogy a kezdeti jó terápiás válasz után is gyakori a rezisztencia kialakulása. A szerteágazó kezelési lehetőségek közül a betegség ritka volta miatt nehéz egyértelmű evidenciákra alapuló ajánlást tenni adott beteg esetén (81) és a legújabb terápiáknál is számolni kell azzal, hogy a betegek jelentős része nem reagál a kezelésre (82), így továbbra is esszenciális új lehetőségek keresése, valamint biomarkerek felismerése.

A jelenleg hozzáférhető terápia előnyben részesíti a bőrt célzó kezeléseket: steroid, tacrolimus, nitrogén mustár származék, bexaroten, photodinámiai fénykezelés, teljes test besugárzás. A Cochran library legújabb kiadása részletesen elemzi a lokális kezelési lehetőségek eredményességeit (81).

A szisztémás kezelési lehetőségeknek egyre bővül a skálája, melyek előrehaladott és korai a helyi kezelésre refrakter állapotokban javallottak. Ilyenek a klasszikusnak számító: extrakorporális fotoferezis (ECP), szisztémás retinoid (acitretin, bexaroten), interferon, alacsony dózisú methotrexat, denileukin diftitox, kemoterápiás szerek (22). Részletesebben mutatjuk be az új lehetőségeket:

Brentuximab vedotin

Egy antitest-gyógyszer konjugátum a brentuximab vedotin, ami anti-CD30 monoklonális antitestet tartalmaz kötve anti-tubulin ágenssel, a monomethyl auristatin E-vel. Törzskönyvezett a CD30+ visszaeső, refrakter Hodgkin limfómában és anaplasztikus nagysejtes limfómában, de kimutatták hatékonyságát CD30+ nagysejtes transzformálódott MF-ben és egyéb CTCL-ben is (83). Szubjektív panaszokat, pruritust is jelentős mértékben csökkenti a betegeknél, ahogy egy nem régi tanulmányban is közzétették (83).

HDAC gátlók

Apoptózist, sejtciklus-gátlást, sejtdifferenciálódást,

anti-angiogenezist és autofágiát indukáltak a malignus sejtekben. Nukleáris hatásuk mellett számos sejtfunkcióval rendelkező citoszol fehérjékre is hatnak, így befolyásolva az angiogenezist, az immunválaszt és az autofágiát (84). A CTCL-ben a HDAC-gátló SAHA (vorinostat) upregulálta az autofágiás faktor LC3 expresszióját, és gátolta a rapamicin célpontját (mTOR), ami az ULK1 autofágiás protein-kináz aktiválásához vezetett. A HDAC-k szinergikus hatást fejtenek ki az autofágiával a sejtek túlélési folyamatában, így az autofágia célzás és a HDAC-k gátlása alternatív megoldást kínál a T-sejtes limfómák kezelésére (85). Belinosztat, vorinosztat, panabinostat, quisinostat, hatóanyagok mellett a romidepsin új HDAC gátló került a terápiába (más néven FR901228) a Chromobacterium violaceum baktériumból izolált természetes termék, tipikus ciklikus depsi-peptid szerkezetű és elsősorban gátló hatást gyakorol az I. osztályú HDAC-kra, és gyenge a IIB osztályra (HDAC 6). Prodrugként működik. Beavatkozik a sejtciklusba, a sejtmobilitásba és az angiogenezisbe, így módon indukálva a sejthalált és differenciálódást. Kiváló gátló hatást mutatott a rosszindulatú limfoid sejtvonalakon, ideértve a HTLV-1-fertőzött T-sejtvonalakat, az elsődleges felnőtt T-sejt leukémiát és a perifériás T-sejt limfóma (PTCL) sejteket a Notch 1 útvonal és az NF- κ B út blokkolásával. A Romidepsin és más szerek kombinált terápiája (például CHOP-pal és pralatrexáttal) jelenleg klinikai vizsgálatokban zajlik (85).

Mogamulizumab

A mogamulizumab defukozilált humanizált anti-CCR4 antitest, ami jóváhagyott visszaeső vagy refrakter CCR4-pozitív CTCL-re (86). A malignus sejteket antitest dependens celluláris citotoxicitás (ADCC) révén pusztítja el. A rosszindulatú sejtek célzása mellett a mogamulizumab egyéb CCR4+ sejtekre is hat, potenciálisan tumorelles immunválaszt indukál autológ effektor sejtekkel. Ez a hatásmód különösen fontos a CTCL-ben, ahol a rosszindulatú sejtek Treg-fenotípust és funkciót mutatnak. Ezen kívül a CCR4+ T-sejtek képezik az IL-31 fő forrását a CTCL-ben, aminek szerepe van az erős viszketésben. Az IL-31 út neutralizálása a CCR4-et expresszáló T-sejtek eliminálása révén ígéretes terápiás stratégiát jelenthet a CTCL tüneti enyhítésében (87). A várakozásokkal ellentétben a 3-as fázisú klinikai vizsgálatban a válaszadás (RR) 28%-volt a magas CCR4 expresszió ellenére. Érdekes módon a perifériás vért tekintve magasabb volt a RR. A betegség miatti károsodott ADCC-t teszik ezért felőssé (88).

IPH4102 (anti-KIR3DL2 antitest)

A KIR3DL2 (CD158k), az erősen polimorf killer-sejt immunoglobulin-szerű receptorcsalád tagja, képes az I MHC-hez kötődni és gátló jelet közvetíteni. Számos tanulmány kimutatta, hogy a KIR3DL2-t neoplasztikus CD4+ T-sejtek expresszálják SS-ben, előrehaladott MF-ben és primer cutan ALCL-ben (51). A KIR3DL2 relatív specifikus expressziója a rosszindulatú CTCL sejteken ideális terápiás célpontot jelent. Az IPH4102 humanizált, monoklonális antitest, amely specifikus a KIR3DL2-re, és nincs keresztreaktivitása a humán killer-

sejt immunoglobulin-szerű receptorcsalád többi tagjával. Az IPH4102 szelektíven és hatékonyan eliminálhatja a KIR3DL2+ sejteket, ideértve az elsődleges Sézary sejteket is, ellenanyag-függő sejt-citotoxicitás és fagocitózis révén. Az 1. fázis előzetes adatai arra utalnak, hogy az IPH4102 mind hatékony, mind jól tolerálható (89). Egy globális, több kohorszú, 2. fázisú vizsgálat felméri az IPH4102 potenciálját a T-sejt limfóma különféle altípusaiban (NCT03902184) (104).

Immun check point (ellenőrző pont) inhibitorok

A PD-1-gátló antitestek (nivolumab és pembrolizumab) és a CTLA-4-gátló ellenanyagok (ipilimumab) tartós objektív választ és javított OS-t mutattak szilárd daganatokban és hematológiai malignitásokban (90). A PD-1 és a PD-L1 expresszióját kimutatták a MF különféle morfológiai alcsoportjainak daganatsejtjeiben, valamint a SS perifériás vérében keringő tumorsejteken. is. Várni kell számos folyamatban lévő immuncheckpoint-gátlókkal (például nivolumab, ipilimumab és durvalumab) végzett klinikai vizsgálatok eredményeit, hogy lássuk az immuncheckpoint gátlása új stratégia lehet-e az előrehaladott MF/SS kezelésére (104).

Egyéb új terápiás lehetőség

A lenalidomid, a talidomid származéka, orális immunmoduláló gyógyszer, a növekedés leállítását és apoptózist idéző elő limfóma sejtvonalakban. MF és SS-ben fázis 2. vizsgálatban mutatott hatásosságot 28%-os RR (91). Fenntartó kezelésben is előnyös volt az alkalmazása (92).

Cobomarsen (MRG106; miR-155-öt gátló oligonukleotid) (62, 93). Az első bizonyítékokat leírták arra, hogy a miR-93 megcélozza a p21 sejtciklus-szabályozó ciklin-függő kináz inhibitor, és elősegíti a rosszindulatú T-sejtek növekedését MF-ben (61).

A fentiekén kívül többek között JAK inhibitorok, BET inhibitor, anti CD158 antitest, CD70 blokkoló (cusatuzumab) érdemel említést, mint egyéb fejlesztés alatt álló CTCL terápia (94). CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-sejt terápia jelentős pozitív eredményt mutatott B-sejt alapú malignitásokban, de a T-sejtek esetén tervezése nagyobb kihívást jelent (95).

CTCL menedzselésében fontos a kezelések kombinálása, mert a kombinációk szinergista hatását kihasználhatjuk, ami azonos útvonal különböző molekuláit vagy különböző útvonalakat megtámadva valósulhat meg. A fokozott hatékonyságon kívül a rezisztencia és a mellékhatások potenciális csökkenése is előnyt jelent, hiszen általában együttes adagolás mellett, mind a két gyógyszer csökkentett dózisban adható (22, 43, 53).

Összefoglalás

A MF és SS evolúciójából eddig megértett részletek is jól példázzák, hogy a sejtek örökítő anyagában bekövetkezett rendszerint többszörös változások hatására a sejt proliferációs előnyre tesz szert és nő az életképessége

is. Ez a tumor kifejlődése során csak akkor juthat érvényre, ha a mikrokörnyezet által nyújtott miliőben szelekciós előnyhöz is jut. Így többféle sokszor különböző genetikai háttérrel rendelkező malignus potenciálú klón maradhat fenn a tumorban. A tumoros sejtek pedig modulálják a környezetüket és hatással vannak az egész szervezetre. A jelen magyar nyelvű összefoglaló aktualitását és alapját adja, hogy csak ebben az évben már számos kutató érezte fontosnak az ismeretek összefoglalását angol nyelven (22, 43, 44, 96, 97).

A MF és SS pathomechanizmusának egyre részletesebb megismerése a kezelésben jelenthet nagy előrelépést, lehetővé téve egyre inkább célzott, betegség és személyre szabott hatékony terápiák kifejlesztését. A kezelés célja a beteg életminőségének életkilátásainak a javítása. A jelenleg elérhető terápiás módok is alkalmasak a látható tünetek stigmatizációjának, a gyakori pruritus miatt már a korai stádiumokban rossz életminőség javítására, de valódi kuratív kevés mellékhatással rendelkező terápia még nem elérhető ezekben a többnyire lassú progresszióval jellemezhető, de potenciális letális betegségekben.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

ADAM-10: A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10
 ADCC: antigén dependens citotoxicitás
 CCR4: Kemokin receptor 4
 CDKN1B: cyclin-dependens kináz inhibitor 1B
 CL: cutan lymphomák
 CR: komplett remisszió
 CTCL: cutaneous T-cell lymphoma
 CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
 DNMT3A: DNS metiltranszferáz 3 alpha.
 ECP: extracorporális fotoferezis
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
 HDAC: hiszton deacetiláz
 HDACi: hiszton deacetiláz inhibitor
 IFN: interferon
 IL: interleukin
 JAK-STAT: Janus kinases signal transducer and activator of transcription proteins
 KIR3D: killer-sejt immunoglobulin-szerű receptorcsalád
 LDH: laktát dehidrogenáz
 MAPK: mitogén aktivált protein kináz
 MF: mycosis fungoides
 miR: mikro RNS
 MTX: methotrexat
 NGS: next generation sequencing
 PCR: polymerase chain reaction
 PDL-1: Programmed death-ligand 1
 PTEN: phosphatase and tensin homolog
 RAR: retinoid acid receptor
 RB1: retinoblastoma protein 1
 RR: response rate (válaszadási arány)
 RXR: retinoid X receptor
 SC: Sézary sejt
 SS: Sézary szindróma
 Th 2: T helper sejt 2
 Th limfociták: T helper sejtek
 Th1: T helper sejt 1
 TLR: Toll like receptor
 TP53: tumor protein 53
 TSEBT: teljes test elektron besugárzás

IRODALOM

1. *Trautinger F, Eder J, Assaf C, mtsai.*: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* (2017) *77*, 57-74.
2. *Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, és mtsai.*: Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood.* (2010) *116*(5), 767-71.
3. *Willemze R, Meijer CJ.*: Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol.* (2006) *33*, 18-26.
4. *Fujii K.*: New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* (2018) *8*, 198 p.
5. *Serrano L, Martinez-Escala ME, Zhou XA, és mtsai.*: Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management. *Dermatol Clin.* (2018) *36*(3), 245-58.
6. *Lewis DJ, Huang S, Duvic M.*: Inflammatory cytokines and peripheral mediators in the pathophysiology of pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) *32*(10), 1652-6.
7. *Papadaki M, Saraki K, Karagianni F, és mtsai.*: Cutaneous T-cell lymphoma: aetiopathogenesis and current diagnostic and therapeutic developments. *Eur J Dermatol.* (2020)
8. *Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, és mtsai.*: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol.* (2014) *70*(2), 205 e1-16; quiz 21-2.
9. *Wilcox RA.*: Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* (2017) *92*(10), 1085-102.
10. *Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, és mtsai.*: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary 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*(31), 4730-9.
11. *Danish HH, Liu S, Jhaveri J, és mtsai.*: Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma.* (2016) *57*(12), 2813-9.
12. *Duvic M, Dummer R, Becker JC, és mtsai.*: Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and -naïve patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur J Cancer.* (2013) *49*(2), 386-94.
13. *Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, és mtsai.*: Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol.* (2002) *138*(1), 42-8.
14. *Combalia A, Estrach T.*: The Modified Severity-Weighted Assessment Tool: A PASI/EASI System for Mycosis Fungoides. *Actas Dermosifiliogr.* (2018) *109*(8), 745-6.
15. *Kohler S, Kim YH, Smoller BR.*: Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sezary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol.* (1997) *24*(5), 292-7.
16. *Abraham RM, Zhang Q, Odum N, és mtsai.*: The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Biol Ther.* (2011) *12*(12), 1019-22.
17. *Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, és mtsai.*: Bacterial toxins fuel disease progression in cutaneous T-cell lymphoma. *Toxins (Basel).* (2013) *5*(8), 402-21.
18. *Walia R, Yeung CCS.*: An Update on Molecular Biology of Cutaneous T Cell Lymphoma. *Front Oncol.* (2019) *9*, 1558 p.
19. *Guenova E, Watanabe R, Teague JE, és mtsai.*: TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* (2013) *19*(14), 3755-63.
20. *Larocca C, Kupper T.*: Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* (2019) *33*(1), 103-20.
21. *Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, és mtsai.*: Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol.* (2017) *39*(3), 269-82.
22. *Brunner PM, Jonak C, Knobler R.*: Recent advances in understanding and managing cutaneous T-cell lymphomas. *F1000Res.* (2020) *9*.
23. *Laribi K, Alani M, Truong C, és mtsai.*: Evolving Strategies for the Treatment of T-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Recent Patents. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* (2018) *13*(3), 308-40.
24. *da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, és mtsai.*: The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sezary syndrome. *Nat Genet.* (2015) *47*(12), 1465-70.
25. *McGirt LY, Jia P, Baerenwald DA, és mtsai.*: Whole-genome sequencing reveals oncogenic mutations in mycosis fungoides. *Blood.* (2015) *126*(4), 508-19.
26. *Blumel E, Willerslev-Olsen A, Gluud M, és mtsai.*: Staphylococcal alpha-toxin tilts the balance between malignant and non-malignant CD4(+) T cells in cutaneous T-cell lymphoma. *Oncoimmunology.* (2019) *8*(11), 1641387.
27. *Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, és mtsai.*: Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* (2016) *127*(10), 1287-96.
28. *Tokura Y, Yagi H, Ohshima A, és mtsai.*: Cutaneous colonization with staphylococci influences the disease activity of Sezary syndrome: a potential role for bacterial superantigens. *Br J Dermatol.* (1995) *133*(1), 6-12.
29. *Fanok MH, Sun A, Fogli LK, és mtsai.*: Role of Dysregulated Cytokine Signaling and Bacterial Triggers in the Pathogenesis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* (2018) *138*(5), 1116-25.
30. *Lindahl LM, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, és mtsai.*: Antibiotics inhibit tumor and disease activity in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* (2019) *134*(13), 1072-83.
31. *Le M, Ghazawi FM, Netchiporouk E, és mtsai.*: The Novel Role of Antibiotic Treatment in the Management of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) Patients. *J Cutan Med Surg.* (2020) 1203475420926981.
32. *Ghazawi FM, Netchiporouk E, Rahme E, és mtsai.*: Distribution and Clustering of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) Cases in Canada During 1992 to 2010. *J Cutan Med Surg.* (2018) *22*(2), 154-65.
33. *Shupp DL, Winkelmann RK.*: Patch tests in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Contact Dermatitis.* (1985) *13*(3), 180-5.
34. *Tan RS, Butterworth CM, McLaughlin H, és mtsai.*: Mycosis fungoides—a disease of antigen persistence. *Br J Dermatol.* (1974) *91*(6), 607-16.
35. *Khamaysi Z, Weltfriend S, Khamaysi K, és mtsai.*: Contact hypersensitivity in patients with primary cutaneous lymphoproliferative disorders. *Int J Dermatol.* (2011) *50*(4), 423-7.
36. *Whittemore AS, Holly EA, Lee IM, és mtsai.*: Mycosis fungoides in relation to environmental exposures and immune response: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* (1989) *81*(20), 1560-7.
37. *Scala E, Abeni D, Palazzo P, és mtsai.*: Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sezary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* (2012) *157*(2), 159-67.
38. *Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, és mtsai.*: Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer.* (2013) *119*(4), 825-31.
39. *Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, és mtsai.*: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2006) *126*(10), 2194-201.
40. *Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, és mtsai.*:

- Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72(6), 992-1002.
41. Jackow CM, McHam JB, Friss A, és mtsai.: HLA-DR5 and DQB1*03 class II alleles are associated with cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* (1996) 107(3), 373-6.
 42. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA.: The cancer genome. *Nature.* (2009) 458(7239), 719-24.
 43. Yumeen S, Girardi M.: Insights Into the Molecular and Cellular Underpinnings of Cutaneous T Cell Lymphoma. *Yale J Biol Med.* (2020) 93(1), 111-21.
 44. Iyer A, Hennessey D, O'Keefe S, és mtsai.: Branched evolution and genomic intratumor heterogeneity in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood Adv.* (2020) 4(11), 2489-500.
 45. Wang L, Ni X, Covington KR, és mtsai.: Genomic profiling of Sezary syndrome identifies alterations of key T cell signaling and differentiation genes. *Nat Genet.* (2015) 47(12), 1426-34.
 46. Ungewickell A, Bhaduri A, Rios E, és mtsai.: Genomic analysis of mycosis fungoides and Sezary syndrome identifies recurrent alterations in TNFR2. *Nat Genet.* (2015) 47(9), 1056-60.
 47. Choi J, Goh G, Walradt T, és mtsai.: Genomic landscape of cutaneous T cell lymphoma. *Nat Genet.* (2015) 47(9), 1011-9.
 48. Sekulic A, Liang WS, Tembe W, és mtsai.: Personalized treatment of Sezary syndrome by targeting a novel CTLA4:CD28 fusion. *Mol Genet Genomic Med.* (2015) 3(2), 130-6.
 49. Warren S, Khetarpal M, Myskowski PL, és mtsai.: Unrelated immunodeficiency states may impact outcomes and immune checkpoint molecule expression in patients with mycosis fungoides: A clinicopathologic case-control study. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(3), 530-9.
 50. Bagot M.: New Targeted Treatments for Cutaneous T-cell Lymphomas. *Indian J Dermatol.* (2017) 62(2), 142-5.
 51. Bagot M, Moretta A, Sivori S, és mtsai.: CD4(+) cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood.* (2001) 97(5), 1388-91.
 52. Izykowska K. Methylation patterns of cutaneous T-cell lymphomas. *Exp Dermatol.* (2020)
 53. Yumeen S, Mirza FN, Lewis JM, és mtsai.: JAK inhibition synergistically potentiates BCL2, BET, HDAC, and proteasome inhibition in advanced CTCL. *Blood Adv.* (2020) 4(10), 2213-26.
 54. Bots M, Johnstone RW. Rational combinations using HDAC inhibitors. *Clin Cancer Res.* (2009) 15(12), 3970-7.
 55. Spiegel S, Miltien S, Grant S.: Endogenous modulators and pharmacological inhibitors of histone deacetylases in cancer therapy. *Oncogene.* (2012) 31(5), 537-51.
 56. Buchwald M, Kramer OH, Heinzel T.: HDACi--targets beyond chromatin. *Cancer Lett.* (2009) 280(2), 160-7.
 57. Yu X, Li H, Zhu M, és mtsai.: Involvement of p53 acetylation in growth suppression of Cutaneous T-cell lymphomas induced by HDAC inhibition. *J Invest Dermatol.* (2020)
 58. Soussi T, Beroud C.: Assessing TP53 status in human tumours to evaluate clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* (2001) 1(3), 233-40.
 59. Arrowsmith CH, Bountra C, Fish PV, és mtsai.: Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* (2012) 11(5), 384-400.
 60. Lawrie CH.: MicroRNAs and lymphomagenesis: a functional review. *Br J Haematol.* (2013) 160(5), 571-81.
 61. Gluud M, Fredholm S, Blumel E, és mtsai.: MicroRNA-93 Targets p21 and Promotes Proliferation in Mycosis Fungoides T Cells. *Dermatology.* (2020) 1-6.
 62. Seto AG, Beatty X, Lynch JM, mtsai.: Cobomarsen, an oligonucleotide inhibitor of miR-155, co-ordinately regulates multiple survival pathways to reduce cellular proliferation and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* (2018) 183(3), 428-44.
 63. Sibbesen NA, Kopp KL, Litvinov IV, és mtsai.: Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-Cell lymphoma. *Oncotarget.* (2015) 6(24), 20555-69.
 64. Gluud M, Willerslev-Olsen A, Gjerdrum LMR, és mtsai.: MicroRNAs in the Pathogenesis, Diagnosis, Prognosis and Targeted Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers (Basel).* (2020) 12(5).
 65. Ralfkiaer U, Lindahl LM, Litman T, és mtsai.: MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res.* (2014) 34(12), 7207-17.
 66. Roelens M, Delord M, Ram-Wolff C, és mtsai.: Circulating and skin-derived Sezary cells: clonal but with phenotypic plasticity. *Blood.* (2017) 130(12), 1468-71.
 67. Iyer A, Hennessey D, O'Keefe S, és mtsai.: Skin colonization by circulating neoplastic clones in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* (2019) 134(18), 1517-27.
 68. Buus TB, Willerslev-Olsen A, Fredholm S, és mtsai.: Single-cell heterogeneity in Sezary syndrome. *Blood Adv.* (2018) 2(16), 2115-26.
 69. Borcherdting N, Voigt AP, Liu V, és mtsai.: Single-Cell Profiling of Cutaneous T-Cell Lymphoma Reveals Underlying Heterogeneity Associated with Disease Progression. *Clin Cancer Res.* (2019) 25(10), 2996-3005.
 70. Showe LC, Fox FE, Williams D, és mtsai.: Depressed IL-12-mediated signal transduction in T cells from patients with Sezary syndrome is associated with the absence of IL-12 receptor beta 2 mRNA and highly reduced levels of STAT4. *J Immunol.* (1999) 163(7), 4073-9.
 71. Netchiporouk E, Litvinov IV, Moreau L, és mtsai.: Dereglulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle.* (2014) 13(21), 3331-5.
 72. Thumann P, Lufil M, Moc I, és mtsai.: Interaction of cutaneous lymphoma cells with reactive T cells and dendritic cells: implications for dendritic cell-based immunotherapy. *Br J Dermatol.* (2003) 149(6), 1128-42.
 73. Vaidya T, Badri T.: Mycosis Fungoides. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 27, (2020). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30137856/>
 74. Sufficool KE, Lockwood CM, Abel HJ, és mtsai.: T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 73(2), 228-36 e2.
 75. Gaydosik AM, Tabib T, Geskin LJ, és mtsai.: Single-Cell Lymphocyte Heterogeneity in Advanced Cutaneous T-cell Lymphoma Skin Tumors. *Clin Cancer Res.* (2019) 25(14), 4443-54.
 76. Gibson JF, Huang J, Liu KJ, és mtsai.: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Current practices in blood assessment and the utility of T-cell receptor (TCR)-Vbeta chain restriction. *J Am Acad Dermatol.* (2016) 74(5), 870-7.
 77. de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, és mtsai.: High-throughput sequencing of the T cell receptor beta gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med.* (2018) 10, 440 p.
 78. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, és mtsai.: TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med.* (2015) 7(308), 308ra158.
 79. Iqbal M, Reljic T, Ayala E, és mtsai.: Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Cutaneous T Cell Lymphoma: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2020) 26(1), 76-82.
 80. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, és mtsai.: NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* (2020) 18(5), 522-36.
 81. Valipour A, Jager M, Wu P, mtsai.: Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:CD008946.
 82. Dalal M, Mitchell S, McCloskey C, és mtsai.: The clinical and humanistic burden of cutaneous T-cell lymphomas and response to conventional and novel therapies: results of a systematic review. *Expert Rev Hematol.* (2020) 13(4), 405-19.
 83. Shea L, Mehta-Shah N.: Brentuximab Vedotin in the Treatment

- of Peripheral T Cell Lymphoma and Cutaneous T Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.*(2020) 15(1), 9-19.
84. *Olzscha H, Sheikh S, La Thangue NB.*: Deacetylation of chromatin and gene expression regulation: a new target for epigenetic therapy. *Crit Rev Oncog.* (2015) 20(1-2), 1-17.
 85. *Zhang Q, Wang S, Chen J, és mtsai.*: Histone Deacetylases (HDACs) Guided Novel Therapies for T-cell lymphomas. *Int J Med Sci.* (2019) 16(3), 424-42.
 86. *Lewis DJ, Rook AH.*: Mogamulizumab in the treatment of advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* (2020) 1-6.
 87. *Poligone B, Rubio-Gonzalez B, Querfeld C.*: Relief of intractable pruritus with romidepsin in patients with cutaneous T-cell lymphoma: A series of four cases. *Dermatol Ther.* (2019) 32(2), 12804.
 88. *Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, és mtsai.*: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2018) 19(9), 1192-204.
 89. *Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, és mtsai.*: IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* (2019) 20(8), 1160-70.
 90. *Schmidt EV, Chisamore MJ, Chaney MF, és mtsai.*: Assessment of Clinical Activity of PD-1 Checkpoint Inhibitor Combination Therapies Reported in Clinical Trials. *JAMA Netw Open.* (2020) 3(2), 1920833.
 91. *Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, és mtsai.*: Results of an open-label multicenter phase 2 trial of lenalidomide monotherapy in refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* (2014) 123(8), 1159-66.
 92. *Bagot M, Hasan B, Whittaker S, és mtsai.*: A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma - EORTC 21081 (NCT01098656): results and lessons learned for future trial designs. *Eur J Dermatol.* (2017) 27(3) 286-94.
 93. *Witten L, Slack FJ.*: miR-155 as a novel clinical target for hematological malignancies. *Carcinogenesis.* (2020) 41(1), 2-7.
 94. *Geskin LJ.*: Highlights in cutaneous T-cell lymphoma from the 60th American Society of Hematology Annual Meeting: A dermatologist's perspective. *Clin Adv Hematol Oncol.* (2019) 17 Suppl 3(2), 21-3.
 95. *Scarfo I, Frigault MJ, Maus MV.*: CAR-Based Approaches to Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* (2019) 9, 259 p.
 96. *Phyo ZH, Shanbhag S, Rozati S.*: Update on Biology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* (2020) 10, 765 p.
 97. *Bobrowicz M, Fassnacht C, Ignatova D, és mtsai.*: Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* (2020) 1-13.

Érkezett: 2020.08.10.

Közlésre elfogadva: 2020.08.28.

Primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés: Esetbemutatás a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika anyagából irodalmi áttekintéssel

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder: Case series at the Semmelweis University, Department of Dermatology, Venereology and Dermatooncology and review of the literature

KERNER TÜNDE ZSUZSANNA DR.¹, SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, CSOMOR JUDIT DR.²,
SZEPESI ÁGOTA DR.², MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹,
Semmelweis Egyetem, I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2018-ban frissített WHO-EORTC klasszifikációban a primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoma besorolását és nevét, a betegség indolens viselkedése, valamint tisztázatlan malignus potenciálja miatt primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedésre módosították. A szerzők öt primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedéssel diagnosztizált beteg esetét mutatják be, és ezeken keresztül szemléltetik a betegség változatos klinikai megjelenését, szövettani jellemzőit, és összefoglalják az irodalmi adatokat.

A szerzők kiemelik, hogy a betegség kevés eset kivételével szoliter elváltozásként jelentkezik, kifejezetten jó prognózisú, monoklonális T-sejt receptor génátrendeződés ellenére lokalizált marad és regressziós hajlamot mutat

Kulcsszavak:

**primer cutan CD4 + kis/középnagy
T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés
– lymphoproliferatív megbetegedés –
lymphoma – cutan T-sejtes lymphoma**

SUMMARY

In the updated 2018 WHO-EORTC classification, the name of the disease was changed to primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder instead of the former primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma, because of its indolent behaviour and uncertain malignant potential. The authors present five cases of primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder, through which they show the various clinical appearances, and the histological features of the disease, and review the literature.

The authors point out that the disease, except for a few cases, presented with a solitary lesion, has a particularly good prognosis, remains localized and shows a tendency to regress despite the monoclonal T-cell receptor gene rearrangement.

Key words:

**Primary cutaneous CD4+ small/medium
T-cell lymphoproliferative disorder –
lymphoproliferative disorder – lymphoma –
cutan T-cell lymphoma**

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

WHO – World Health Organization
EORTC – European Organisation of Research and Treatment of Cancer
PD1 - programmed cell death-1 protein
CXCL-13 – chemokine (C-X-C motif) ligand 13
BCL-6 – B-cell lymphoma-6 protein

PCSM-TCL - primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoma (primary cutaneous CD4 positive small/medium T cell lymphoma)
PCSM-TCLPD – primer cutan CD4 + kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés (primary cutaneous CD4 + small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)
PTCL-NOS – perifériás T-sejtes lymphoma, másként nem osztályozható (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified)
TFH – follicularis T-helper sejt
CL – cutan lymphoma

Levelező szerző: Kerner Tünde Zsuzsanna dr.
e-mail: kerner.tunde_zsuzsanna@med.semmelweis-univ.hu

A primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoma a 2005-ös WHO-EORTC klasszifikációban provizórikus entitásként szerepel (1). A 2018-ban megjelent, frissített WHO-EORTC klasszifikációban, a szövettani kritériumok változtatása nélkül a betegség indolens viselkedése, valamint tisztázatlan malignus potenciálja miatt, a betegség nevét primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedésre (PCSM-TLPD) módosították. Az új beosztásban továbbra is provizórikus entitásként szerepel, végleges besorolásához további megfigyelések szükségesek (2).

A típusos klinikai megnyilvánulás a fej-nyak illetve a törzs felső része, felső végtagok területén kialakuló erythemás, livid papula, plakk, csomó vagy tumor, de az esetek kisebb részében – ahogy bemutatott eseteinkkel is szeretnénk illusztrálni – ettől eltérő klinikai megjelenést is tapasztalhatunk.

A kórkép szövettanát kis- és közepnagy méretű, CD4 pozitív T-lymphocyták túlsúlyát mutató, vegyes sejtes infiltrátum jellemzi. A 15-40% közepnagy CD4+ populáció PD1+, BCL6+ fenotípusa miatt a folyamatot follicularis T-helper sejt eredetűnek tartják (2, 3)

A kórkép egyik legfőbb klinikai jellegzetessége az indolens lefolyás és a kiváló prognózis. Ez jellemezte az általunk vizsgált betegeket is. Ugyanakkor továbbra sem eldöntött kérdés, hogy várható-e és ha igen, mely esetekben a kórkép progressziója, malignizálódása.

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet regiszterében 2006-tól, 107, a WHO-EORTC definíciója szerint diagnosztizált PCSM-TCL/LPD eset szerepel, melyből 34-et a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika gondozott. Ezek közül kiválasztott 5 PCSM-TLPD-el diagnosztizált beteg esetének bemutatásával ismertetjük a kórképet.

A szövettani, immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatok formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintákon készültek, gyári antitestekkel, standard módszerekkel. CD3, CD4, CD8, CD20, PD1, CD30, Ki67 reakció és T-sejt receptor gamma gén átrendződés PCR vizsgálata minden mintából készült.

Eredmények, esetismertetések:

- eset:* A 67 éves nő, akinek az anamnéziséből hypertonia emelkedő ki, a nyakon 6 hete jelentkező, folyamatosan növekvő képlet miatt kereste fel ambulanciánkat. Az elváltozás szubjektív panaszt nem okozott. Vizsgálatakor a nyakon egy 15 mm-es, erythemás, tömött tapintatú plakkot észleltünk. (1. ábra) In toto excisiót végeztünk. A betegnél staging vizsgálatok a szövettani eredmény ismeretében nem történtek. Gondozása 8 hónapja tart, recidíva eddig nem jelentkezett.
- eset:* A 40 éves nőbeteg 3-4 hónapja észlelt egy, a bal lapocka mellett folyamatosan növekvő, időnként viszkető képletet. Vizsgálata során a fenti lokalizációban egy 18 mm-es, erythemás, tömött tapintatú plakkot észleltünk (2. ábra). A klinikai kép alapján cutan lymphoma (CL) és sarcoidosis merült fel. In toto eltávolítás történt. A szövettani eredményt követően elvégzett mellkas röntgen, has, kismedence és nyirokcsomó ultrahang vizsgálatok eltérést nem igazoltak. A perifériás vér flow cytometria negatív volt. 42 hónap utánkövetés során recidíva nem jelentkezett.
- eset:* A 27 éves férfi, akinek anamnézisében atopiás dermatitis, asthma bronchiale és gastrooesophagealis reflux



1. ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk a nyakon

szerepelt, a jobb csípő felett 3 hónapja megjelent bőrtünet miatt jelentkezett ambulanciánkon. Az elváltozás szubjektív panaszt nem okozott. A jobb csípő felett egy 13x25 mm-es, infiltrált, felső pólusán felszínesen erodált, erythemás plakkot észleltünk (3. ábra.) A klinikai kép alapján felmerülő CL miatt in toto excisio történt. A szövettani eredmény ismeretében nyirokcsomó ultrahang, valamint mellkas-, has-, kismedence CT készült, melyek során propagációra utaló eltérés nem volt. A perifériás vér flow cytometria vizsgálata során eltérés nem igazolódott. 39 hó utánkövetés alatt recidíva nem jelentkezett.

- eset:* A 64 éves férfi anamnézisében hypertonia szerepelt. A felső ajkának jobb oldalán 3 hét alatt kialakult, folyamatosan

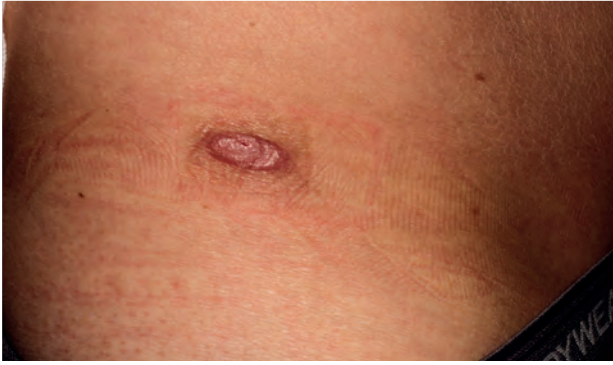


2. ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk a bal lapocka mellett

növekvő, szubjektív panaszt nem okozó, 18 mm-es, tömött tapintatú, erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő tumort észleltünk. (4. ábra) A felmerülő CL miatt, szövettani mintavétel történt. A biopszia után a képlet regrediált. 23 hónap követés mellett recidíva eddig nem alakult ki. Nyaki UH szekunder folyamatra utaló eltérést nem mutatott. Flow cytometria nem készült.

- eset:* A 62 éves férfibetegünknel a legelső laesio az orrgyökön alakult ki, majd 5 éven belül hétszer recidivált a betegség. Az elváltozások minden alkalommal más lokalizációban



3. ábra

Erythemás, a felső pólusán felszínesen erodált plakk a jobb csipő felett

jelentkeztek, a fejen, nyakon és a törzs felső részén. Szubjektív panaszt nem okoztak (5. a, b ábra.) Az első két képlet eltávolítása külső intézményben történt, ezt követően került sor gondozásba vételére Klinikánkon. Minden esetben in toto excisiót végeztünk. A szövettani vizsgálatok eredménye minden alkalommal alátámasztotta a PCSM-TCLPD diagnózisát. A betegnél több alkalommal történtek képalkotó vizsgálatok. A mellkas röntgen, nyirokcsomó, has, kismedence ultrahang, valamint mellkas-, has-, kismedence CT-k során szekunder folyamatra utaló eltérés egyszer sem igazolódott. Többször elvégzett perifériás vér flow cytometria vizsgálatok során érdemi eltérést nem írtak le. Az utolsó elváltozás eltávolítása óta eltelt 34 hónapban recidíva nem volt.

A bemutatott esetek szövettani, immunhisztokémiai jellemzői:

A makroszkópos eltérések ellenére a szövettani elvál-tozások az infiltrációs mintázattól eltekintve lényegileg azonosak voltak. Mindegyik esetünkben a sűrű dermális beszűrődés sejtösszetétele és immunfenotípusa is hetero-gén volt. A sejtek túlnyomó többsége CD3, CD4 pozitív lymphocytá-szerű kissejt volt, (6. 7. 8. ábra) melyek közé változó arányban, 15-30%-ban, egyesével elszórt és néhány sejtet klasztert formáló közepes, lymphocytánál nyitottabb chromatin szerkezetű CD3+, CD4+, PD1+, CD30- sejtek keveredtek (9. ábra). Változó arányban, akár 40%-ig, B-sejtek is alkotó elemei voltak a beszűrődésnek (10. ábra). Az infiltrátumban egyesével észlelt immunoblast nagysejtek, B-sejteknek bizonyultak. Komplet szekunder folliculusokat nem láttunk, de elsősorban a mélyben, az elváltozás és az ép szövetek határán kis B-sejt mezők előfordultak. Változó számú poliklonális plazmasejt, histiocytá, és gazdag vascularizáció állandó eleme a beszűrődésnek. Epidermotropizmust, kifeléyesedést, necrosist egyik esetünk sem mutatott. Az epidermis

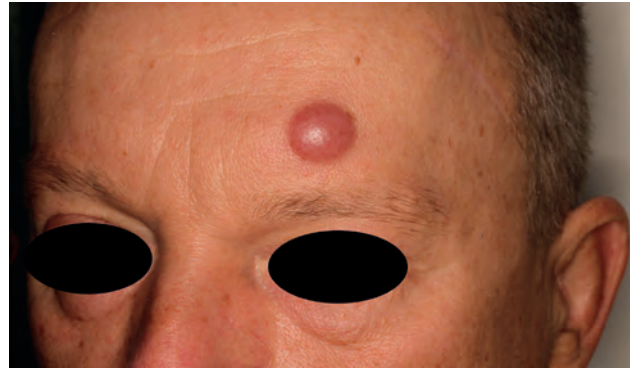


4. ábra

Erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő tumor a felső ajak jobb oldalán

és dermalis infiltrátum közötti grenz-zóna jól követhető volt, minimális folliculotropizmus előfordult.

3 féle infiltrációs mintázatot figyeltünk meg. *Diffúz*, a felszín felé szélesebb, vagy ennek variációjaként a mélyben noduláris szakadozó mintázatot. Ez a leggyakoribb, típusos megjelenés (1. beteg - 11. ábra). Megfigyelhetünk teljesen *noduláris* mintázatot



5. a ábra

Erythemás, félgömb-szerűen előemelkedő plakk a homlok bal oldalán (1. megjelenés Klinikánkon)



5. b ábra

Erythemás, tömött tapintatú plakk, a bal arcfélen (3. recidíva)

(2. beteg - 12. ábra). A teljes anyagot tekintve ritka megjelenési formának számít a dermis felső részére lokalizálódó, *kötégszerű* mintázatot mutató infiltrátum (5. beteg - 13. ábra).

Az 5 esetünk adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

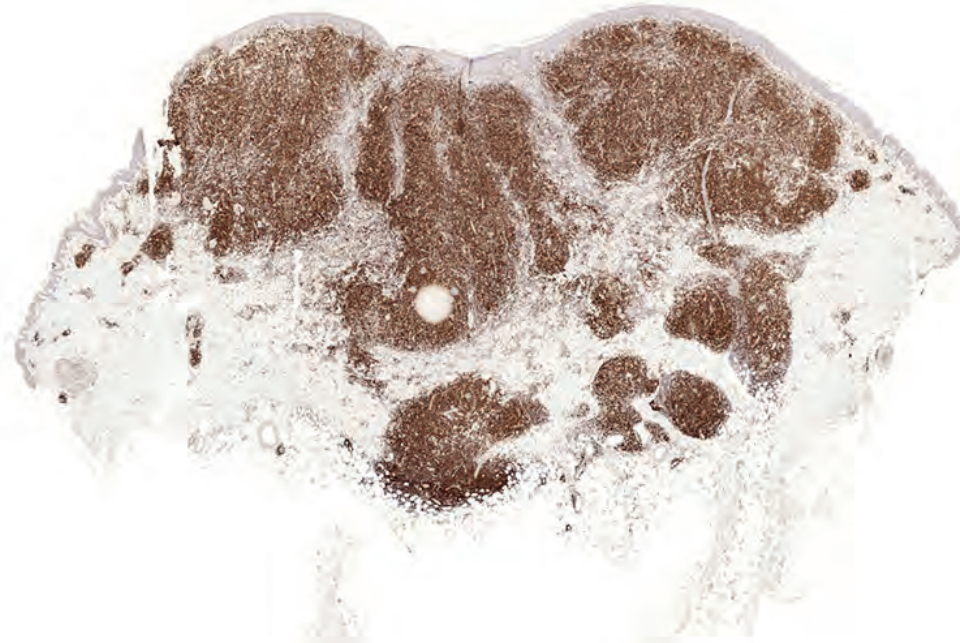
Megbeszélés

A PCSM-TCLPD a cutan lymphomák kb. 2 %-át teszi ki. ⁴ Gyakorisága valószínűleg magasabb, mert a betegek nem minden esetben kerülnek bőrgyógyászati ellátásba. Archív anyagokban pseudolymphoma, lymphoid hyperplasia diagnózissal, illetve krónikus gyulladásként is előfordulhatnak. A betegség általában az 50-70 éves korosztályt érinti, de bármely életkorban megjelenhet (5,6,7,8). Az irodalomban gyermekeket érintő esetekről is beszámolnak, a legfiatalabb beteg a diagnóziskor 6 hónapos volt (5,9,10).

Ahogy az általunk bemutatott 5 esetről is megfigyelhető volt, a betegség általában solitaer papula, plakk, nodus vagy tumor formájában jelentkezik, azonban nagyon ritkán multiplex laesio is kialakulhatnak. Az irodalmi adatok alapján a betegség leggyakrabban a fejni-yaki régióra lokalizálódik, erre példa az 1., 4. 5. esetünk

ESET	ÉLET- KOR (év)	LOKA- LIZÁCIÓ	LAESIO	KEZELÉS	EPIDERMO- TROPIZMUS	CD3+	CD4:CD8	PD1	TCR génátren- deződés
1.	67	nyak	solitaer	in toto excisio	nincs	+	1:10	+	+
2.	40	lapocka felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	3:01	+	-
3.	27	csípő felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	6:01	+	+
4.	64	ajak felett	solitaer	in toto excisio	nincs	+	6:01	+	+
5.	64	Recidiváló- homlok, nyak, arc, hát felső része	mindegyik esetben solitaer	in toto excisio mindegyik esetben	nincs	+	3:1-6:1	+	+

1. táblázat



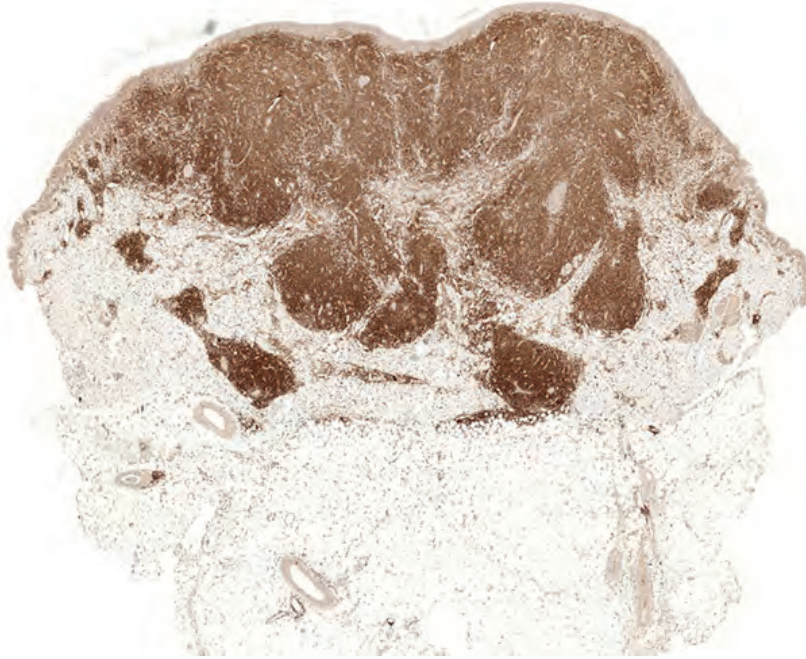
6. ábra

A denz, dermalis beszűrődésben a sejtek CD3 pozitív fenotípust mutatnak

megjelenése is. Ritkábban, mint 2. esetünkben, a törzs proximális része, vagy a felső végtagok érintettek. A törzs distális része és az alsó végtagok ritkán érintettek, erre a lokalizációra a 3. esetünk a példa. A laesiok jellemzően nem okoznak szubjektív panaszt (5,7,8,11).

A PCSM-TCLPD szövettanát sűrű, diffúz vagy nodularis infiltrátum jellemzi (12., 13., 14. ábra), mely elsősorban a dermist érinti, de a subcutan zsírszövetbe is terjedhet. Epidermotropizmus nincs, vagy csak fokálisan

jelentkezik. Ez a megjelenés a bemutatott eseteink mindegyikénél megfigyelhető volt. Az infiltrátumot főként CD4 pozitív kis/középnagy méretű polimorf megjelenésű T-sejtek, kisebb hányadban (<30%) nagy sejtek alkotják, B-sejtek, histiocyták, plazmasejtek és eosinophilek szintén megtalálhatók (8. 9. ábra). A diagnózis felállításához a klinikum, jellegzetes vegyes sejtösszetétel magas B-sejt aránnyal, és a minimum 1-15% PD1+, CD3+, CD4+, CD8-, CD30- phenotípusú közepnagy sejtekből álló klaszterek



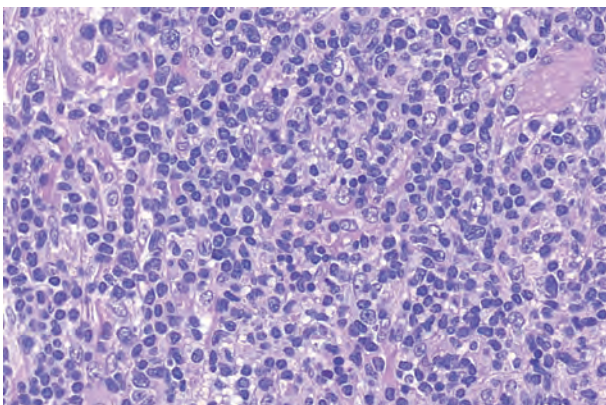
7. ábra

A denz, dermalis beszűrődésben a sejtek CD4 pozitív fenotípust mutatnak

észlelése szükséges (6. 7. ábra) (5,7,8,11,12,13). Molekuláris genetikai vizsgálatok során a legtöbb esetben klonális TCR génátrendeződés megfigyelhető, azonban a diagnózis ennek elvégzése nélkül is felállítható, és a poliklonalitás nem zárja ki a diagnózist (5,6,7,8,12,13).

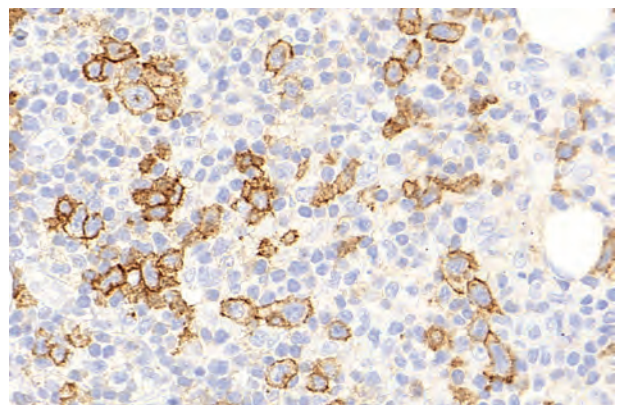
A hasonló klinikai vagy szövettani megjelenés miatt differenciáldiagnosztikai szempontból számos kórkép felmerülhet. A klinikai kép alapján szóba jövő entitások nem különíthetők el biztonsággal, mivel a legtöbb esetben aszimptomatikus solitaer laesiók (papula, plakk, nodus, tumor) képében jelentkeznek. Differenciáldiagnosztikai szempontból kiemelő:

- a T-sejtes reaktív lymphoid hyperplasia (régien néven pseudolymphoma), mely általában felszínebb, perivascularis túlsúlyt mutat, a CD4/CD8 arány kiegyenlített, poliklonális, és nem tartalmaz PD1 pozitív klasztereket,



8. ábra

A vegyes infiltrátumot lymphocyták, középnagy sejtek, histiocyták, plazmasejtek, immunoblastok keveréke alkotja.



9. ábra

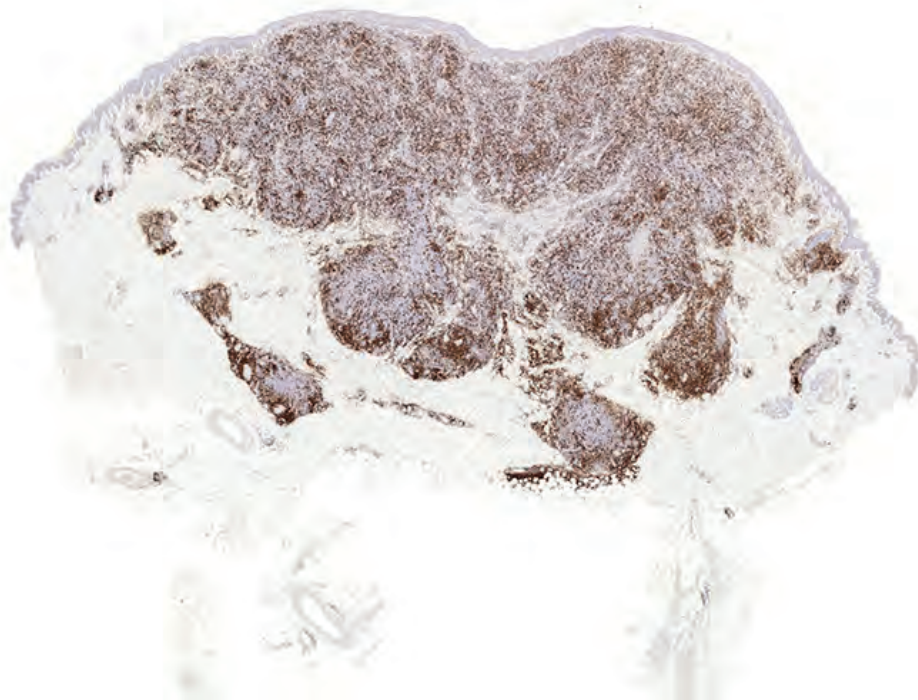
PD1+ sejtek aránya változó, általában 30 % alatti.

- a perifériás T-sejtes lymphoma - NOS, mely monomorfabb, kevesebb B-sejtet tartalmaz, magasabb a proliferációs rátája, kifehélyesedhet, epidermotropizmust mutathat és necrotisálhat, és a nagysejt arány általában 30% feletti,

- a primer cutan marginalis zóna lymphoma B-sejt eredetű folyamat, de a PCSM-TCLPD-hez hasonlóan heterogén sejtösszetételű, és T-sejt komponense akár 50% is lehet. A 4. eset példázza ezt a variációt.

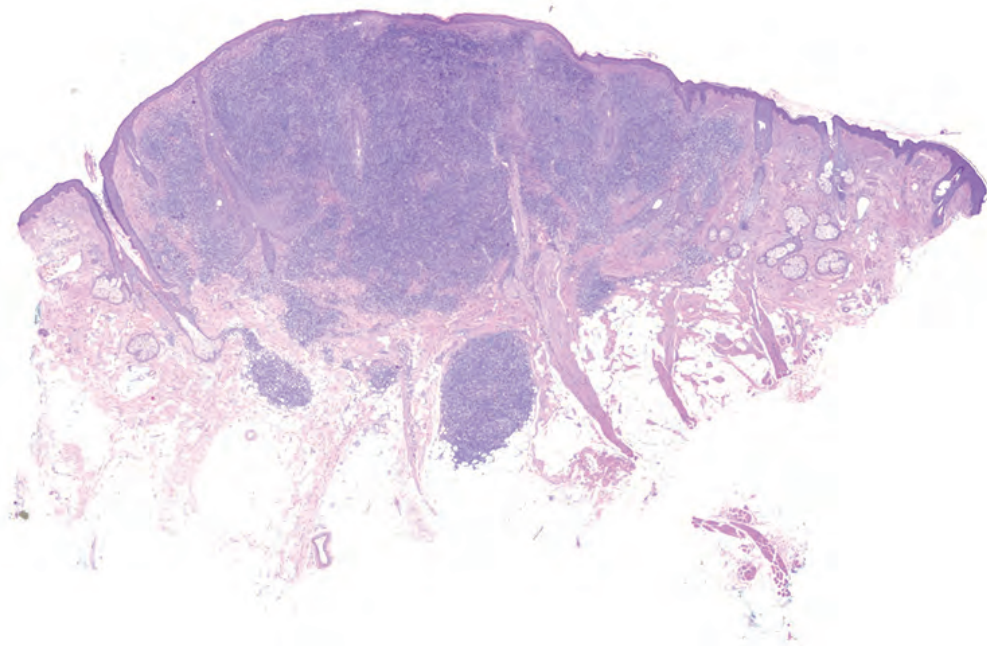
- a rendkívül ritka primer cutan follicularis helper T-sejt lymphoma CD4, PD1 pozitivitása mellett konzekvens CD10 expressziót is mutat (11,12).

Vannak szövettani hasonlóságot mutató, de jelentősen eltérő tünetekkel járó kórképek (pl. angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma) (12). A 2. táblázatban hasonlítjuk össze a klinikai hasonlóságot mutató entitások szövettani jellegzetességeit.¹²



10. ábra

A mindig jelen lévő CD20 pozitív komponens az infiltrátum felső részében egyesével elszórtan, a demarkációs zónában göccosan rendeződik.

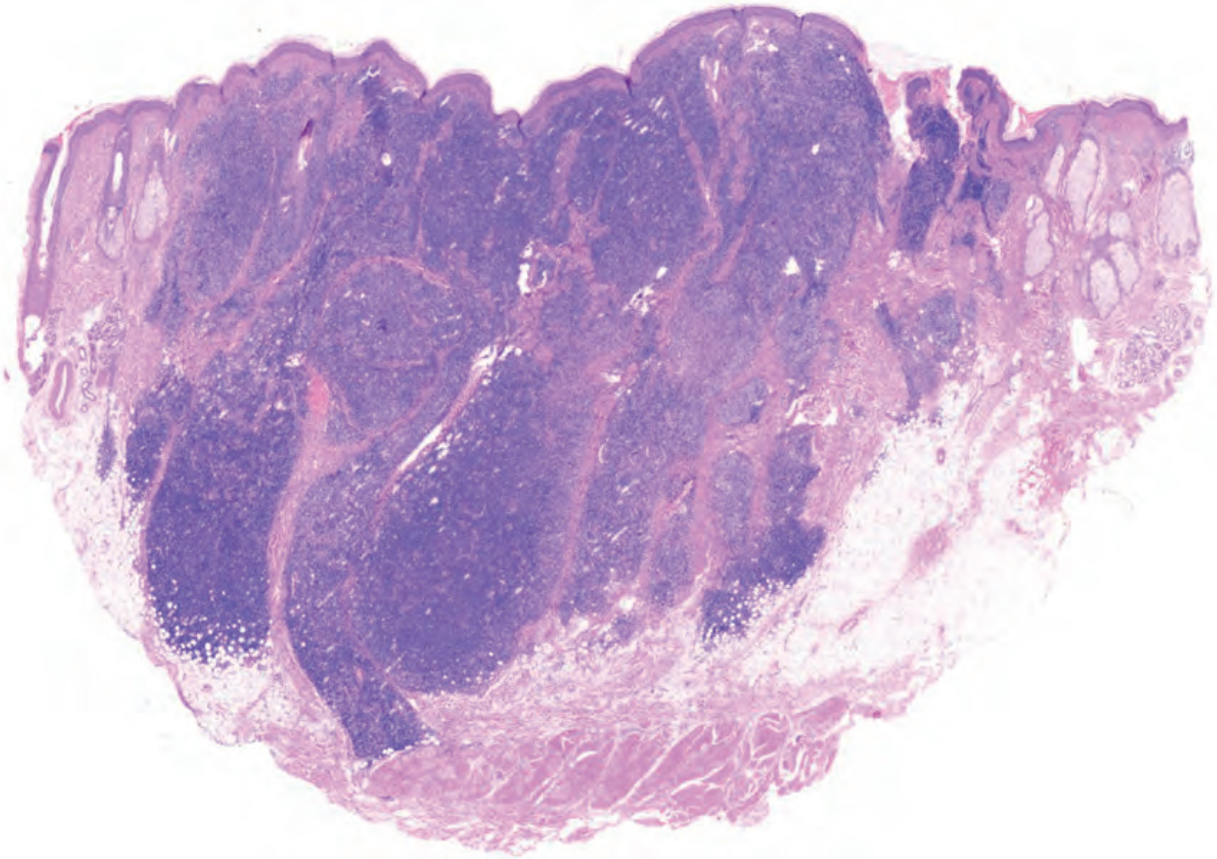


11. ábra

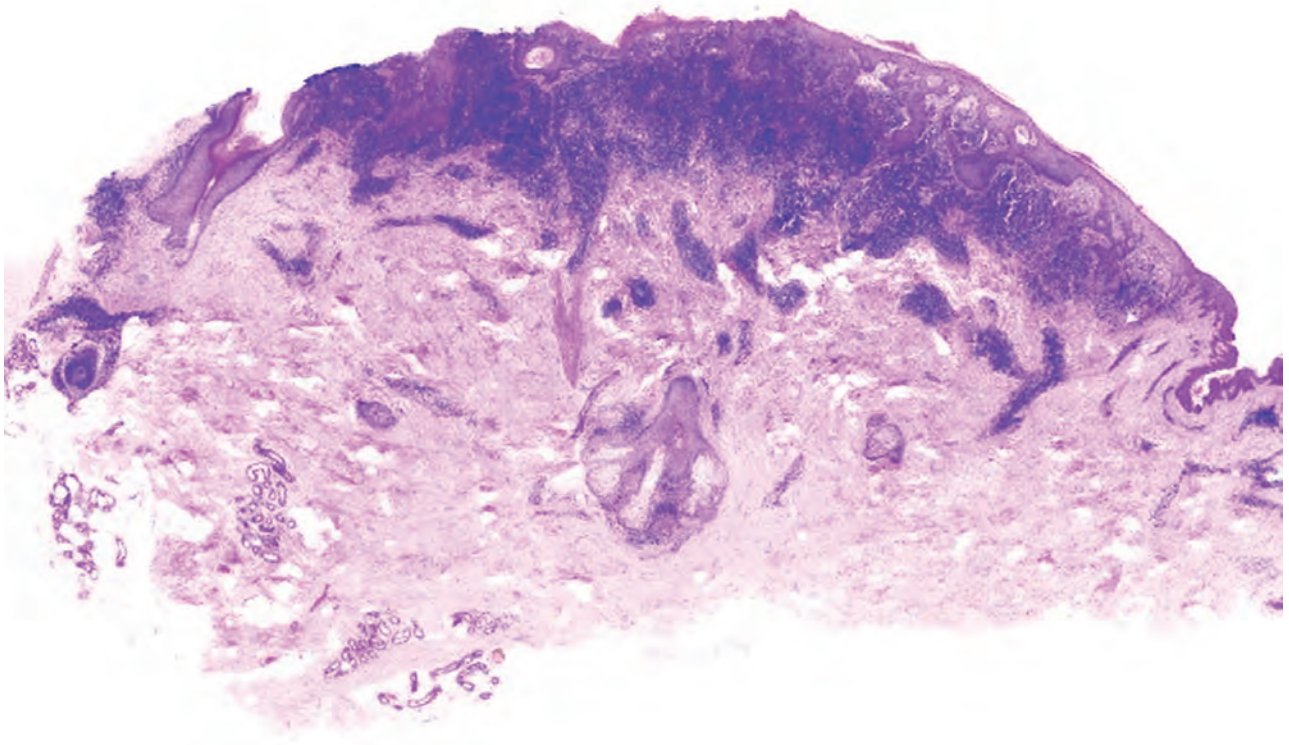
Típusos infiltrációs mintázat (leggyakoribb megjelenés). Az epidermistől grenz zóna választja el, a dermis felső részében diffúz, mélyre terjedve nodulárisává válik.

A pontos diagnózis meghatározása elengedhetetlen a prognózis és az optimális terápia meghatározásához. *Rodriguez-Pinilla és mtsa-i* 2009-ben publikálták először, hogy PCSM-TCLPD-ben az atípusos CD4 + T-sejtek, az angioimmunoblastos T-sejtes lymphomához és a primer cutan follicularis helper T-sejt sejtjes lymphomához hasonlóan PD-1, CXCL-13 és BCL-6

markereket expresszálnak, mely alapján a kórkép TFH sejt eredete merült fel. A TFH sejtek a B-sejt proliferációért és differenciációért felelősek, ami magyarázhatja a nagyszámú B-sejt jelenlétét az infiltrátumban.³ Nem a PCSM-TCLPD az egyetlen olyan entitás, amely a TFH marker valamelyikét expresszálja, kisebb-nagyobb esetszámban MF, PTCL-NOS, Sézáry-szindróma esetén is



12. ábra
Infiltrációs mintázat variáns - Tisztán noduláris mintázat.



13. ábra
Infiltrációs mintázat variáns - A dermis felső harmadára lokalizálódó, köteges megjelenés (ritka)

	PCSM-TCLPD	CLH	MF	PTCL-NOS CD4+	PCFCL	PCMZL
infiltrátum	dermális, mélyre terjedő	felső/középső dermis	felső dermis	középső-mély dermis	dermis	dermis
infiltrátum mintázata	diffúz	noduláris, diffúz	szalagszerű	diffúz /noduláris	follicularis/noduláris/d iffúz	follicularis/noduláris/d iffúz
infiltrátum jellege	heterogén sejtösszetétel kis/középnagy sejtek	Ly túlsúly, kis sejt túlsúly	monomorf stádiumfüggő sejtnagyság	monomorf, középnagy sejt	denz sok nagy sejt	denz heterogén kis/középnagy sejtek
epidermotropizmus		-	+	lehet	-	-
tumorsejt	pleomorph kis/közepes T-Ly		kis/közepes atipusos Ly cerebriform maggal	közepes/nagy T-Ly	közepes/nagy centrocyták, -blastok	MZ sejtek, monocytoid B-Ly, +/- CB, IB,
CD3*	+	T sejt túlsúly, vegyes	+	+/- vesztheti	-	-
CD4*	+		főleg + ritkán +	+	-	-
CD8*	-			-	-	-
CD5, CD7 *	általában +		7-t veszthet	vesztheti	-	-
CD30*	-		a sejtek néhány %	lehet + <70%	egy-egy sejt lehet	egy-egy sejt lehet
CD10*	-		-	-	+	-
PD-1*	+		-	-	-	-
CXCL13*	+		-	-	-	-
ICOS*	+		-	-	-	-
CXCR5*	-		-	-	-	-
BCL-6*	+		-	-	+	-
CD20*	-		-	-	+	+
NFATc1*	mag, citoplazma	citoplazma				
BCL-2*					-/+	-
EBV					-	-
TCR - génátrendeződés	általában +	általában -	+	+	-	-
Immunoglobulin génátrendeződés						
egyéb sejtek	B-Ly (10-60%), PC, HC, Eo, IB	PC, HC, Eo	kevés B Ly	HI, Eo, Gr.	T-Ly, foll. DC	T-Ly, PC, HC

Rövidítések: CLH: cutan lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma), MF: mycosis fungoides, PTCL-NOS: primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma – másképp nem osztályozott, PCFCL: primer cutan folliculus centrum sejt lymphoma, PCMZL: primer cutan marginális zóna lymphoma, Ly: lymphocytoma, PC: plazmasejt, HC: histiocytoma, Eo: eosinophil, Gr: granulocytoma, IB: immunoblast, CB: centroblast, DC: dendriticus sejtek

*-al jelölt markerek a tumorsejtekre vonatkoznak

2. táblázat

PCSM-TCLPD differenciál diagnosztikai elkülönítésében felmerülő kórkepek szövettani és immunhisztokémiai jellemzői.

leírtak PD1 expressziót, azonban THF fenotípushoz 3-4 THF marker coexpressziója szükséges, melyet ezek az entitások nem mutatnak.^{3, 14-16} Egyes szerzők a CXCR5 negativitás, és a TFH eredetű tumorokra jellemző germinális centrum B-sejtek és follicularis dendritikus sejtek hiánya miatt a PCSM-TCLPD TFH sejt eredetét is megkérdőjelezzik (13).

A kórkép etiológiája ismeretlen. Leírtak szívtranszplantáción átesett betegnél standard immunszuppresszív terápia (cyclosporin, prednisonon, azathioprin) mellett jelentkező PCSM-TCLPD-t. (17). Közöltek további gyógyszer indukálta eseteket is, rheumatoid arthritis miatt gondozott betegnél methotrexat-etanercept terápiát követően (18), metastaticus melanomás betegeknek vemurafenib, valamint interleukin-2 terápiát követően (19). Saját betegeink között immunszupprimált nem volt, gyógyszerprovokáció nem merült fel.

A betegségre vonatkozó terápiás protokoll nincs. A leggyakoribb kezelés a klinikai gyanú esetén a sebészi excízió. Ha első lépésben szövettani mintavétel történik, elfogadható a szoros követés, tekintettel a biopszia utáni spontán remisszió irodalomban is ismert (20,21,22), és saját eseteink között is tapasztalt (ld. 4. eset) lehetőségére. A spontán gyógyulás 1-3 hónapon belül várható. Ennyi időn túl perzisztáló tumor esetén javasolt a folyamat excíziója vagy irradiációja.

Hatékony, jól tolerálható kezelés a felületi radioterápia. Irodalmi adatok és saját tapasztalat is az alacsony dózisz (4-20 Gy) irradiáció eredményességét mutatják (23,24).

Emellett lokális, intralaesionalis vagy orális szteroid (7,8,25,26), doxycyclin (27), amoxicillin (28), valamint a bexarotene (29) is szerepelnek a terápiás lehetőségek között. Ahogy az általunk követett betegek is jól példázzák, a kórkép prognózisa jó. Hosszabb utánkötésről beszámoló vizsgálatok is a megbetegedés indolens viselkedését támasztják alá. A lymphoma-specifikus halálozás ritka (7,30,31).

Recidíva az esetek kis részében előfordulhat, akár ugyanazon, akár eltérő klinikai lokalizációban. A recidíva ténye a prognózist nem befolyásolja (7,30,31). A betegség az 5. esetünknel 5 éven belül hét alkalommal is recidivált, szisztémás propagációt viszont nem észleltünk.

Néhány tanulmány beszámol progresszív, extracutan érintettséggel járó esetekről. A közölt esetek lefolyása annyira eltér az átlagostól, hogy több szerző is felveti a diagnosztikus tévedés lehetőségét. Gyorsan növekvő, tömeges tumor kialakulása esetén, magas proliferációs index, aberráns T-sejt marker-vesztés, csökkent CD7 expresszió, illetve a tumort infiltráló CD8+ lymphocyták, eosinophilek, plasmasejtek alacsony aránya utalhat a kedvezőtlen lefolyás (26,30,32). Ennek gyanúja esetén javasolt magasabb rizikójú lymphomáknál szokásos stádiummeghatározó vizsgálatok (CT, PET-CT, áramlási cytometria) elvégzése.

A recidíva, szisztematizáció – ha mégoly alacsony is – lehetősége miatt fontosnak tartjuk a betegek utánkötését. Megfelelő evidenciákra támaszkodó irányelvek nincsenek. Bemutatott eseteink között a leghosszabb utánkötési idő 42 hónap volt. Az esetleírások alapján a kiújulás, esetleges propagáció általában 2 éven belül jelentkezik (26,30). Ezek alapján a betegeket 3 évig rendeljük vissza kontrollvizsgálatra.

Eseteink bemutatásával felhívjuk a figyelmet egy ritka, valószínűleg aluldiagnosztizált lymphoproliferatív megbetegedésre, melynek ismerete hozzásegít az optimális kezelés megválasztásához, a beteg megfelelő tájékoztatásához és a folyamat követése során az esetleges magas rizikójú esetek időben történő felismeréséhez.

IRODALOM

1. *Burg G, Kempf W, Cozzio A és mtsai.*: WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol.* (2005) *32(10)*, 647-674.
2. *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.
3. *Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralto JL, és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol.* (2009) *33(1)*, 81-90.
4. *Willemze R, Jaffe ES, Burg G és mtsai.*: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* (2005) *105(10)*, 3768-3785.
5. *Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl , és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol.* (2009) *31(4)*, 317-322.
6. *Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, és mtsai.*: Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* (2016) *43(12)*, 1121-1130.
7. *James E, Sokhn JG, Gibson JF és mtsai.*: CD4 + primary cutaneous small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a retrospective case series and review of literature. *Leuk Lymphoma.* (2015) *56(4)* 951-957.
8. *Baum CL, Link BK, Neppalli VT és mtsai.*: Reappraisal of the provisional entity primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma: a series of 10 adult and pediatric patients and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (2011) *65(4)*, 739-748.
9. *Li D, Guo B, Li D és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small-to-medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a rare case report of infant. *J Clin Pathol.* (2015) *68(10)*, 855-858.
10. *Volks N, Oschlies I, Cario G, és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small to medium-size pleomorphic T-cell lymphoma in a 12-year-old girl. *Pediatr Dermatol.* (2013) *30(5)* 595-599.
11. *Gru AA, Wick MR, Eid M.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg.* (2018) *37(1)*, 39-48.
12. *Salah E.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Where do we stand? A systematic review. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2019) *17(2)*, 123-136.
13. *Krenács D, Bakos A, Török L és mtsai.*: Neoplastic Cells of Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-sized Pleomorphic T-cell Lymphoma Lack the Expression of Follicular T-helper Cell Defining Chemokine Receptor CXCR5. *Acta Derm Venereol.* (2016) *96(6)*, 850-852.
14. *Wada DA, Wilcox RA, Harrington SM és mtsai.*: Programmed death 1 is expressed in cutaneous infiltrates of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Am J Hematol.* (2011) *86(3)*, 325-327.
15. *Cetinozman F, Jansen PM, Willemze R.*: Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* (2012) *36(1)*, 109-116.
16. *Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M és mtsai.*: Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral

- T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol.* (2010) *133*(2), 281-290.
17. *Shakerian B, Razavi N, Mandegar MH.*: Primary Cutaneous CD4-Positive Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma Following Heart Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* (2017) *8*(3), 168-169.
 18. *Ma H, Qiu S, Lu R és mtsai.*: Methotrexate and etanercept-induced primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *An Bras Dermatol.* (2016) *91*(3), 368-371.
 19. *Davick JJ, Gaughan E, Barry M és mtsai.*: Primary Cutaneous Small/Medium CD4+ T-CELL Lymphoproliferative Disorder Occurring in a Patient With Metastatic Melanoma. *Am J Dermatopathol.* (2018) *40*(1), 60-63.
 20. *Gonzalez Fernandez D, Valdes Pineda F, Gomez Diez S és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized T-Cell Lymphoma With Spontaneous Regression After Biopsy. *Actas Dermosifiliogr.* (2015) *106*(9), 767-768.
 21. *Beltzung F, Ortonne N, Pelletier L és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion: A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol.* (2020) *Jul 44*(7), 862-872.
 22. *Ayala D, Ramón MD, Cabezas M és mtsai.*: Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium-Sized Pleomorphic T-Cell Lymphoma With Expression of Follicular T-Helper Cell Markers and Spontaneous Remission. *Actas Dermosifiliogr.* (2016) *107*(4), 357-359.
 23. *Kim EJ, Aria AB, Wilmas K és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder in a pediatric patient successfully treated with low-dose radiation. *Pediatr Dermatol.* (2019) *36*(1), 23-e26.
 24. *Topal IO, Goncu EK, Ozekinci S és mtsai.*: Primäres kutanes CD4(+) klein- bis mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom des Gesichts: erfolgreiche Behandlung mit Strahlentherapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2016) *14*(5), 522-525.
 25. *Grogg KL, Jung S, Erickson LA és mtsai.*: Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a clonal T-cell lymphoproliferative disorder with indolent behavior. *Mod Pathol.* (2008) *21*(6), 708-715.
 26. *Garcia-Herrera A, Colomo L, Camos M és mtsai.*: Primary cutaneous small/medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol.* (2008) *26*(20), 3364-3371.
 27. *Toberer F, Hartschuh W, Hadaschik E.*: Primary cutaneous CD4+ small- to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: temporary remission by oral doxycycline. *JAMA Dermatol.* (2013) *149*(8), 956-959.
 28. *Celebi Cherukuri N, Roth CG, Aggarwal N és mtsai.*: Cutaneous Small/Medium CD4+ Pleomorphic T-Cell Lymphoma-Like Nodule in a Patient With Erythema Chronicum Migrans. *Am J Dermatopathol.* (2016) *38*(6), 448-452.
 29. *Boussault P, Tucker ML, Weschler J és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol.* (2009) *160*(5), 1126-1128.
 30. *Yasuda M, Igarashi N, Nagai Y és mtsai.*: Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma with aggressive clinical course. *Australas J Dermatol.* (2014) *55*(4), 304-306.
 31. *Virmani P, Jawed S, Myskowski PL és mtsai.*: Long-term follow-up and management of small and medium-sized CD4(+) T cell lymphoma and CD8(+) lymphoid proliferations of acral sites: a multicenter experience. *Int J Dermatol.* (2016) *55*(11), 1248-1254.
 32. *Keeling BH, Gavino ACP, Admirand J és mtsai.*: Primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoproliferative disorder: Report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* (2017) *44*(11), 944-947.

Érkezett: 2020.08.11.

Közlésre elfogadva: 2020.08.28.

Újszülöttkori myeloid sarcoma

Newborn myeloid sarcoma

NOLL JUDIT DR.¹, ASBÓTH DOROTTYA DR.¹, CSOMOR JUDIT DR.², CSÓKA MÓNIKA DR.³, KOVÁCS GÁBOR DR.³, KRIVÁN GERGELY DR.⁴, KÁLLAY KRISZTIÁN DR.⁴

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Gyermekbőrgyógyászat, Budapest¹, Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest², Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, 1.B. Onkológia, Budapest³, Dél-Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet - Szent László telephely, Gyermekhematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A myeloid sarcoma a WHO 2016-os verziója szerint az akut myeloid leukaemia önálló alcsoportja, melyet a myeloid precursor sejtek extramedullaris tumorszerű proliferációja jellemez. Myeloid sarcoma csontvelő megbetegedés nélkül, myeloid neoplaszával asszociáltan és akut myeloid leukaemia relapsusaként is előfordulhat. Cikkünkben a 3 hetes újszülött AML BMF98 kemoterápiával és allogén őssejttranszplantációval sikeresen kezelt, bőrtünetekkel kezdődő myeloid sarcoma esetéről számolunk be, továbbá összefoglaljuk a legfontosabb aktuális ismereteket.

Kulcsszavak:

myeloid sarcoma – akut myeloid leukaemia – leukaemia cutis – chloroma

SUMMARY

Myeloid sarcoma according to the WHO 2016 version is an independent subgroup of acute myeloid leukemia, characterized by extramedullary tumor-like proliferation of myeloid precursor cells. Myeloid sarcoma can occur without bone marrow disease, associated with myeloid neoplasias or as a relapse of acute myeloid leukemia, too. In this article we describe the case of a 3 week-old newborn, whose myeloid sarcoma presented with skin symptoms and was successfully treated with AML BMF98 chemotherapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Hereby we also summarize the most important current knowledges of the disease.

Key words:

myeloid sarcoma – acute myeloid leukemia – leukemia cutis – chloroma

A myeloid sarcoma (MS) myeloid eredetű éretlen sejtekből felépülő extramedullaris, a csontvelőt kivéve, bármely szervben előforduló, soliter, vagy multiplex, makroszkópos daganatot formáló, akut myeloid leukaemia (AML) ekvivalens betegség. Megjelenhet *de novo* (csontvelő megbetegedés nélkül, vagy megelőzve azt) AML-hez (leggyakrabban) és krónikus myeloproliferatív neoplasiahoz vagy myelodysplasiaszindrómához társulva vagy akut myeloid leukaemia relapsusaként is. (2) Felnőttkori akut myeloid leukaemia esetek 2-8%-ában alakul ki myeloid sarcoma, 15-35%-ban a leukaemiával egyidejűleg, 25%-ban azt megelőzően, a fennmaradó kb. 50%-ban pedig az akut leukaemia diagnosztizálását követően. (6) Elsősorban idősebb férfiakon fordul elő, az átlagéletkor 56 év. Myeloid sarcoma megjelenése csecsemő és kisgyermekkorban akut myeloid leukaemiákban a felnőttekkel összevetve magasabb, közlésekben eléri,

illetve meghaladja a 10%-ot. (3) Tünetei a lokalizációtól és a csontvelő betegség jelenlététől függően rendkívül változatosak.

Esetismertetés

Kórtörténet

A lánygyermek I/I zavartalan terhességből, terminusra, per vias naturales született 3280 gramm súllyal. Anyai B csoportú *Streptococcus* pozitivitás, emelkedett CRP miatt iv. antibiotikum kezelésben részesült. Cardiorespiratoricus adaptációja eseménytelen volt. 3 hetes korában az orcákon crusta lacteanak véleményezett tünetek jelentkeztek. 2 hét elteltével progrediáló bőrtünetek, láz, felsőlégúti hurut, pyuria, táplálási nehezítettség miatt került felvételre a területileg illetékes gyermekgyógyászati osztályra, ahol iv. antibiotikum terápiát indítottak.

Fizikális vizsgálat

Felvételkor arcán, nyakán, a mellkas felső részén és a végtagok distalis területein ujjbegynyi rosetta alakban hólyagokat, középen pörkös területet tartalmazó erythemás plakkok voltak megfigyelhetők (1-2. ábra). Általános állapota rohamosan romlott, tachypnoés, tachycard

lett, CRP értékei folyamatosan 2-300 mg/l-ig emelkedtek, átmenetileg intenzív osztályos ellátást is igényelt, anaemia miatt transzfúzióra szorult.

Vizsgálati eredmények

A bőrtünet alapján elsőként immunbullosis, histiocytosis merült fel, ezért osztályos felvétele másnapján punch biopsziás mintavétel történt. A szövettani vizsgálat MPO, CD68 és lysosym pozitív, blastos morfológiájú, részleges érést mutató myeloid sejtproliferációt – myeloid sarcomát – diagnosztizált (3,4,5,6 ábra). Az infiltrátum sejtjei CD34, CD117, CD1a, T- és B-sejt markerekkel negatív fenotípusúak voltak.



1. ábra

Erythemás udvarral övezett 1cm-es plakk a csuklón

A szövettani eredmény ismeretében komplett haematológiai kivizsgálás indult. A képkalkotó staging vizsgálatok - mellkas, has CT axillaris nyirokcsomó-érintettségét igazoltak. A nyirokcsomó szövettani vizsgálata a nyirokcsomó alapszerkezetét elmosó, elsősorban az interfollicularis régióra lokalizálódó, a bőr infiltrátummal megegyező fenotípusú myeloid tumort talált. Egyidejű csontvelő biopszia blast szaporulat nélküli (<5%) myeloproliferatív és dysplasias vonásokat mutató kóros vérképzést észlelt, perifériás monocytosis és éretlen sejtek nélkül. A csontvelőből végzett cytogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatai (FLT3-ITD-Fms-like tirozin kináz 3 internalis tandem duplikáció, NPM1-nukleofoszin 1, CEBPA) negatívak voltak. Halmozódó epilepsziás görcsrohamai felvetették központi idegrendszeri érintettség lehetőségét is, bár a lumbalis liquor és koponya CT vizsgálata negatív volt.

Terápia

Kezelése az első bőrtünetek megjelenése után 4 héttel, 7 hetes életkorban intrathecalis kemoterápiával kiegészített AML BFM 98 kemoterápiával indult. Kemoterápia alatt *Pseudomonas* és multirezisztens koaguláz negatív *Staphylococcus* sepsis miatt hónapokig rifampicin kezelést kapott. Bőrtünetei a kezelés megkezdését követően prompt eltűntek. Az első négy blokk után, komplett haematológiai remisszióban, busulphan-fludarabin kondicionálás után 6.5 hónapos életkorban, MUD (mismatch:10/10) perifériás vér haemopoeticus őssejtátültetésen esett át gyors megtapadással. Súlyos korai szövődménye nem volt. Négy és fél éve 100% kimerizmussal komplett remisszióban van, testileg, szellemileg jól fejlődik, GVHD-ra utaló tünetei nincsenek.

Megbeszélés

A myeloid sarcomát elsőként 1812-ben Allan Burns, skót sebész írta le az orbitában. 1853-ban nevezték el chloromanak (ógörög χλωρός – zöldellő) a tumorsejtek citoplazmájában levő myeloperoxidáz okozta zöldes



2. ábra

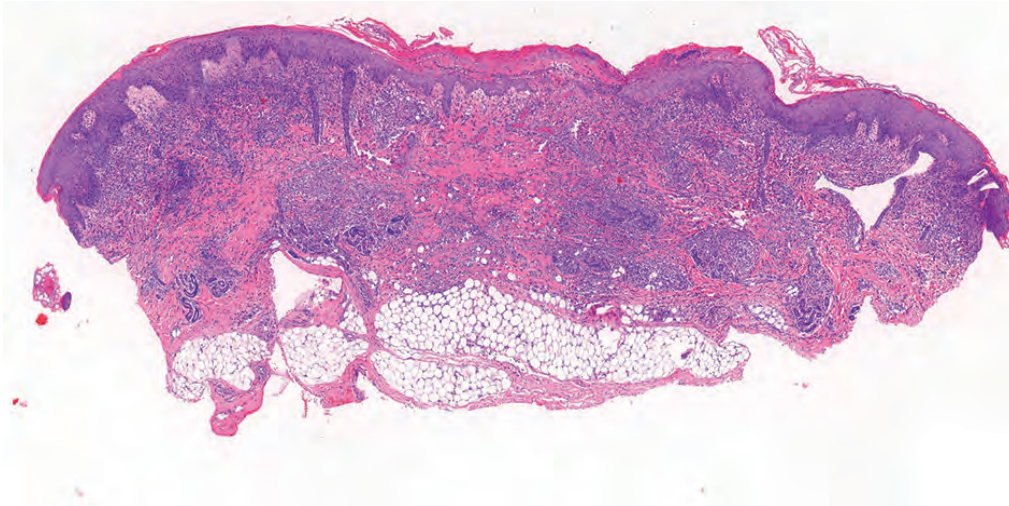
Középen erodált ujjbegynyi erythemás plakkok az arcon színárnyalata miatt. 1902-ben Dock és Warthin fedezték fel a chloroma és az akut leukaemia közötti kapcsolatot. 1967-ben Rappaport chloroma helyett a granulocytar sarcoma elnevezést javasolta, mivel a daganatok egyharmada nem zöld, hanem sűrke, fehér vagy barna színű (1).

A myeloid sarcoma myeloid eredetű éretlen sejtekből felépülő extramedullaris, a csontvelőt kivéve, bármely szervben előforduló, soliter, vagy multiplex, makroszkópos daganatot formáló, AML ekvivalens tumor. Megjelenhet de novo (csontvelőmegbetegedés nélkül, vagy megelőzve azt) AML-hez - leggyakrabban, és krónikus myeloproliferatív neoplasiához vagy myelodysplasiás szindrómához társulva, illetve akut myeloid leukaemia relapsusaként is (4). Az extramedullaris szervek leukaemiás infiltrációjától a destruktív, tumoros masszát képező, soliter vagy multiplex lokális megjelenés, az extramedullaris vérképzéstől pedig az érés gátlás és az egyvonalas megjelenés különbözteti meg. A myeloid sarcoma molekulárbiológiai eltéréseiről jelenleg alig van ismeretünk. A blastok extramedullaris szövetekben történő felhalmozódásának oka nem teljesen ismert. Feltételezések szerint a myeloid sarcoma kialakulásában szerepet játszik, hogy a leukaemiás sejtek homing szignáljainak expressziója az extramedullaris helyeken a csontvelővel összehasonlítva aberráns (6).

Elsősorban idősebb férfiak betegsége. Myeloid sarcoma felnőttkori AML-ban kevesebb, mint 10%-ban észlelhető, gyermekekben gyakoribb. Extramedullaris relapsus gyakrabban fordul elő transzplantált betegekben, mint kizárólag kemoterápiával kezeltékben. (13) Gyakorisága az összes AML relapsus 7-46%-a. Kockázata magasabb M4 és M5 típusú AML, továbbá 5q, 7q deléción és FLT-3 mutáció esetén (15). A krónikus GVHD esetleges negatív hatása továbbra is vita tárgya. Egyes feltételezések szerint a csontvelőn kívüli alacsonyabb C8+ T sejt szám lenne felelős e területeken a GVHD-ből eredő jótékony graft versus leukaemia hatás csökkenéséért (12).

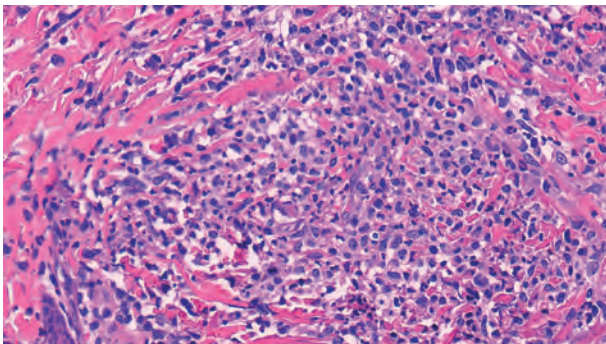
Myeloid sarcoma bármely szervben kialakulhat, leggyakrabban a bőr, a lágyszövetek, a csont, a nyirokcsomók, a gyomor-bélrendszer és a herék érintettek (3). A fejnyak régióban (9), az orbitában, a koponyacsontokon, a paranasalis sinusokban ritkán jelentkeznek (14).

Gyermekekben a bőr a leggyakrabban érintett szerv, esetünkben is az első tünetek az arcon és a nyakon voltak



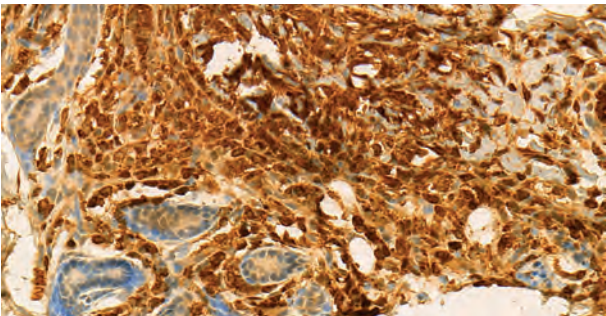
3. ábra

A felszín szakaszosan pórk borítja, a dermis felszínes részében szalagszerű, a mély dermisben függelékek köré rendeződő sűrű infiltrátum (HE, 20x)



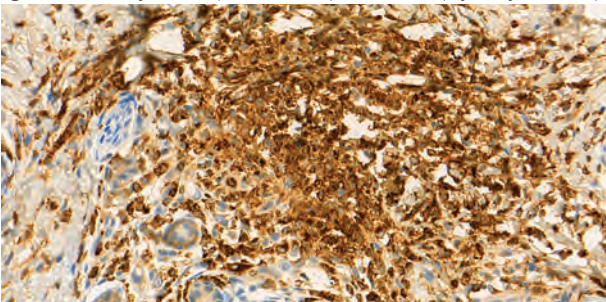
4. ábra

Az infiltrátum sejtjei éretlen blastok és behúzott magkontúrú atípusos középnagy sejtek (HE, 40x).



5. ábra

Az éretlen morfológiájú sejtek lysosym pozitívak, igazolva a myeloid (csontvelői) eredetet (Lysosym, 40x).

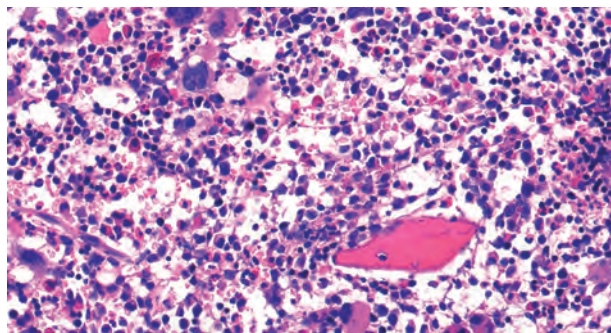


6. ábra

Az éretlen morfológiájú sejtek myeloperoxidáz pozitívak, igazolva a myeloid (csontvelői) eredetet (MPO, 40x)

láthatók. Congenitalis leukaemiában leukaemia cutis 25-30%-ban észlelhető, AML-ben szenvedő gyermekekben 10-15%-ban (7), míg gyermekkori ALL-ben mindössze 1-3%-ban. (13) Gyermekekben a központi idegrendszer és az orbita érintettsége sem ritka. (8) Orbita érintettség leginkább M2, M4 és M5 AML-ban várható (9). Esetünkben a betegség de novo MS-szerűen indult, gyorsan progrediáló multiplex bőrtumorral, de a haematológia kivizsgálás nyirokcsomó MS-t is igazolt, a csontvelőben pedig myelodysplasiás szindróma/congenitalis myeloproliferatív neoplasmát (MDS/CMPN), mely az anaemián kívül nyilvánvaló tüneteket, perifériás sejtszám eltéréseket nem okozott. Az egyidejűség miatt azonban az MS-t az MDS/CMPN extramedullaris blastos transzformációjaként is értelmezhetjük. Központi idegrendszeri érintettség is felmerült, de a CT térfoglaló elváltozást nem látott, és a liquor flow sem detektált aberráns meningealis populációt, ezért a MS kritériumát a központi idegrendszeri tünetek nem elégtették ki.

A MS változatos előfordulásának és tüneteinek köszönhetően komoly diagnosztikai kihívás, különösen a csontvelőeltérés nélküli, vagy azt megelőző esetekben (5). A diagnózis biopsziát követő szövettani vizsgálaton alapul. A myelo-monocyter eredet igazolására a formalin fixált beágyazott anyagokon a CD45, CD68, CD163, CD43, CD33 markerek kombinációja a leghasznosabb, míg az éretlenség a morfológián kívül CD34, CD117, CD99, CD56 antitestekkel igazolható (18). CD34, CD117 negativitás nem szól MS ellen. A blastok nem feltétlenül hordozzák az előbbi markereket, pl. a monoblastok, promonocyták gyakran negatívak (10). Differenciál diagnosztikai szempontból ki kell zárni a high grade lymphoid tumorokat, a plasmocytoid dentritikus sejtes tumort, a kis kék kereksejtes tumorok közé tartozó entitásokat, illetve gyermekkorban elsősorban a rhabdomyosarcomát (18). Csontvelő betegség hiányában, fixált anyagból diagnosztizált MS esetén törekedni kell újabb, friss, natív mintavételre (aspiráció), hogy áramláscytometria, cytogenetikai és molekuláris vizsgálatokra is mód legyen, mert a MS inkább az AML sajátos klinikai formájának, semmint önálló entitásnak tekinthető (15). Jelentős százalékban besorolható valamelyik AML csoportba,



7. ábra

Kierő vérképzés megtartott sejtarányokkal, 6.5 hónapos korban csontvelő, (HE, 40x)

melyek közül a t(8;21), inv16-os MLL génátrendeződéssel járó akut leukaemiák a leggyakoribbak (11). Beágyazott anyagból FISH vizsgálattal meghatározható a MS genotípusa. Az esetek 55%-ában mutatható ki elsősorban 7-es, 16-os, 8-as, 4-es, 11-es 5-ös, 20-as kromoszóma eltérés, saját esetünkben egyik sem volt igazolható. Betegünknek a csontvelőből végzett cytogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatai (FLT3-ITD- Fms-like tirozin kináz 3 internalis tandem duplikáció, NPM1-nukleofozmin 1, CEBPA) szintén negatívak voltak (16). Myeloid sarcomában sem gyermek sem felnőtt betegek számára nem áll rendelkezésre terápiás algoritmus. Nincsenek prospektív vizsgálatok, így az ajánlásokat felnőttek retrospektív vizsgálatai alapján állították össze (5).

Myeloid sarcomában, izolált esetben is a lehető leghamarabb el kell kezdeni az akut myeloid leukaemiában alkalmazott konvencionális kemoterápiát (standard daunorubicin és citarabin, majd nagy dózisú citarabin) (13). Nem kellő válasz esetén konszolidációs terápiaként sugárkezelés mérlegelhető, de csecsemőnél ez nem jön szóba. Remisszió esetén haemopoeticus őssejt transzplantáció javasolt (17), mert kezeletlen esetben a myeloid sarcoma kivétel nélkül akut leukaemiába progrediál és AML-ban az allogén transzplantáció a bizonyítottan kuratív kezelési opció.

Saját esetünkben, mely MDS/CMPD mellett kialakult bőr és nyirokcsomó MS sarcoma volt, a gyermek elsőként 4 ciklus intrathecalis kemoterápiával kiegészített AML BFM 98 kezelésben részesült majd 6.5 hónapos életkorban, komplett haematológiai remisszióban MUD allogén haemopoeticus őssejtátültetésen esett át. Az eltelt 4.5 év során az alapbetegség manifesztációja nem volt megfigyelhető, betegünk véképe és csontvelői képe minden vizsgálat alkalmával intaktnak bizonyult (7. ábra).

Összefoglalás

A MS ritka, AML ekvivalens megbetegedés. Leukaemiás megjelenés nélküli formáiban, különösen gyermekekben, akikben a lefolyás gyakran agresszívabb a felnőttkori eseteknél, a korai biopszia és a gyors immunhisztokémiai vizsgálaton alapuló diagnosztika a sikeres kezelés alapfeltétele, melyet komplett haematológiai kivizsgálás kell, hogy kövessen AML-nek

megfelelő kezeléssel. Esetünket a myeloid sarcoma igen ritka újszülöttkori de novo formája, a hosszú, 4.5 éves követési idő és a progressziómentes túlélés miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

IRODALOM

1. Samborska M., Derwich K., Skalska-Sadowska J. és mtsai.: Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol.* (2016) 20 (6), 444–448.
2. Narayanan G., Sugeeth M.T., Soonan L.V.: Mixed Phenotype Acute Leukemia Presenting as Leukemia Cutis. *Case Rep Med.* (2016) 107 (9), 65–69.
3. Siraj F., Kaur M., Dalal V. és mtsai.: Myeloid sarcoma: a report of four cases at unusual sites. *Ger Med Sci.* (2017) 15, 1–3.
4. Rénard C., Girard S., Pracros J.P. és mtsai.: Granulocytic sarcoma, a diagnostic challenge: 3 pediatric cases. *Arch Pediatr.* (2010) 17, 149–53.
5. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. és mtsai.: Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol.* (2013) 40 (12), 996–1005.
6. Hurley M.Y., Ghahramani G.K., Frisch S. és mtsai.: Cutaneous myeloid sarcoma: natural history and biology of an uncommon manifestation of acute myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol.* (2013) 93, 319–24.
7. Choi J.H., Lee H.B., Park C.W. és mtsai.: A case of congenital leukemia cutis. *Ann Dermatol.* (2009) 21, 66–70.
8. Wakusawa C., Fujimura T., Hashimoto A. és mtsai.: Myeloid sarcoma in a one-month-old infant. *Case Rep Dermatol.* (2011) 3 (3), 219–222.
9. Roby B.B., Drehner D., Sidman J.D.: Granulocytic sarcoma of pediatric head and neck: an institutional experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* (2013) 77, 1364–6.
10. Yılmaz A.F., Saydam G., Sahin F. és mtsai.: Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res.* (2013) 3, 265–70.
11. Zhang X.H., Zhang R., Li Y.: Granulocytic sarcoma of abdomen in acute myeloid leukemia with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk Res.* (2010) 34, 958–61.
12. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S.: Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer.* (2008) 113, 1370–8.
13. Ando T., Mitani N., Matsunaga K.: Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Tohoku J Exp Med.* (2010) 220, 121–6.
14. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. és mtsai.: Superior Outcome of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients with Orbital and CNS Myeloid Sarcoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* (2012) 585, 19–24
15. Rénard C., Girard S., Pracros J.P. és mtsai.: Granulocytic sarcoma a diagnostic challenge: 3 pediatric cases. *Arch Pediatr.* (2010) 17, 149–53
16. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. és mtsai.: Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol.* (2013) 40 (12), 996–1005.
17. Yoo S.W., Chung E.J., Kim S.Y. és mtsai.: Multiple extramedullary relapses without bone marrow involvement after second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Pediatr Transplant.* (2012) 16, 125–9.
18. Kudva R., Monappa V., Solanke G. és mtsai.: Myeloid sarcoma: A clinicopathological study with emphasis on diagnostic difficulties. *JCRT* (2017) 13 (6), (989–993).

Érkezett: 2020.08.11.

Közlésre elfogadva: 2020.08.28.

Guszelkumabbal kezelt pikkelysömörös betegek*

Guselkumab-treated psoriasis patients*

FÁBOS BEÁTA DR.

Kaposi Mór Somogy Megyei Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző egy 28 éves súlyos psoriázisban szenvedő nőbeteg esetét mutatja be, aki többed vonalbeli terápiás lehetőségként, terápiás sikertelenségek sorozatát követően részesülhetett guszelkumab kezelésben, szemben azokkal a betegekkel, akik első vonalbeli szerként, bionaívként jutottak hozzá, klinikai vizsgálat lezárását követően. (VOYAGE 2, ECLIPSE). Ezen esetek rávilágítanak a guszelkumab hatékonyságára, biztonságosságára, hosszú távú, tartós hatására. A guszelkumab egy teljesen humán immunoglobulin G1 λ (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amely az IL-23 p19 alegységéhez kötődik. Ez az első szer ebben az osztályban, amelyet az FDA, valamint EMA engedélyezett psoriázis kezelésére, és már hazánkban is elérhető a közepesen súlyos/súlyos, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek számára, egyelőre egyedi méltányosság keretében, akiknél a TNF-alpha, IL-17 gátló kezelés hatástalannak mutatkozott, vagy a gyulladásos bélbetegség miatt a IL-17 adása ellenjavallt. A guszelkumab törzskönyvezési vizsgálataiban első biológiai szerként alkalmazva és akár reménytelennek tűnő, terápia rezisztens betegek kezelésére is sikeresnek bizonyult, a hosszútávú kezelés sikerességét a teljesen humán antitest alacsony immunogenitása is elősegíti. Mint minden új kezelési lehetőség megjelenésekor, a guszelkumab helyét is a terápiás arzenálban a széleskörű alkalmazás során szerzett tapasztalatok alapján tudjuk majd pontosabban meghatározni.

SUMMARY

The author presents the case of a 28-year-old female severe psoriasis patient who received guselkumab therapy after failure on several prior lines of therapy as compared to patients who had access to this therapeutic option as first biological treatment after the completion of the clinical trial. (VOYAGE 2, ECLIPSE). Such cases highlight the efficacy, safety and long-term, persistent efficacy of guselkumab. Guselkumab is a fully human immunoglobulin G1 λ (IgG1 λ) monoclonal antibody (mAb) that binds to the p19 subunit of IL-23. It is the first of its class, already approved by the US Food and Drug Administration (FDA), as well as the European Medicines Agency (EMA) and is now available in Hungary under the case by case reimbursement scheme for the treatment of adult patients with moderate-to-severe and severe plaque psoriasis who failed on TNF-alpha and IL-17 inhibitor therapies. Guselkumab demonstrated its efficacy in registration trials in biologic-naive patients and even in hard-to-treat, therapy resistant cases, while long-term therapeutic success appears to be also supported by the low immunogenicity of the fully human antibody. However, as with every new therapeutic option further long-term data generated in the real-world setting will be needed for the accurate positioning of guselkumab in the therapeutic armamentarium for psoriasis.

Kulcsszavak:

psoriasis – interleukin-23 – monoklonális antitestek - guszelkumab

Key words:

psoriasis – interleukin-23 – monoclonal antibodies - guselkumab

Esetismertetés

28 éves nőbetegét mutatunk be, kinél 24 éves korában jelentkezett pikkelysömöre, melyhez ízületi panaszok nem társultak, és a családban nem volt pikkelysömör. Egyéb betegség az obezitáson kívül anamnézisében nem szerepelt, viszont kiterjedten a kezek háti felszínén, lábszáron nagy számban voltak észlelhetők verruca vulgarisok. 2017. januárban a beteg első észlelésekor súlyos, 70%-os testfelszíni érintettségű pikkelysömöre miatt bázis terápiaként 2x100mg Sandimmun kezelés indult, göckutatás során cisztitisz verifikálódott, melyre ofloxacinot kapott. A cyclosporin kezelés

mellett plakkjai jelentősen megvékonyodtak, és 5 hónap után teljesen regredáltak plakkjai. Virusos szemölcssei excochleatióval, ill. fluorouracil oldattal kerültek eltávolításra, de ennek gyógyulási ideje is elhúzódott, csak 10 hónap után sikerült szemölcsseitől teljesen megszabadulnia. 1 év után a hajás fejbőrön (1. ábra), ill. a törzsön ismételtlen beszűrt, pikkelysömörös plakkok jelentek meg a Sandimmun szedése ellenére, így a biológiai terápiát megelőző vizsgálatok, ill. ismételt göckutatást követően PASI: 16.2, DLQI:16 adalimumab kezelés indult 2018. május 9-én. A kezelést követően középfülgyulladás lépett fel, melyre Azi-Sandozt kapott. Sajnos bőrének állapota is rosszabbodott, így 5 hónappal az adalimumab

Levelező szerző: Fábos Beáta dr.

e-mail: fabosbeata@gmail.com

*szponzorált közlemény



1. ábra

Sandimmun kezelés mellett jelentkező fejbőr tünetek

adását követően usztekiumab szubkután injekciós kezelést kezdtünk PASI:28, DLQI:18 mellett. Az usztekiumab alkalmazása mellett a kezdeti javulást (6hó: PASI:3, DLQI:3) követően 9 hónap múlva ismételt állapot rosszabbodás következett be (PASI:12, DLQI:10), így egy TNF alpha, ill. interleukin alkalmazását követően nem megfelelő terápiás válasz miatt guszelkumab kezelésre irányuló egyedi méltányossági kérelmet nyújtottunk be, a kezelés engedélyezését követően 2019 októberében el tudtuk kezdeni a kezelést. A guszelkumab adását követően gyors terápiás választ tapasztaltunk, a 3 hónapos felmérést követően PASI:0,5, DLQI:0, teljes tünetmentességet pedig 9 hónap után értük el. A labor vizsgálati eredményeiben folyamatosan egy enyhe májfunkciós eltérést észleltünk (GOT, GPT, GGT), ugyanakkor az elvégzett hasi ultrahang vizsgálat eredménye negatív volt, és az elvégzett hepatitisz szűrés is negatív eredménnyel zárult. Endokrinológia inzulin rezisztencia miatt vette gondozásba, és metformin szedését javasolták. Obezitása miatt kértük dietetikai segítségét, azonban testsúlycsökkenést nem tudtunk elérni. Sajnos a megközelítőleg 2,5 éven át tartó terápiás próbálkozások, valamint az elhízás, csökkent glükóz tolerancia miatti diéta tartása, ennek eredménytelensége kimerítették a beteg pszichés tartalékait. A 2020. június 30-ai kontroll vizsgálat során dühkitörés, indulatos megnyilvánulás, öngyilkossággal való fenyegetőzés miatt pszichológus segítségét kértük, aki kevert szorongásos és depressziós zavar miatt javasolta a beteg további pszichológiai vizsgálatát bipoláris affektív zavar irányában, és alprazolam szedését.

Ezzel az esettel szemben szerencsésnek mondhatók azok a betegek, akik klinikai vizsgálat során bionaivként kaptak guszelkumabot. Ezek a betegek a guszelkumab-adalimumab (VOYAGE 2) ill. guszelkumab-szekukinumab (ECLIPSE) hatásosságának összehasonlító klinikai vizsgálatában vettek

részt és ennek folytatásaként kapták meg a NEAK engedélyt a guszelkumab fenntartó kezelésre. A korábbi, adalimumabbal történt összehasonlító vizsgálatból 9 beteg kapott guszelkumabot, 6 nő és 3 férfi, a szekukinumabbal történt összehasonlító vizsgálat után 3 beteg kapja jelenleg is a guszelkumab fenntartó kezelést, 2 nő és 1 férfi. A részletes beteg adatokat az 1. ill. 2. táblázat mutatja.

A klinikai vizsgálatokba bevont betegek, a VOYAGE 2 vizsgálatba 2014-ben, az ECLIPSE vizsgálatba 2017-ben kezdték a guszelkumab szubkután injekciót, a kezelés hatására mindenki elérte a PASI 90 ill. 100-as javulást, azaz a tünetmentességet.

Megbeszélés

A pikkelysömör egy krónikus, az immunrendszer által közvetített, a bőr gyulladós betegsége, amely több mint 125 millió embert érint világszerte, és jelentős hatással van a beteg életminőségére (1,2,3). A psoriasis szisztémás jellege miatt számos társbetegséggel társul, beleértve a szív- és érrendszeri betegségeket, gyulladós bélbetegségeket és pszichiátriai betegségeket (4,5,6).

A pikkelysömör patogenezise bonyolult és még nem teljesen ismert. Annak ellenére, hogy a betegség ismerete jelentősen fejlődött az elmúlt években, egyre specifikusabb és hatékonyabb célzott terápiák kidolgozásához vezetett(7). A psoriasisos bőrbetegség kezdeti szakaszában fokozatosan növekszik a TNF-termelés, és ennek eredményeként aktiválódnak a dermális dendritikus

A guszelkumab-adalimumab hatékonysági összehasonlító vizsgálat betegei				
Beteg	Életkor/nem	Betegség kezdet	APS	PASI
HJ	58év nő	46év	-	1
DG	32év ffi	12év	-	0
TB	33év ffi	22év	-	0
RM	41év nő	21év	-	0,5
KG	49év nő	19 év	-	0
HY	51év nő	34év	-	1
DL	50év ffi	19 év	-	0,5
GV	32év nő	15 év	-	0
LJ	60 év nő	51év	-	0

1. táblázat

A guszelkumab-szekukinumab hatékonysági összehasonlító vizsgálat betegei				
Beteg	Életkor/nem	Betegség kezdet	APS	PASI
NS	43év nő	11év	+	1
KJ	66év nő	40év	+	0
TB	33év ffi	18év	-	0

2. táblázat

sejtek(8). Ezek a sejtek felelősek az IL-23 megnövekedett termeléséért és az IL-17 termelő sejtek (T17) különböző alcsoportjainak aktiválásáért (helper T-sejtek [Th17]; citotoxikus T-sejtek [Tc17]; veleszületett lymphoid sejtek [ILC3] és $\gamma\delta$ T-sejtek) (9). A T17 sejtek klonális expanziója és az azt követő megnövekedett IL-17 szint elősegíti a gyulladásos reakciót, és keratinocita hiperproliferációt (10). Más típusú sejtek, pl a dermális makrofágok és az epidermális keratinociták szintén szerepet játszanak az IL-23 termeléséhez, hozzájárulva a pikkelysömörös léziók fenntartásához (8). Az IL-23 / IL-17 tengely felfedezése, és az ezen útvonalat célzó gyógyszerek kifejlesztése elmozdította, hatékonyabbá tette a kezelést (11).

Az IL-17-gátlók magas hatékonysággal, gyors hatáskezdéssel és jobb klinikai válasszal jellemezhetők, mint a TNF- α -gátlók vagy az usztekinumab, mely egy nem szelektív IL-23 inhibitor (12,13). Azonban számos mellékhatást, például neutropeniát, candidiasist és a Crohn-betegség súlyosbodását társították az IL-17 gátlókkal, megerősítve az új terápiás megoldások szükségességét (14,15). Az utóbbi időben szelektív IL-23-gátlók, például guszelkumab, tildrakizumab és risankizumab kerültek kifejlesztésre, melyek nagyon hatékony, tartós és biztonságos profilt mutatnak (16). Ha az IL-12 / Th1 tengely érintetlen marad, mint például a guszelkumab esetében, ez pozitív hatású, hiszen ebben az útvonalban részt vevő citokinek hozzájárulnak a gazdaszervezet védelméhez, stimuláló hatása van mind a veleszületett, mind az adaptív immunválasz effektor sejteire, véd az intracelluláris mikrobiális fertőzések és a rosszindulatú sejtek ellen (17,18,19). Ezek a citokinek

lehetővé teszik egy védő transzkripciós program elindítását a keratinocitákban, amely korlátozza a T17-sejtek által közvetített bőrgyulladást. Közvetlen összehasonlító vizsgálatban (ECLIPSE) a kezelés 24. hetére a psoriasis-asszociált génexpressziós profil guszelkumab kezelés mellett több betegnél normalizálódott szekukinumabhoz képest (383vs.124) valamint a léziós bőrminták CD8+ TRM sejt számát vizsgálva a memória sejtek nagyobb arányú csökkenése volt megfigyelhető guszelkumab kezelés mint IL17 gátlása mellett.

Guszelkumabbal kezelt eseteinkkel szerzett korai tapasztalatunkkal a mindennapi gyakorlatban is alá tudtuk támasztani a szelektív IL-23 gátlás hatékonyságát mind bionáív, mind terápia rezisztensnek mondható, többszörös terápiaváltáson átesett betegek esetében is, bár ez irányú tapasztalatok még ez után várhatók, ahogy több beteg is kimeríti a psoriasis eddigi terápiás arzenálját. A bionáív esetek, akik közül többen már 6 év óta ezt a kezelést kapják, jól példázzák a szelektív IL23 gátlás tartós hatását, és biztonságosságát. A többszörös terápiaváltáson átesett fiatal nőbeteg esete rávilágít arra, hogy súlyos pikkelysömör kezelésekor az IL-17 gátlók adása mellett a szelektív IL-23 gátlók alkalmazását is érdemes mérlegelni, az időben alkalmazott eredményes kezeléssel a betegségteher, beleértve pszichés érintettség jelentősen csökkenthető.

Tekintettel a szelektív IL 23 gátlás szerepére a plakkos psoriasis hatékony kezelésében, a guszelkumabot egyéb súlyos kórfarmák, nevezetesen generalizált pustuláris psoriasis (GPP), erythrodermiás psoriasis (EP) (20), arthropatia psoriatica (21), rheumatoid arthritis (22) és Crohn-betegség kezelésére (23,24) is vizsgálják jelenleg.

A szakmai cikk megjelenését a Janssen-Cilag Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Janssen-Cilag Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. EM-41682

IRODALOM

1. *Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO*: Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med. (2014) 4(8), 1–30.
2. *Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM és mtsai.*: The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. Br.J.Dermatol. (2017) 177(1), 4–7.
3. *International Federation of Psoriasis Associations*. World Psoriasis Day 2015. <https://ifpa-psy.com/our-actions/world-psoriasis-day>. Accessed 7 April 2019.
4. *Mehta NN, Azfar RS, Shin DB és mtsai.*: Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur Heart J. (2010) 31(8), 1000–1006.
5. *Fu Y, Lee C-H, Chi C-C*: Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. (2018) 154(12), 1417–1423.
6. *Koo J, Marangell LB, Nakamura M és mtsai.*: Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2017) 31(12), 1999–2009.
7. *Winterfeld LS, Menter A, Gordon K és mtsai.*: Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. Ann Rheum Dis. (2005) 64(2), 87–90.
8. *Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG*: Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. Ther Adv Chronic Dis. (2018) 9(5), 111–119.
9. *Kim J, Krueger JG*: The immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin. (2015) 33(1), 13–23.
10. *Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO*: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol. (2009) 129(6), 1339–1350.
11. *Hawkes JE, Yan BY, Chan TC és mtsai.*: Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. J Immunol. (2018) 201(6), 1605–1613.
12. *Reich K, Pinter A, Lacour JP és mtsai.*: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. (2017) 177(4), 1014–1023.
13. *Thaçi D, Blauvelt A, Reich K és mtsai.*: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. (2015) 73(3), 400–409.
14. *Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA és mtsai.*: Phase 3 trials of Ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med. (2016) 375(4), 345–356.
15. *Papp K, Leonardi C, Menter A és mtsai.*: Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. J Am Acad Dermatol. (2014) 71(6), 1183–1190.
16. *Sofen H, Smith S, Matheson RT és mtsai.*: Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Allergy Clin Immunol. (2014) 133(4), 1032–1040.
17. *Liu J, Cao S, Kim S és mtsai.*: Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. Curr Immunol Rev. (2005) 1(2), 119–137.
18. *Kleinschek MA, Muller U, Brodie SJ és mtsai.*: IL-23 enhances the inflammatory cell response in Cryptococcus neoformans infection and induces a cytokine pattern distinct from IL-12. J Immunol. (2006) 176(2), 1098–1106.
19. *Langowski JL, Zhang X, Wu L és mtsai.*: IL-23 promotes tumour incidence and growth. Nature. (2006) 442(7101), 461–465.
20. *Sano S, Kubo H, Morishima H és mtsai.*: Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. (2018) 45(5), 529–539.
21. *Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH és mtsai.*: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. (2018) 391(10136), 2213–2224.
22. *Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E és mtsai.*: A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. Ann Rheum Dis. (2017) 76(5), 831–839.
23. *Deepak P, Sandborn WJ*: Ustekinumab and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. (2017) 46(3), 603–626.
24. *Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G és mtsai.*: A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. Expert Opin Drug Saf. (2017) 16(7), 809–821.

Érkezett: 2020.09.09

Közlésre elfogadva: 2020.09.21.

Lezárás dátuma: 2020.09.16.

In Memoriam Dr. Somogyi Tamás Gyula (1925-2020)



Mély fájdalommal tudatom, hogy férjem **dr. Somogyi Tamás Gyula** türelemmel viselt, hosszantartó betegség után, életének 96. évében 2020. augusztus 29-én otthonában megtért teremtőjéhez. Személyében nemcsak egy országosan elismert venerológus bőrgyógyász, hanem egy polihisztor távozott.

Dr. Somogyi Tamás Gyula 1925. április 17-én született Budapesten. Élete első 5 évét Berlinben töltötte (újságíró, színpadi szerző, jogász édesapja 1920-1930 között sajtóattaséként dolgozott Berlinben).

Középiskolai tanulmányait Gödöllőn a Premontrei gimnáziumban, ill. a Toldy Ferenc és a mátyásföldi Egyesületi Corvin Mátyás gimnáziumban végezte. Férjem szavát idézve „Orvos ügy lettem, hogy jogásznak készültem. 1944-45-ben a debreceni egyetem jogi karának voltam a hallgatója. 1944-ben behívtak egyetemi munkaszolgálatra, Gyergyó-békáson voltunk. A szakaszban mindenki medikus volt, csak én voltam jogász. A háború vérvizatarában az ember inkább orvos legyen, mint jogász. Amikor a kényelmes marhavagonban hazajöttem, beiratkoztam a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvosi Karára”. 1951 évben kapta meg orvosi diplomáját. Az István kórház Bőrgyógyászati osztályán

kezdett el dolgozni, később a Budapesti Orvostudományi Egyetem Bőrklínikája került. Itt kell megemlítenem, hogy **1956. október 23-án ügyeletes** orvos volt a Bőrklínikán. Az ügyeleti szolgálata a forradalom eseményei miatt 1 hétig tartott. A betegeket a klinika gondnokával (néhai Gödöny Mihály) a légópincébe szállították. A harci eseményekben sebesülteket, az elhunytakat életük kockáztatásával hozták be a Mária utcából. Dolgozott a Heim Pál gyermekkórház bőrosztályán, továbbá rövid ideig a szentendrei Bőr- és Nemibeteg gondozó Intézetben is. A 60-as évek végén a Mária utcában működő Fővárosi Központi Gondozó Intézet munkatársa volt.

1974-1990 között a Fővárosi Kunutcai Kórház II. sz. Bőrgyógyászati osztály osztályvezető főorvosa (rövid ideig kórház-vezető főorvos is). Hosszú éveken keresztül fővárosi szak-felügyelő főorvos volt, a szakmai kollégium tagjaként is éveken keresztül dolgozott, az MDT vezetőségnek is tagja volt. 1990-ben nyugdíjba vonult.

Szaktervezés tekintve a syphilis volt a kedvenc betegsége. A 70-es években a syphilis „új hullám” kapcsán igen sok beteget kezeltek az általa vezetett osztályon. Orvostörténeti érdekesség, hogy a Kun utcai kórház

II. bőrosztályán működött az ún. zárt osztály, ahova a nemibetegségben szenvedő nőket (prostituáltakat) utalták be kényszerkezelésre. A syphilis terápiája akkor heteket vett igénybe, a gonorrhoea kezelése sem volt megoldható egy injekcióval!. A diszkriminációnak is felfogható zárt osztályi elhelyezést Somogyi főorvos szüntette meg. Nevéhez fűződik a korai fertőző syphilisban kialakuló lueses eredetű hepatitisek vizsgálata, amelyet hepatológus belgyógyász, pathológus kollégák együttműködésével igazolt. Eredményeiket a világban elsőként közölték a Lancetben, amelyet ma is idéznek a szakirodalomban.

Politikai pályafutása korán kezdődött. Közvetlenül a második világháború után a Független Ifjúságnak, a kisgazdák ifjúsági tagozatának helyi elnöke lett (édesapja Mátyásföldön a Kisgazdapárt helyi elnöke volt). A politikával legközelebb 1989-ben találkozott, amikor is a kerületi MDF összejöveteleire kezdett járni.

Az 1990-es szabad választáson, dr. Somogyi Tamás egyéni képviselő lett a Budapest 10. választókerületben (MDF-egyéni). A szociális, családvédelmi és egészségügyi bizottság tagjaként is igyekezett a hosszú évtizedes egészségügyi tapasztalatát kamatoztatni.

Ahogy említettem polihisztor volt. Érdeklődési területe rendkívül széles skálán mozgott, mindennek utána olvasott és az ismereteket remekül tárolta az elméjében. Különösen szép eredményeket ért el, mint filatelista. 1957 óta a MABÉOSZ (Magyar Bélyeggyűjtők Országos Egyesület) tagja. 1991-től 10 évig a Bélyegvilág – Filatéiai Szemle szerkesztője, haláláig tiszteleti főszerkesztő. 1997 óta a MABÉOSZ tiszteleti tagja, aranyjelvényes. A Magyar Filatéiai Tudományos Társaság (MAFITT) alapító tagja (5.sz. tagsági igazolvány), elnökségi tag, majd 1990-2009 között alelnöke. MAFITT székfoglaló előadását 1993.

január 18-án tartotta „A postai díjmentesség kérdése Magyarországon” címmel. 2012.évtől örökös tiszteleti tag. Gyűjtési és kutatási területei: Frankofón országok (Ország gyűjtemények). Franciaország bélyegei, Magyar díjjegyesek. Igen sok nemzetközi kiállításon ért el előkelő helyezést.

Philatéiai előadások: 1998 évben 1. Ungarisch-Österreichische Philatelisten-Symposium für Postgeschichte (1998. június 6. Magdalensberg/Ausztria)

Somogyi Tamás dr.: Die Portofreiheit in Österreich-Ungarn von 1772 bis 1918.

Bélyegmúzeumban is tartott előadásokat a „*Francia bélyeg története I-IV*”, ill. a „*A heraldika története*”. Ezek az előadások a Bélyegmúzeumban tekinthetők meg.

Philatéia tevékenységét 1999 évben Gervay Mihály díjjal értékelték.

2006 évben életműve elismeréseként ismét Gervay díjban részesült.

A philatéia mellett érdekelte a numizmatika is, amelyet szintén magas szinten művelt.

Dr. Somogyi Tamás a háború előtt és alatt nevelkedett. Az életre pap tanárai és elsősorban édesapja tanította. Hite szerint minden emberre egyedi, pótolhatatlan értéként tekintett, legyen gyermek, fiatal vagy nyugdíjas. Orvosi hivatását áthatotta a humánus, az emberek tisztelete és szeretete. Karizmatikus egyéniség volt.

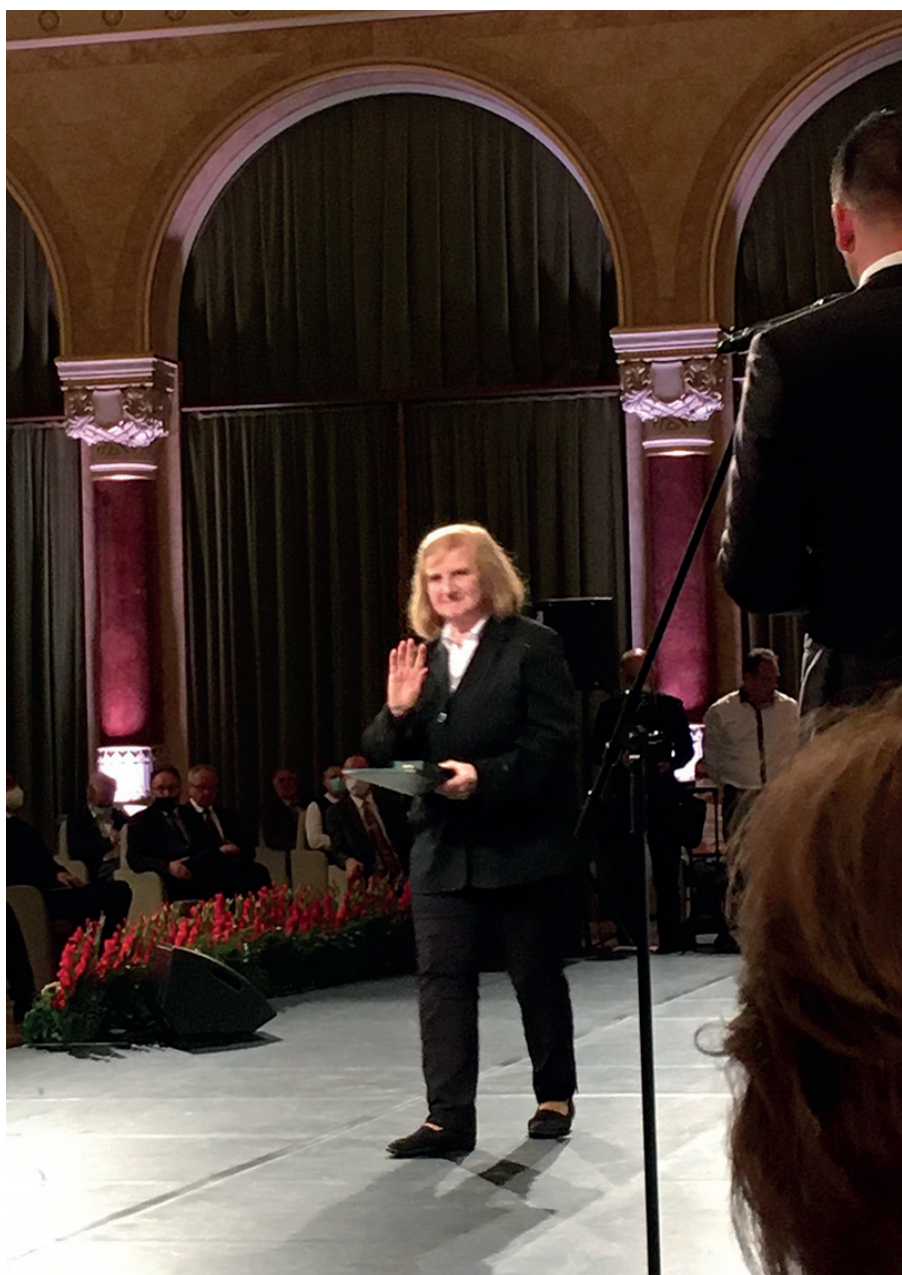
„*Hittel, reménnyel gazdagon
Indult nem földi úton,
Egy volt közös szent vigaszunk
a LÉLEK ÉL: találkozzunk!*”
(Arany János)

Dr. Várkonyi Viktória

Hazai Hírek

Dr. Somos Zsuzsanna immunológus, bőrgyógyász a Magyar Tudományos Akadémia doktora, a Magyar Érdemrend Tisztikereszt polgári tagozat kitüntetésben részesült, fél évszázados orvosi és oktatói pályafutása, az immunológia területén elért kutatási eredményei, valamint szakmai, illetve történelmi tárgyú publikációi elismeréseként.

A kitüntetéshez a Magyar Dermatológiai Társulat nevében gratulál a *Szerkesztőség*



Hazai Hírek

2020 augusztus 18.-án a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai

Dr. Földvári Ferenc professzor emlékére ünnepséget tartott.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételt - és jelenleg is - folyamatosan működő Alapítvány célja a Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinika tanszékvezetője és a Kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapjára emlékezve adják át.

Az ünnepség során az Alapítvány képviselője méltatta Földvári Ferenc professzor munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2020-ban *dr. Tamási Béla* klinikai adjunktus vehette át.



Díjazottak 1982-1993

Dr. Abloncy Éva
Prof. Dr. Baló-Banga Mátyás
Dr. Berez Margit
Dr. Bíró Judit
Dr. Hársing Judit
Dr. Jakab Éva
Prof. Dr. Marschalkó Márta
Dr. Molnár László
Dr. Simon Gyula
Dr. Somlai Beáta
Prof. Dr. Soós Gyöngyvér
Dr. Takácsi Teréz
Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
Prof. Dr. Török Ibolya
Dr. Várkonyi Viktória

Díjazottak 2005-2020

Prof. Dr. Wikonkál Norbert
Dr. Holló Péter
Dr. Preisz Klaudia
Dr. Bottlik Gyula
Dr. Pónyai Györgyi
Dr. Hídvégi Bernadett
Dr. Ostorházi Eszter
Dr. Kuzmanovszki Daniella
Dr. Szakonyi József
Dr. Tóth Béla
Dr. Medvecz Márta
Dr. Bánvölgyi András
Dr. Tóth Veronika
Dr. Tamási Béla

2020. augusztus 18.

*Prof. emer. Temesvári Erzsébet
az Alapítvány képviselője*

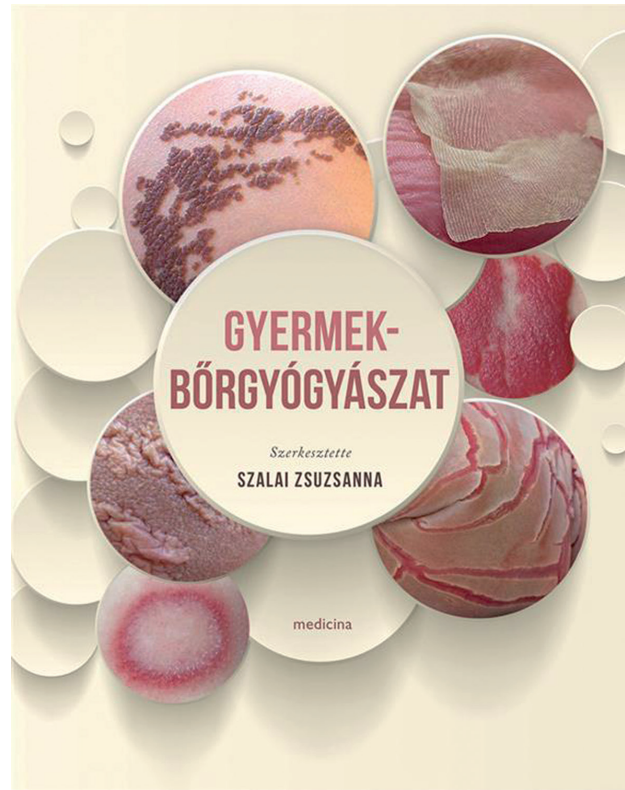
KÖNYVISMERTETÉS

*Szalai Zsuzsanna: Gyermekbőrgyógyászat
Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2020*

A 2020-as év mindannyiunk számára rendhagyó, hiszen a COVID-19 pandémia miatt elmaradt és várhatóan elmaradó kongresszusok, továbbképzések, személyes találkozások eddig számunkra ismeretlen hiányérzetet teremtettek. Ebben a szorongásos és bizonytalan időben szeretnénk felhívni gyermekgyógyász és bőrgyógyász kollégáink figyelmét az idei évben megjelent Gyermekbőrgyógyászat c. könyvre, melynek kézbe vétele, lapozgatása, tanulmányozása nemcsak hiányérzetünket csökkenti, de kifejezett örömmel is eltölthet bennünket, és kárpótolhat sok elmaradt szakmai élményért.

A Szalai Zsuzsanna által szerkesztett Gyermekbőrgyógyászat c. könyvről van szó, mely 584 oldal terjedelemben, 34 fejezetben 57 társszerző segítségével tekinti át a legfontosabb gyermekbőrgyógyászati ismereteket, gyakorlati megközelítésből, több száz színes ábrával és könnyen áttekinthető táblázattal illusztrálva, a legújabb ismereteket, vezérfonalakat számba véve. Minden fejezethez bőséges irodalomjegyzék csatlakozik, ami felöleli és részletezi a gyermekbőrgyógyászat összes fontos nemzetközi eredményét. Figyelemre méltó, hogy a legtöbb fejezetben a hazai kutatók és klinikusok által közölt eredményeket is olvashatjuk. A szerzők az ország legkülönbözőbb pontján dolgozó gyermekbőrgyógyászattal foglalkozó gyermekbőrgyógyászok, gyermekgyógyászok, bőrgyógyászok és társszakmák művelői.

Az első magyar nyelvű gyermekbőrgyógyászati könyv (Török Éva, 1987) utolsó kiadása óta több mint 20 év telt el, érthető, hogy évről évre nőtt a hiányérzetünk egy új gyermekbőrgyógyászattal foglalkozó könyv iránt. Hogy miért is van szükség a Wikipédia látszólag mindenre választ adó világában ilyen könyvre? – erre frappáns választ olvasható Tulassay Tivadar gyermekgyógyász professzor ajánlásában: „Az írott szó mögött, a könyvekben benne van a szerző gondolatossága, a világról vallott véleménye, értékítélete, benne van a személyisége ... fontosak az orvostudományban is az összegző kézikönyvek ... szemléletet adnak, irányt mutatnak, eligazítanak.” Az új gyermekbőrgyógyászati könyv „... olvasmányos, szakmailag helytálló összefoglalókat találunk az újszülöttkori bőrbetegségektől kezdődően a genodermatozisokról, az ekcémás, a dagantos vagy éppen a fertőzéses eredetű kórképekről, hangsúlyozva ezen kórképek gyermekkori és gyermekgyógyászati sajátosságait, különleges aspektusait.” – írja a könyv



másik ajánlásában Kemény Lajos bőrgyógyász professor. Fontosnak tartom megemlíteni, hogy a sok szerző ellenére is egységes szemlélet tükröződik a kórképek jellemzése, a tünetek, patomechanizmusok taglalása, a diagnosztikus és terápiás lehetőségek bemutatása során, az ilyen munkákban oly gyakori stíluskeveredést sikerült elkerülni. Ahogy az utóbbi évtizedekben a gyermekbőrgyógyász kongresszusokon már megszokhattuk, ez a könyv is számos bőrbetegség hagyományos taglalásán túl bemutatja az adott kórkép molekuláris biológiai és molekuláris genetikai alapjait, és felhívja a figyelmet az új terápiás lehetőségekre, valamint az egyre inkább előtérbe kerülő megelőzés jelentőségére.

Biztosak vagyunk abban, hogy a Gyermekbőrgyógyászat c. könyv jelentős segítséget fog nyújtani a szubspecialitás iránt érdeklődő gyermekgyógyász és bőrgyógyász szakorvosoknak, de számíthat az orvostanhallgatók, rezidensek és a gyermekekkel foglalkozó szakemberek érdeklődésére is.

*Prof. Dr. Gyulai Rolland
bőrgyógyász*

*Prof. Dr. Harangi Ferenc
gyermekgyógyász,
bőrgyógyász*

KÖNYVISMERTETÉS

Jeffrey S. Dover
Kavita Mariwalla
The Business of Dermatology
Thieme Medical Publishers 2020
ISBN 9783132427792

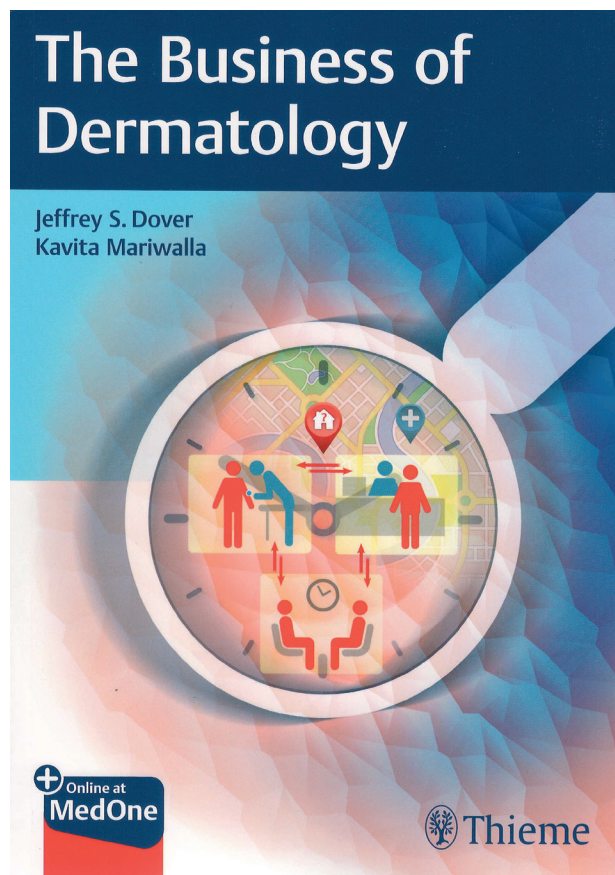
A Thieme Kiadó friss kiadványában a tőlük megszokott magas színvonalon tárgyal 350 oldalon egy olyan témát, amit – a bevezetőben is említett módon – nem tanítanak sem leendő orvostanhallgatóknak, sem pedig szakorvos-jelölteknek, vagy szakorvosoknak, legyen az szakmailag bármennyire felkészült. Ez a bőrgyógyászat üzleti része, amely témának, valljuk be, igen nagy létjogosultsága van, és amelyről jobbára csak kollégáktól hallunk fél füllel, vagy esetleg elleshető egy ilyen területen dolgozótól, de feketén-fehéren leírva nem találkozunk vele.

Habár a könyv jelentősen az USA-béli körülményekre épít, és így néhány része (pl. adózás, beavatkozások kódolása) nem értelmezhető hazánkban, mégis, hasznos olvasmány a privát rendelés megszervezése iránt érdeklődőknek.

Az első fejezetben a rendelés „fizikai” és tárgyi részével foglalkoznak: hol legyen és hogyan alakítsuk ki a rendelőt, hogyan javasolt szervezni a betegellátás folyamatát a rendelőn belül, vagy hogyan nézzen ki egy betegbarát váró.

A második fejezet a magánrendelés „HR”-részét tárgyalja: hogyan társuljunk be egy már működő rendelőbe (és egyáltalán érdemes-e önálló rendelőt létrehozunk), hogyan történjen a szakdolgozók (vagy partnerként a magunk) díjazása, milyen belső minőségirányítási elvek és gyakorlatok javasoltak a gördülékeny betegellátáshoz.

A következő két részben, amely a könyv talán leghasznosabb szakasza, a páciensekkel való kapcsolattartás, bánásmód, és ellátásuk módjának szervezése áll a középpontban. Olvashatunk a különböző előjegyzési stratégiákról, egy jól működő távkonzultációs szolgáltatás megszervezéséről, de arról is, hogyan árazzuk be szolgáltatásainkat, vagy hogy hogyan érdemes nagyobb költségű berendezéseket (pl. lézer) vásárolni és üzemeltetni.



A könyv külön fejezetben foglalkozik a rendelő, illetve az orvos hírnevének felépítésével, a marketinggel, hogy hogyan érdemes jelen lenni a közösségi médiában, vagy hogy hogyan érdemes viszonyulni például televíziós megkeresésekhez.

Minden fejezet logikusan tagolt, a fejezet elején rövid, pontokba szedett összefoglalóval az adott rész lényegi mondanójáról. Sok helyen ábrák (pl. egy rendelő javasolt alaprajza és elrendezése), illetve gyakorló bőrgyógyászok praktikus, mindennapi tanácsai színesítik ezt a kissé rendhagyó, a bőrgyógyászati klinikumot nem a betegség felől megközelítő hasznos kiadványt.

dr. Tamási Béla

HAZAI HÍREK

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a lap

2019. évi Nívódíját

az alábbi közleményeknek ítélte:

Legjobb kísérletes munka

*Jakobicz Eszter dr., Palotás Zsuzsanna, Kohajda Mónika, Ónodi-Nagy Katinka dr.,
Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:*

Álpozitív eredményt adó gyógyszerek limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazása során
(2019 • 95. évf. 1. szám 3-7. o.)

Legjobb összefoglaló munka

*Szell Márta dr., Szabó Kornélia dr., Csoma Zsanett dr., Manczinger Máté dr.,
Nagy Nikoletta dr., Veréb Zoltán dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:*

Bőrbetegségek immunpatogenezisének és genetikájának vizsgálata
(2019 • 95. évf. 2. szám 38-42. o.)

Legjobb kazuisztika

*Brunner Alexandra dr., Bánvölgyi András dr., Tamási Béla dr., Marschalkó Márta dr.,
Sárdy Miklós dr., Tóth Béla dr.:*

Lues maligna (noduloulceratív szifilisz) HIV fertőzött betegben
(2019 • 95. évf. 4. szám 178-182. o.)

Legjobb terápiás közlemény

*Licskai Andrea dr., Somogyi Katalin dr., Gyömörei Csaba dr., Tóth Csaba dr.,
Nagy Éva dr., Telegdy Enikő dr.:*

Disszeminált granuloma anulare kezelésének lehetőségei egy eset kapcsán
(2019 • 95. évf. 1. szám 16-20. o.)