

Első tapasztalataink brentuximab vedotinnal cutan T-sejtes lymphoma kezelésében

Our first experiences with brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma

SZAKONYI JÓZSEF DR.¹, TÓTH VERONIKA DR.¹, TÓTH BÉLA DR.¹,
SZEPESI ÁGOTA DR.², MARSCHALKÓ MÁRTA DR.¹
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹, Semmelweis Egyetem I. sz.
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet²

ÖSSZEFOGLALÁS

A cutan T-sejtes lymphomák ritka, többnyire gyógyíthatatlan, indolens lefolyású lymphoproliferatív megbetegedések, melyek a bőrérzékenység révén és az általuk okozott szubjektív panaszok által jelentősen befolyásolják a bennük szenvedő betegek életminőségét, szisztematizáció, illetve többnyire fertőzéses szövődmények kialakulása miatt csökkenthetik életkilátásukat. A betegségcsoport kezelése diagnózis- és stádiumfüggő, ugyanakkor mindig individuális. A kis kiterjedésű kórképek kezelésére sokszor megfelelőek a bőrre irányuló kezelések önmagukban. Az előrehaladott esetek kezelése szisztémásan történik. A brentuximab vedotin egy CD30-ellenes monoklonális IgG1 antitesthez kötött toxin, mely 2018 januárjában került jóváhagyásra CD30 pozitív cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) másodvonalbeli kezelésére. Az alábbiakban a brentuximab vedotinnal kezelt első két betegünkkel szerzett tapasztalatainkat osztjuk meg.

Kulcsszavak:
cutan T-sejtes lymphoma
– brentuximab vedotin

SUMMARY

Cutaneous T-cell lymphomas are rare, mostly incurable lymphoproliferative diseases with an indolent course, which strongly influence the quality of patients' life due to subjective symptoms and reduce life expectancies due to systematization and mostly to infective complications. Treatment of this group of diseases is determined by the diagnosis and staging but is always individual. For the treatment of early stage, localized diseases, skin directed therapies are usually sufficient alone. Advanced cases should be treated systemically. Brentuximab vedotin is an anti-CD30 monoclonal IgG1 antibody – toxin conjugate which was approved for the second-line treatment of CD30 positive cutaneous T-cell lymphomas in January 2018. We share our experiences with our first two patients treated with brentuximab vedotin.

Key words:
cutaneous T-cell lymphoma
– brentuximab vedotin

Rövidítések:

ASCT: allogén őssejt-átültetés
BIK: bőrre irányuló kezelések
BSA: érintett bőrfelület százalékos aránya
CHOP: cyclophosphamid-doxorubicin-vincristin-prednisolon
ECP: extracorporalis photopheresis
HBV PCR: hepatitis B vírus polimeráz láncreakció
HL: Hodgkin-lymphoma
IFN: interferon
KT: kemoterápia
LyP: lymphomatoid papulosis
MF: mycosis fungoides
NHL: non-Hodgkin lymphoma

MMAE: monometil-aurisztatin E
mSWAT: modified severity weighted assessment tool
MTX: methotrexat
nb-UVB: keskeny hullámhosszspektrumú UVB
ORR: objektív válaszarány
pcALCL: primer cutan anaplasias nagysejtes lymphoma
pcCTCL: primer cutan T-sejtes lymphomák
PUVA: psoralen + ultrabolya A-fény
RT: radioterápia
sALCL: szisztémás anaplasias nagysejtes lymphoma
TSEB: teljes bőrfelület elektron besugárzása
WHO-EORTC: World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer

Levelező szerző: Szakonyi József dr.
e-mail: szakonyi.jozsef@med.semmelweis-univ.hu

A primer cutan lymphomák közé soroljuk azon lymphoproliferatív kórképeket, melyek esetén (a diagnóziskor és az azt követő ½ évben) nincs extracutan manifesztáció. Az összes non-Hodgkin lymphoma (NHL) kb. 1/20-a tartozik ide. A T-sejtes folyamatok teszik ki a csoport nagyobb részét, mintegy 75-80%-át. Ez 6,4-9,6/1.000.000 éves incidenciát jelent. A legismertebb, leggyakoribb cutan T-sejtes lymphoma (CTCL) a mycosis fungoides (MF), melynek incidenciája 5-5,6/1.000.000 (ez a hámeredetű bőrtumorokkal szemben nem növekszik). Leginkább az 55-60 éves korosztály érintett, bár ritkán akár gyermekkorban is előfordulhat. A betegek között férfi predomancia figyelhető meg (2:1 férfi:nő arány) (1).

A cutan T-sejtes lymphomák legfrissebb, 2018-ban átdolgozott, WHO-EORTC által elfogadott klasszifikációját mutatja az 1. táblázat (2).

Külön csoportját teszik ki a primer cutan T-sejtes lymphomáknak (CTCL) a CD30 pozitív kórképek. Ide tartozik a lymphomatoid papulosis (LyP) és a primer cutan anaplasziás nagysejtes lymphoma (pcALCL). Jellemző rájuk a jó prognózis (10 éves túlélés: LyP: 100%, pcALCL: 90%), ugyanakkor nincs kuratív kezelésük. CD30 expresszió előfordulhat még mycosis fungoidesben, Sézary szindrómában (SS), de számos további T- és B-sejtes folyamatban is (3,4).

A cutan T-sejtes lymphomák kezelése a pontos patológiai besorolástól és a betegség stádiumától függ. Utóbbit a bőrtünetek jellege (folt-plakk-tumor-erythroderma), a folyamat kiterjedése (testfelület érintettség 10% alatti – 10% feletti – 80% feletti), illetve a nyirokcsomó és belső szervi érintettség határozza meg. A keringésben megjelenő patológiás sejtek megléte, ill. koncentrációja csak a IV. stádium esetén módosítja a besorolást.

Korai (IA-IIA) stádiumok kezelésében a bőrre irányuló kezelések játszanak döntő szerepet. Előrehaladott (>IIB) stádiumban lévő betegség szisztémás kezelést igényel. A kezelési eljárások részben immunmoduláció, részben citotoxikus, proliferáció-gátló hatásuk révén korlátozzák a patológiás lymphoma-sejt klónokat. Első vonalbeli szerek az interferon, methotrexat (MTX) és a retinoidok. Másodvonalban feltűnik a bexaroten, mint rexinoid, illetve a kemoterápia (5, 6).

Szelektívebbé tehető a tumorelles hatása, ha a toxikus hatóanyagot összekötjük az elpusztítandó sejtekre jellemző receptorhoz kapcsolódó liganddal. Az interleukin 2-höz kapcsolt diftériatoxin (denileukin-difitox, Európában nem jóváhagyott kezelés) mellett ebbe a gyógyszercsoportba tartozik a brentuximab vedotin, ami egy CD30-ellenes monoklonális IgG1 antitest és ahhoz kovalens kötéssel kapcsolódó antitubuláris szer, a monometil-aurisztatin E (MMAE) kombinációjából áll. A CD30-markert hordozó daganatsejtekhez történő kötődést követően az antitest-gyógyszer konjugátum-CD30 fehérje alkotta komplex a sejtbe kerül, majd a lizoszomális enzimek lehasítják a toxint (vedotin vagy MMAE), amely gátolja a tubulin polimerizációját, roncsolja a sejt belüli mikrotubuláris hálózatot, így a mitózis megreked, a sejt apoptotizál (7, 8).

A CD30 egy tumornekrózis faktor receptorcsaládba tartozó sejtmembrán-fehérje (TNF receptor superfamily member 8), mely aktivált T és B sejteken expresszálódik és az NF-

Cutan T-sejtes lymphomák

Mycosis fungoides

Mycosis fungoides altípusok

- Folliculotrop MF
- Pagetoid reticulosis
- Granulomatous slack skin

Sézary szindróma

Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma

Primer cutan CD30 pozitív lymphoproliferatív megbetegedések

- Primer cutan anaplasziás nagy sejt lymphoma
- Lymphomatoid papulosis

Subcutan panniculitis-szerű T-sejtes lymphoma

Extranodalis NK/T-sejtes lymphoma, nasalis típus

Krónikus EBV infekció

Primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma, ritka altípusok

- Primer cutan γ/δ T-sejtes lymphoma
- Primer cutan agresszív epidermotrop CD8 pozitív T-sejtes lymphoma (provizionális)
- Primer cutan CD4+ kis/középnagy T-sejtes lymphoproliferatív megbetegedés (provizionális)
- Primer cutan acralis CD8+ T-sejtes lymphoma (provizionális)

Primer cutan perifériás T-sejtes lymphoma, másképp nem osztályozható

Cutan B-sejtes lymphomák

Primer cutan marginális zóna lymphoma

Primer cutan folliculus centrum lymphoma

Primer cutan nagy B-sejtes lymphoma, lábszári típus

EBV pozitív mucocutan ulceráció (provizionális)

Intravascularis nagy B-sejtes lymphoma

1. táblázat

Primer cutan lymphomák WHO-EORTC klasszifikációja (2018)

kappaB aktiváción keresztül az apoptózis indukciójában és az autoreaktív cytotoxicus CD8+ T sejt válasz regulációjában játszik fiziológiásan szerepet.

Hematológiai megbetegedések közül a CD30 molekula a Hodgkin-lymphoma tumor sejteinek jellemző markere, ezen kívül anaplasziás nagysejtes lymphomában (ALCL) és számos további T- és B-sejtes kórképben expresszálódik. A CD30 expresszió jelentette terápiás célpont kihasználása kiújuló és terápiarezisztens klasszikus HL és szisztémás anaplasziás nagysejtes lymphomában (sALCL) szenvedő betegek mellett logikus próbálkozás kórkép kezelésében, így a CD30 + cutan lymphomák esetén is. Jelenleg CD30 pozitív CTCL kezelésére második vonalban van törzskönyvezeve, ugyanakkor a European Society for Medical Oncology (ESMO) legújabb ajánlása IV stádiumú MF esetén az első vonalba helyezi a brentuximab vedoint (2. táblázat) (6).

A brentuximab vedotin CTCL kezelésében mutatott hatékonyságát és biztonságosságát egy III. fázisú, nyílt, randomizált, multicentrikus vizsgálatban értékelték. A bevont 128, szövettanilag igazolt, 10% feletti CD30 expresszi-

CTCL	stádium	1. vonalbeli kezelés	2. vonalbeli kezelés
MF	IA-IIA	Obszerváció Lokális szteroid (IV, A) Nb-UVB (III, A) PUVA (III, A) Lokális mechlorethamin (II, B) Felületi RT (IV, A)	(BIK+) retinoidok (III, B) IFN- α (III, B) Retinoid+IFN (II, B) TSEBT (IV, A)
	IIB	(BIK+) Felületi RT (III, A) IFN- α (III, B) Retinoidok (II, B) TSEBT (IV, A)	Gemcitamin (IV, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B) Kombinált KT (IV, B) ASCT (IV, C)
	III	(BIK+) Retinoidok IFN- α ECP \pm IFN \pm retinoidok Alacsony dózisu MTX (IV, B)	TSEB (IV, B)
	IV	Gemcitamin (IV, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B)	Kombinált kemoterápia (IV, B) ASCT (V, C)
Sézary szindróma		ECP \pm IFN \pm retinoidok PUVA + IFN- α Prednisolone (+chlorambucil) Alacsony dózisu MTX (IV, B)	Kisdózisu alemtuzumab (IV, B) Gemcitamin (V, B) Liposzomális doxorubicin (IV, B) Brentuximab vedotin (II, B)
Lymphomatoid papulosis		Obszerváció	Alacsony dózisu MTX PUVA (IV, A)
pcALCL	solitaer	Felületi RT Excisio (IV, A)	
	multifocalis	Alacsony dózisu MTX Alacsony dózisu RT (IV, A)	Brentuximab vedotin (II, B)

Evidenciaszintek (ESMO alapján)

- I. Legalább egy nagy jól tervezett, randomizált, kontrollált vizsgálatból, vagy jól vezetett randomizált vizsgálatok metaanalíziséből származó evidencia
- II. Jól szervezett kisebb, vagy alacsonyabb módszertani színvonalú nagyobb vizsgálatból vagy ezek metaanalíziséből származó evidencia
- III. Prospektív kohorszvizsgálatok
- IV. Retrospektív kohorszvizsgálatok, vagy eset-kontroll vizsgálatok
- V. Kontrollal nem rendelkező vizsgálatok, esettanulmányok, szakértői vélemények.

Ajánlási szintek

- A Magas szintű evidencia alapján igazolt a hatékonyság és jelentős, ebből származó klinikai előny, erősen ajánlott.
- B Magas vagy mérsékelt magas szintű evidencia igazolta hatékonyság, behatárolt klinikai előnnyel, általában ajánlott
- C Az hatékonyságot, klinikai előnyt igazoló evidencia elégtelen, nem ellensúlyozza a lehetséges kockázatot, vagy hátrányokat, opcionális
- D Mérsékelt evidencia igazolja a hatástalanságot, vagy a kedvezőtlen kimenetelt, általában nem ajánlott
- E Erős evidencia igazolja a hatástalanságot, vagy a kedvezőtlen kimenetelt, soha nem ajánlott

2. táblázat

Brentuximab vedotin szerepe a cutan T-sejtes lymphomák kezelésében az ESMO 2018-as ajánlása alapján

öt mutató CTCL-ben szenvedő, első vonalbeli kezelés után progrediáló beteget betegség típusokon (MF, pcALCL) belül 1:1 arányban brentuximab vedotint, illetve a kezelő-

orvos választása alapján methotrexatot vagy bexarotent kapó csoportokba randomizálták. A készítményt 1,8 mg/kg dózisban intravénásan, 30 perc alatt, 3 hetente kap-

ták a betegek legfeljebb 16 cikluson vagy 48 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a legalább 4 hónapig tartó terápia választ mutatók arányának (ORR4) meghatározása volt. A megfigyelések szerint az ORR4 mind MF, mind pcALCL esetén magasabb volt a brentuximab vedotin karon a kezelőorvos által választott gyógyszerrel (MTX vagy bexaroten) kezelt betegeknél tapasztaltnál képest (MF 50% vs. 10,2%, pcALCL 75% vs 20%). Az életminőség indexek nem mutattak különbséget a kezelési modalitások között. A későbbiekben két további, nyílt vizsgálatba bevont 108 beteg adatai alapján a teljes válaszadási arány MF esetében 54-66%, pcALCL esetében 67%, SS esetében 50%, LyP esetében 92% és kevert CTCL szövettan esetén 82-85% volt (9).

Az ALCANZA vizsgálat eredményei alapján 2017 novemberében az amerikai hatóság (Food and Drug Administration - FDA), 2018 januárjában az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) hagyta jóvá a készítményt terápia-rezisztens vagy relabáló pcALCL és CD30 + MF kezelésére, másodvonásban.

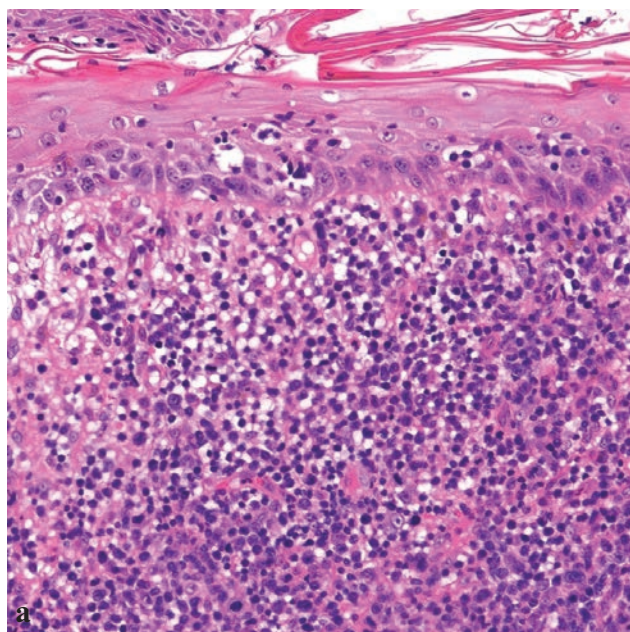
Ezt a lehetőséget kihasználva - egyedi méltányosság alapján finanszírozva - két kezelési nehézséget jelentő betegünkönél döntöttünk brentuximab vedotin alkalmazása mellett.

Esetbemutató

1. eset

A 74 éves nőbeteg anamnéziséből gyermekkori TBC pulmonum, 51 évesen diagnosztizált hepatitis-B (tenofovir prophylaxist kapott, HBV PCR neg.), hipertónia, hypothyreosis, krónikus pyelonephritis, nephrológiai gondozás emelendő ki. 56 éves korában indultak bőrtünetei a mons pubison. 2 év múlva progresszív (>10% BSA), plakkos bőrtünetekből végzett biopszia szövettani vizsgálata mycosis fungoidest igazolt.

St. IB MF indikációval kezdetben PUVA, majd RePUVA (acitretin+PUVA) kezelést kapott. Progresszió miatt heti 3x3 ME interferon-



1.a ábra

Mycosis fungoides, plakk stádium, nagysejtes transzformáció (HE 20x)

alfa 2a kezelést indítottunk, melyet 8 hónap után transzamináz-emelkedés miatt leállítottunk. Később ismételt PUVA, majd interferon kezelést kapott, kevés effektussal. A diagnózis felállítás után 3 évvel a bőrtünetek progressziója mellett axilláris lymphadenopathia alakult ki, melynek szövettana MF-es infiltrátumot mutatott (St. IIA). Kiterjedt bőrtünetek (>80% BSA St. IIIA) miatt 20 Gy teljes bőr elektronbesugárzást (TSEB) kapott, mely után a javulás csak átmeneti volt. Áramlási cytometria keringő tumorsejteket mutatott (St. IVA1). Emiatt extracorporalis photopheresis (ECP), majd bexaroten terápia indult. Közeli egy évig parciális remisszió állapotban volt, majd a bőrtünetek kiterjedt relapsusát észleltük. Rebiopsia nagysejtes transzformációt véleményezett. PET-CT a bőr mellett axilláris, inguinális nyirokcsomó-érintettséget mutatott, emiatt 5 ciklus CHOP kezelést kapott, melyet a bőrtünetek progressziója miatt állítottak le. ECP kezelést újraindítottuk, majd MTX került bevezetésre (20 mg/hét). A bőrtünetek kiterjedése csökkent, ugyanakkor mindkét lábszáron tumorok alakultak ki, melyeket irradiáltunk. Az új tünetekből végzett biopsia CD30-pozitivitást mutató nagysejtes transzformációt jelzett (1. ábra). Emiatt onkoteam és a Cutan Lymphoma Munkacsoport brentuximab vedotin kezelés bevezetését javasolta.

Egyedi méltányosság alapján 2018 júniusában (a tünetek kezdete után 18 évvel) kezdtük a brentuximab vedotin kezelését, az anamnézisben szereplő B-hepatitis miatt csökkentett (1,2 mg/kg) dózisban. A kezelés hatására bőrtátsza jelentősen javult, a diffúz erythema, a korábban rapidan terjedő infiltrált csomók és a makacs tenyéri hyperkeratotikus, rhagadiform infiltrátum nagy méretékben regresszióba mentek (2. ábra)

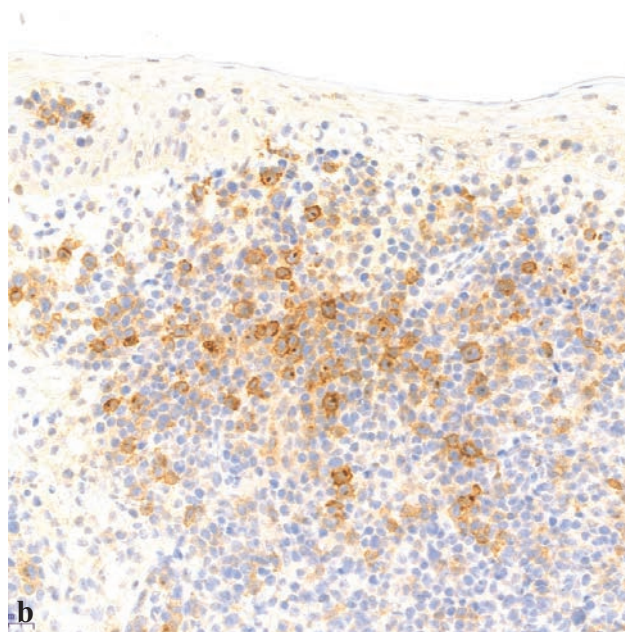
A 11. infúzióig a szinte teljes remisszióba került, majd a 13. infúzió után kis mértékű visszaromlást észleltünk. A beteg közérzete jó, szubjektív panasa nincs.

Érdemi mellékhatás nem jelentkezett.

2. eset

Az 57 éves férfi anamnézisében gyógyszeresen kezelt hipertónia, hyperuricaemia, gerincsérv, 2-es típusú diabetes mellitus szerepel.

45 éves korában homlokán kialakult tumorok szövettani vizsgálata folliculotrop MF-t igazolt. Staging nyirokcsomó-, vér-, belső-érintettséget nem mutatott (St. IIB). A tumorok alacsony dózisu irradiációra gyógyultak. Később a végtagokon, törzsen, fejbőrön jelentkező karéjos plakkok, nodusok miatt (több megerősítő szövettan után) interferon-alfa 2a kezelést vezetünk be az infiltráltabb nodusok, tumorok felületi radioterápiája mellett. A fokozatos dózisemelés (max. 3x9 ME) ellenére progressziót észleltünk, ugyanakkor a be-



1.b ábra

CD30 pozitívítást igazoló immunhisztokémiai reakció a nagysejtes komponensen (20x)



2. ábra

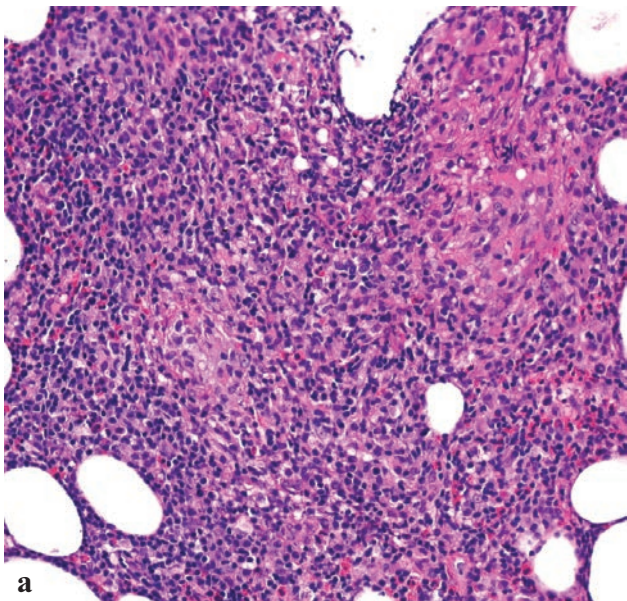
A klinikai kép változása az 1. beteg esetében a brentuximab vedotin kezelés alatt

teg 19 kg-os súlyvesztést és nyelési nehézség kialakulását jelezte. Emiatt az interferon dóziscsökkentése mellett bexaroten kezelést vezetünk be. 3,5 év után a Roferont elhagytuk, a bexaroten dózist 300 mg/m²-re emeltük, mellyel részleges remisszióban maradt (mSWAT: 20). További 2,5 év monoterápia után a bőrtünetek progresszióját tapasztaltuk (mSWAT:40). Restaging szisztematizációt nem mutatott (St. IIB). Mivel az állapot rosszabbodott interferon ismételt bevezetése mellett, egy rebiopszia során leírt CD30 pozitivitás (3. ábra) alapján az onkoteam brentuximab vedotin bevezetését javasolta. Emelkedett transzaminázok, GGT, kreatinin kináz (CK) miatt a kezelést csökkentett dózisban (1,2 mg/kg) kapta 5 alkalommal. Az utolsó infúzió után anaphylaxiás reakció indulását észleltük kiterjedt urticák, torokban gombócérzés, nehézlégzés formájában. Parenterális epinephrin, szteroid és antihisztamin mellett tünetei megszűntek, az obszerváció alatt nem ismétlődtek. A brentuximab kezelés 3 hónapja alatt a korábbi tumorosan infiltráltabb tünetek visszahúzódtak, a mérsékelt infiltrált plakkok perzisztáltak (4. ábra). Felmerült a deszenzibilizáció lehetősége, de ezt annak kockázata és az elért klinikai javulás mérlegelése után elvetettük, bexaroten ismételt bevezetése mellett döntöttünk.

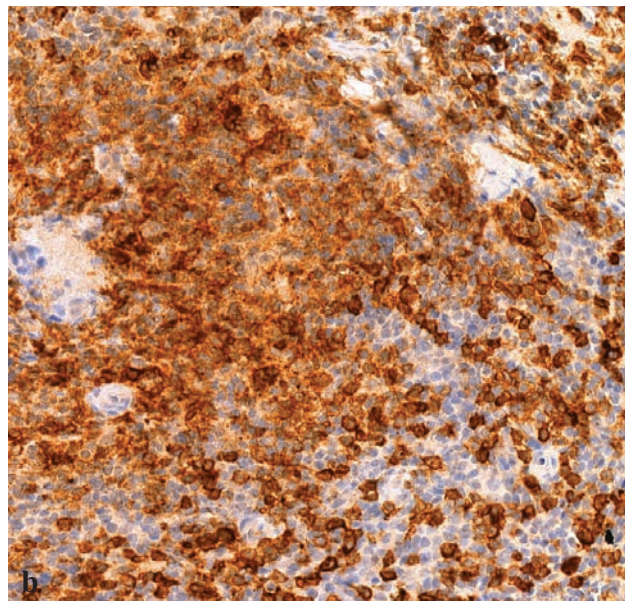
Összefoglalás

A cutan T-sejtes lymphomák kezelése továbbra is komoly kihívást jelent az ezzel foglalkozó szakembereknek. A betegségecsoportba tartozó kórképek többsége indolens, azaz lassú progressziót mutató, de terápiareszisztens megbetegedés. Végleges gyógyulás csak kivételesen fordul elő. Az agresszív, cytotoxicus kezelések (kemoterápia) alkalmazása nem jár túlélési előnnyel, ugyanakkor súlyos szövődményekhez vezethet. Emiatt korai stádiumokban a bőrre irányuló kezelések alkalmazása javasolt, később pedig az első vonalbeli szisztémás kezelések általában jól tolerálható, uralható mellékhatásokat okozó, a beteg immunkompetenciáját megőrző entitások.

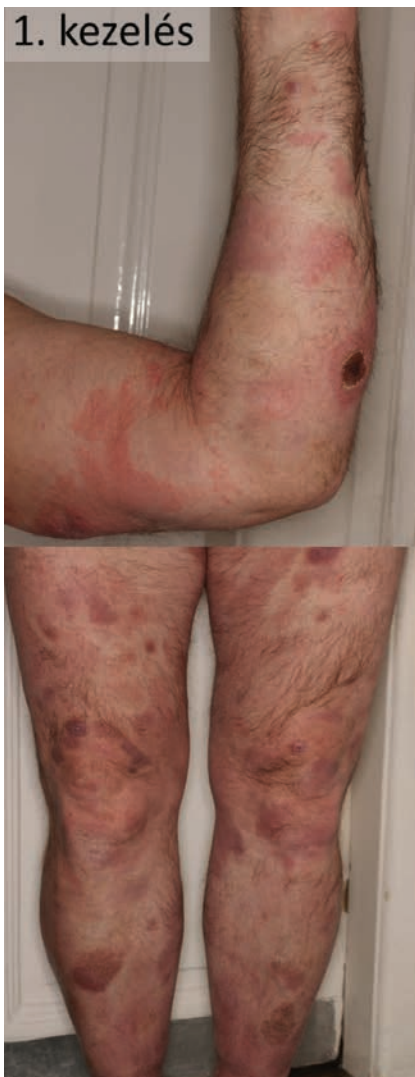
Mivel jellemzően hosszabb-rövidebb idő után az esetek többségében hatásvesztés, progresszió jelentkezik, fontos,



3.a ábra
Folliculotrop mycosis fungoides (HE 20x)



3.b ábra
CD30 pozitívítást igazoló immunhisztokémiai reakció (>50%)



4. ábra
A jellemző klinikai tünetek változása az 2. beteg esetében a brentuximab vedotin kezelés alatt

hogy másod- és többedvonalban is a fenti kritériumoknak többé-kevésbé megfelelő kezelések álljanak rendelkezésre. A progrediáló, CD 30 pozitív CTCL-ben szenvedő betegek kezelése esetén a brentuximab vedotin továbblépési lehetőséget jelent.

A szignifikánsnak nem nevezhető betegszámon szerzett első tapasztalatainkat a következőkben tudjuk összefoglalni:

Bár mindkét beteg esetén a kezelés csökkentett dózisban történt, a klinikai javulás már az első infúzió után észlelhető volt. Az 1. beteg esetén a 13. infúzióig egyöntetű volt a javulás, majd mérsékelt számban, de új tünetek jelentkeztek. Ezek dinamikája még nem megítélhető. A 2. betegnél az 5 infúzió alatt elért javulás részleges volt, de a kezelés elhagyását követő kb. 3 hónapos kezelésmentes időszakban is stabil volt. Mindkét beteg jelentős javulást élt meg a kezelés hatására, mely az alapbetegsége jellemző szubjektív panaszokat teljes mértékben megszüntette.

Az első beteg esetén érdemi mellékhatást nem észleltünk sem a csökkentett, sem az előírás szerinti dózisú kezelés esetén. A beteg vesefunkciója javulást mutatott, májenzim értékei normál tartományban voltak, B-hepatitis fellángolása (a tenofivir prophylaxis mellett) nem következett be. Véréképe stabil, infekciót nem tapasztaltunk, perifériás neuropátiára utaló panasz nem alakult ki.

A 2. betegnél a brentuximab-vedotin kezelést túlérzékenységi reakció miatt kellett elhagyni. Az induló tüneteket időben észlelve tünetei kontrollálhatóak voltak, de ez az epizód is felhívja a figyelmet a kezelés utáni obszerváció fontosságára. Egyéb mellékhatást a betegnél kezelése során nem tapasztaltunk.

Összességében úgy véljük, hogy az első szisztémás kezelés után progressziót mutató CTCL-ben szenvedő betegek kezelésére, 10% feletti CD30 pozitivitás esetén a brentuxi-

mab vedotin megfelelő biztonsággal adható, jó terápiás választ ígérő szer.

IRODALOM

1. *Jawed S. I., Myskowski P. L., Horvitz 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) Feb 70 (2), 205-16.
2. *Willemze R., Cerroni L., Kempf W. és mtsai.*: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* (2019) Apr 133(16), 1703-1714
3. *Prieto-Torres L., Rodriguez-Pinilla S. M., Onaindia A. és mtsai.*: CD30-positive primary cutaneous lymphoproliferative disorders: molecular alterations and targeted therapies. *Haematologica.* (2019) Feb 104(2), 226-235.
4. *Martin J. M., Wu H., Barta S. K.*: CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Chin Clin Oncol.* (2019) Feb 8(1), 4.
5. *Jawed S. I., Myskowski P. L., Horvitz 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) Feb 70(2), 223-17
6. *Willemze R., Hodak E., Zinzani P. L. és mtsai.*: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* (2018) Oct, 30–40
7. *Van Der Weyden C., Dickinson M., Whisstock J. és mtsai.*: Brentuximab vedotin in T-cell lymphoma. *Expert Rev. Hematol.* (2019) Jan 12(1), 5-19.
8. *Scarlsbrick J.*: Brentuximab vedotin therapy for CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a targeted approach to management. *Future Oncol.* (2017) Nov 13(27), 2405-2411.
9. *Prince H. M., Kim Y. H., Horovitz S. M. és mtsai.*: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* (2017) Aug 390(10094), 555-566.

Érkezett: 2019. 05. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 22.