

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 kapcsolatos, ami agresszívebb klinikai folyamatot jelez (4).

A MF és SS betegekre jellemző, különösen előrehaladott stádiumokban az immun-suppresszív 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). Képpalkotó vizsgálatok 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 immunszuppresszív 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 kezelések hatékonyságán 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 evidenciák alapján 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, sejt differenciálódást,

anti-angiogenezist és autofágiát indukáltak a malignus sejtekben. Nukleáris hatásuk mellett számos sejtfuncióval 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 sejt mobilitásba és az angiogenezisbe, így módon indukálva a sejthalált és differenciálódást. Kiváló gátló hatást mutatott a rosszindulatú limfoid sejt vonalakon, ideértve a HTLV-1-fertőzött T-sejt vonalakat, 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 tumorellenes 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, Milstien 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. Borcherding 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.: Deregulation 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.