

Allogén őssejt-transzplantáció cutan T-sejtes lymphomában – Egy ritka, de potenciálisan kuratív lehetőség

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in cutaneous T-cell lymphoma – A rarely applied but potentially curative therapeutic option

RASKA ALEXANDRA DR.¹, GOPCSA LÁSZLÓ DR.¹, ANDRIKOVICS HAJNALKA DR.²,
BALOGH ALEXANDRA DR.¹, FÁBIÁN JÁNOS DR.¹, FARKAS PÉTER DR.³,
JESZENSZKY KRISZTINA DR.¹, LAKATOS VIKTOR DR.¹, MASSZI TAMÁS DR.³,
MEGGYESI NÓRA DR.², PAKSI MELINDA DR.¹, SZABÓ BÁLINT DR.¹, SZILVÁSI ANIKÓ DR.⁴,
TÁRKÁNYI ILONA DR.³, WOHNER NIKOLETT DR.¹, REMÉNYI PÉTER DR.¹

Dél-pesti Centrumkórház-Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológia és
Őssejttranszplantációs Osztály, Budapest¹, Dél-pesti Centrumkórház – Hematológiai és
Infektológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Laboratórium, Budapest², Semmelweis Egyetem
Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest³, Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

Az előrehaladott cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) kezelése a betegség biológiai és klinikai heterogenitása, valamint a gyakori terápiarezisztencia miatt továbbra is jelentős kihívás. Tartós remisszió kizárólag az allogén hematopoetikus őssejt-transzplantációval (allo-HSCT) érhető el. Jelen összefoglalónkban áttekinthetjük az allo-HSCT szerepét az 1984–2024 között Budapesten őssejt-transzplantáción átesett CTCL betegek retrospektív elemzésével és a nemzetközi vizsgálatok eredményeinek összevetésével. Az elmúlt 40 év felmért allo-HSCT eseteinek 0,5%-át képezte CTCL. A betegek többségét előrehaladott stádiumban, medián három terápiás vonal után, parciális remisszióban vagy progresszióban transzplantáltuk. A kondicionálás 67%-ban redukált intenzitású (RIC), 33%-ban myeloablatív (MAC) volt. Akut, bőrt érintő graft-versus-host betegség (GVHD) 67%-ban fordult elő. A mortalitás 67%, a relapszusarány 44% volt. Késői relapszus után donor lymphocita infúzióval (DLI) tartós remisszió volt elérhető. Az allo-HSCT szerepe CTCL-ben kuratív potenciálja ellenére marginális, szélesebb körű alkalmazását a betegek gondozásában résztvevő társszakmák szorosabb együttműködése teheti lehetővé.

Kulcsszavak:

cutan T-sejtes lymphoma – mycosis fungoides
– Sézary-szindróma – graft-versus-host
betegség – allogén hematopoetikus
őssejt-transzplantáció

SUMMARY

The management of advanced-stage cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) remains a major clinical challenge due to the pronounced biological and clinical heterogeneity of the disease and its frequent resistance to therapy. Durable remission can be achieved solely through allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). In this summary, we review the role of allo-HSCT in CTCL, based on a retrospective analysis of patients who underwent stem cell transplantation in Budapest between 1984 and 2024, in comparison with international data. CTCL accounted for only 0.5% of adult allo-HSCTs performed over the past 40 years. The majority of patients underwent transplantation in advanced stage disease, following a median of three prior lines of therapy, either in partial remission or with progressive disease. Conditioning regimens were reduced-intensity (RIC) in 67% and myeloablative (MAC) in 33% of cases. Acute graft-versus-host disease (GVHD) involving the skin occurred in 67% of patients. Overall mortality was 67%, and the relapse rate was 44%. Durable remission was achieved in some cases of late relapse with donor lymphocyte infusion (DLI). Although allo-HSCT offers curative potential in CTCL, its application remains limited. Closer cooperation among disciplines involved in the management of these patients may promote its more widespread use.

Key words:

Sezary syndrome – Mycosis fungoides
– cutaneous T-cell lymphomas –
graft-versus-host disease – hematopoietic
stem cell transplantation

Rövidítések:

allo-HSCT	allogén hematopoetikus őssejt-transzplantáció
AECTCL	agresszív epidermotrop cutan T-sejtes lymphoma
ATG	anti-thymocyt globulin
BV	brentuximab vedotin
CHOEP	cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid, prednison
CR	komplett remisszió
CTCL	cutan T-sejtes lymphoma
DLI	donor lymphocyt infúzió
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	extracorporalis photopheresis
EESzT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér
GVL	graft-versus-lymphoma hatás
GVHD	graft-versus-host betegség
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphomas
MAC	myeloablátív kondicionálás
MF	mycosis fungoides
MMF	mycophenolat mofetil
MUD	matched unrelated donor
NMA	non-myeloablátív kondicionálás
NRM	nem relapsushoz köthető halálozás
OS	teljes túlélés
PD	progresszív betegség
PET-CT	pozitronemissziós tomográfia–komputertomográfia
PFS	progressziómentes túlélés
PR	parciális remisszió
PUVA	psoralen + UVA fototerápia
RIC	redukált intenzitású kondicionálás
SS	Sézary-szindróma
TSEBT	teljes testfelszín elektronbesugárzás

A cutan T-sejtes lymphomák az extranodális non-Hodgkin lymphomák ritka és kliniko-patológiailag heterogén alcsoportját képezik (1). Terápiarezisztens, előrehaladott CTCL-ben a nemzetközi irányelvek az allogén őssejt-transzplantációt korán, már másodvonalbeli terápiaként javasolják (2, 3, 4). A hosszútávú betegségkontrollt a graft-versus-lymphoma (GVL) immunológiai mechanizmusa biztosítja, mely során a bőr immunkompetens mikrokörnyezete és a malignus T-sejtek fokozott antigénexpressziója tovább erősíti a célzott reziduális tumor eliminációt. Az allo-HSCT hatékonyságáról kis számú retrospektív vizsgálat és esettanulmány áll rendelkezésre az irodalomban. A publikált eredmények azonban figyelemre méltóak: a hosszú távú túlélés a betegek csaknem felénél reálisan elérhető (5,6). Jelen tanulmányunk célja az allo-HSCT szerepének bemutatása CTCL-ben, a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi adatok elemzésével. Beteganyagunk jellemzőinek statisztikai feldolgozása különös jelentőségű; egyrészt az igen alacsony esetszám miatt felhívja a figyelmet a transzplantációra irányított betegek számának szükséges növelésére, másrészt hozzájárulhat a klinikai döntéshozatal és a transzplantációs stratégia finomításához e ritka betegcsoport esetében.

Betegek és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkban a Dél-pesti Centrumkórház – Hematológiai és Infektológiai Intézet (DPC) és elődjeiben 1984. január és 2024. december között cutan-T-

sejtes lymphoma miatt allo-HSCT-vel kezelt 9 beteg anyagát tekintettük át. A CTCL diagnózisa minden esetben az ISCL/EORTC kritériumain alapult. Az adatok forrásául a MedWorks kórházi informatikai rendszer, valamint az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Térben (EESzT) elérhető dokumentáció szolgált. Rögzítésre kerültek a betegek demográfiai adatai, stádiumbesorolása, remissziós státusza. Dokumentáltuk a transzplantáció előtti és utáni kezeléseket, a terápiás válaszokat, a donortípusokat, a kondicionáló kezeléseket, valamint az akut és krónikus GVHD előfordulását és Glucksberg-kritériumok szerinti kiterjedését (7). A transzplantációk indikációját, kivitelezését és utógondozását minden esetben az Országos Felnőtt Őssejt-transzplantációs Bizottság előzetes döntése előzte meg, a European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) aktuális irányelveivel összhangban. Valamennyi beteg a transzplantációt megelőzően írásos hozzájárulást adott klinikai adatainak későbbi feldolgozásához az EBMT előírásainak megfelelően (8). A közleményben szereplő betegfotók a páciens saját képei, felhasználásukhoz előzetesen írásos beleegyezés történt.

Eredmények

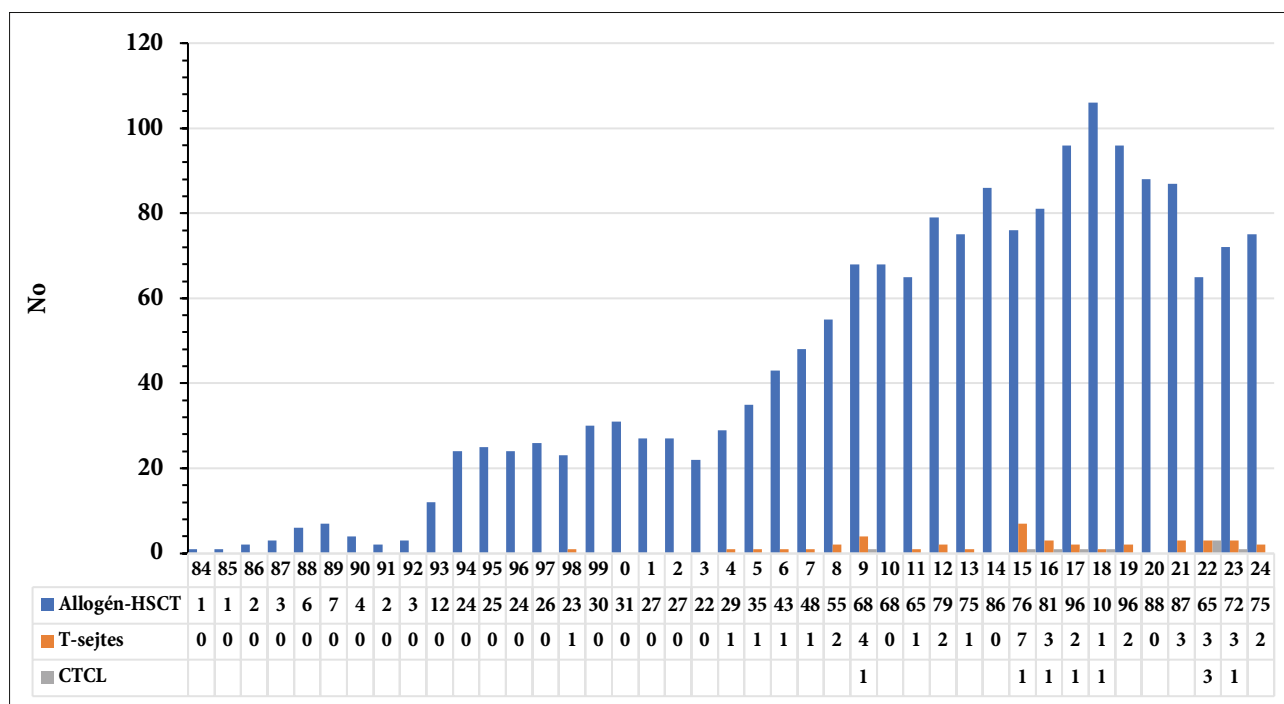
Transzplantáció előtti klinikai és betegadatok

1984 és 2024 között összesen 1793 felnőtt allo-HSCT történt Budapesten. Az összes eset 22%-a T-sejtes lymphoma, míg mindössze 0,5%-a cutan T-sejtes lymphoma indikációjával történt (1. ábra).

A kilenc CTCL beteg medián életkora a transzplantáció időpontjában 46 év volt (29–54 év), a nemi megoszlás enyhe férfi túlsúlyt mutatott (5/9). A betegcsoportok klasszifikációja szerint: Sezary szindróma (SS) öt esetben, agresszív epidermotrop CTCL egy, folliculotrop Mycosis Fungoides (MF) nagysejtes transzformációval két esetben, míg egy betegnél cutan gamma-delta T-sejtes lymphoma szerepelt. Az allo-HSCT idején valamennyi beteg előrehaladott stádiumú volt (III. stádium: $n = 3$; IV. stádium: $n = 6$) és a remisszióstatuszuk is kedvezőtlennek bizonyult: 4 beteget parciális remisszió (PR), 4 progresszív betegség (PD), míg 1 beteget komplett remisszióban (CR) transzplantáltunk. A korábbi terápiás vonalak száma (medián: 4 vonal; tartomány: 1–9), valamint a diagnózistól az allo-HSCT-ig eltelt idő hossza (medián: 37 hónap; 9–70 hónap) széles tartományban mozgott. 7 beteg kapott megelőzően brentuximab vedotinnal (BV) kombinált szisztémás citosztatikus kezelést (CHOEP/ GemOx/ Bendamustin protokollt).

Transzplantációs adatok

A transzplantációs aktivitás az elmúlt években növekvő tendenciát mutatott: 2010 előtt egy, 2020 után négy allo-HSCT történt. Négy HLA-identikus testvérdonorral, három esetben 10/10 vagy jobb HLA egyezésű idegen donorral, míg az elmúlt két évben két haploididentikus donorral történt transzplantáció. Kondicionáló kezelésként redukált intenzitású protokollt kapott 6/9 beteg, myeloablátív



1. ábra

1984–2024 közötti allo-HSCT-k számának alakulása, melyen belül kiemeltük a T-sejtes non-Hodgkin lymphomák (sárga) és a cután T-sejtes lymphomák (szürke) eseteit

2/9 beteg, míg egy esetben non-myeloablatív sémát alkalmaztunk. A GVHD-profilaxis tacrolimus – rapamycin (n = 1), tacrolimus – sirolimus (n = 3), poszttranszplantációs cyclophosphamid – tacrolimus – mycophenolát-mofetil – ATG (n = 3), valamint az elmúlt 2 évben cyclophosphamid- tacrolimus – ruxolitinib (n = 2) voltak. Akut GVHD 6/9 betegnél alakult ki, minden esetben 2-3. fokozatú bőrt érintő. Krónikus GVHD a betegek egyharmadában fordult elő: 1 extenzív bőr, 1 limitált sicca-szindróma és a 2-es fokozatú máj-GVHD formájában (1. táblázat).

Klinikai kimenetel és relapszus

A követési idő jelentős variabilitást mutatott, medián 78 hónap volt (18–182 hónap). A teljes betegcsoportban a medián túlélés 37,6 hónapnak adódott. Az összsmortalitás 67% volt (n = 6), melynek harmada az első éven belül következett be relapszussal összefüggésben. A nem relapszushoz köthető mortalitás (NRM) 22% volt, halálként GVHD és szepszis, valamint stroke szerepeltek. A relapszus incidenciája 44%-nak adódott (n = 4), a medián relapszusmentes idő 7,5 hónap volt (2–59 hónap). A relapszus kezelésekként mind a négy beteg donor lymphocita infúzióban (DLI) részesült, amelyet szisztémás kemoterápia (n = 2), radioterápia (n = 1), extracorporalis photopheresis (n = 3), brentuximab vedotin (n = 2), vagy anti-PD-1 kezelés (n = 1) egészített ki. A GVL-hatás fokozása érdekében a DLI mellett az immunszuppresszió átmeneti csökkentésére vagy elhagyására is sor került. A betegek fele reagált a fenti kezelésekre, a két parciális remisszióba került beteg hosszútávon reagált (26 hónap, illetve 34 hónap).

Esetbemutató

A 31 éves nőbetegnél 2018-ban enyhe, viszkető bőrtünetek, majd egy év múlva multiplex bőrelváltozások alakultak ki: kisebb tumorok az arcon, viszkető, erythemás plakkok a háton, valamint follicularis papulák a törzsön és végtagokon. A bőrbioopszia epidermotrophismust mutató, klonális elváltozásra gyanús T-sejtes infiltrátumot írt le. A beteg ezt követően két évig nem jelentkezett szakellátásban. 2021 végén a bőrtünetek progressziója miatt készült ismételt biopszia folliculotrop mycosis fungoides diagnózist adott. A PET-CT-n FDG-avid supra- és infradiaphragmatikus nyirokcsomók kerületek leírására, vérértétség nem volt igazolható. Előrehaladott stádiumra (IVA1) tekintettel 2022 tavaszától a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikán kombinált immunkemoterápiás kezelése indult, amelyet a fertilitás megőrzése céljából ovarium cryoprezerváció előzött meg. A beteg 6 ciklus BV-GemOx kezelés után parciális remisszióba került, majd klinikai progresszió miatt BV-bendamustin és BV-CHP sémák szerint kapott kezeléseket, rövid terápiás válasszal. A szisztémás kezelés megkezdésével egyidejűleg a beteget betérjesztették allo-HSCT-re az Országos Felnőtt Össejt-transzplantációs Bizottság felé és elkezdődött a pretranszplantációs kivizsgálása, mely során testvére HLA-identikus donornak bizonyult. 2023. május 23-án a DPC Össejt-transzplantációs Osztályán parciális remisszióban, myeloablatív kondicionálást követően megtörtént az allo-HSCT. GVHD-profilaxisként tacrolimus és ruxolitinib kombinációját alkalmaztuk. Hospitalizációja során 2-es fokozatú, akut felső gasztrointesztinális GVHD alakult ki, amely budesonid kezelésre jól reagált. Az allo-HSCT-t követően a viszketés azonnal elmúlt és a bőrtünetek lassan, hónapok alatt csaknem teljesen regrediáltak. A beteg két éve komplett remisszióban van, molekuláris szinten

Változók	összes n= 9
Életkor (medián):	46 év (29-54 év)
Férfi	5
Nő	4
Szövettani típusok:	
SS	5
AECTCL	1
Folliculotrop MF, nagysejtes transformatio	2
Cutan gammadelta TCL	1
Betegség stádium:	
III.A	3
IV.A2/B	6
Korábbi kezelési vonal (medián)	4 vonal (1-9)
Pretransplantációs betegség státusz:	
CR	1
PR	4
PD	4
Diagnózis-Tx között eltelt idő (medián)	37 hó (9-70 hó)
Transzplantáció ideje:	
2010 előtt	1
2010-2020	4
2020-	4
Donor:	
HLA-identikus	4
MUD	3
Haploidentikus	2
Kondicionálás:	
MAC (busulfan-alapú)	2
RIC (fludarabin-alapú)	6
NMA	1
GVHD profilaxis:	
tacrolimus – rapamycin	1
tacrolimus-sirolimus	4
postgraft-cyclophosphamid-tacrolimus-MMF	3
tacrolimus-ruxolitinib	2
GVHD fokozat:	
I	1
II	4
III	3
IV	1

1. táblázat

Demográfiai, betegség és transzplantációs jellemzők

100% donor kimérizmussal. A jelenleg is perzisztáló, limitált sica-szindrómát okozó krónikus GVHD az életminőségét érdemben nem befolyásolja. A jövőben gyermekvállalást tervez, mely miatt megkezdődött hormonterápiás kezelése (2. a, b, c, d, e, f ábra).

Megbeszélés

Retrospektív vizsgálatunk kis esetszáma nem teszi lehetővé annak kvantitatív összehasonlítását a nemzetközi irodalommal, tendenciózus összefüggések feltárására azonban lehetőség nyílik. *Goyal és mtsai* által 2023-ban közzétett metaanalízisben 15 tanulmány 557 előrehaladott stádiumú CTCL betegének túlélési eredményeit összesítették. Eredményeik szerint 1 és 3 éves OS 51% valamint 40% volt, míg a 1 és 3 éves PFS 42% illetve 33%-nak adódott. (5) A leghosszabb követési idejű, kiterjesztett EBMT tanulmány alapján a transzplantált betegek mintegy 40%-a akár 7 évig is túlélhet (9). A túlélést elsősorban a transzplantációkor meglévő betegségstátusz, az előző kezelési vonalak száma, valamint a kondicionálás intenzitása befolyásolta. *Goyal és mtsai* metaanalízise alapján a csökkentett intenzitású kondicionálás szignifikánsan jobb túlélést eredményezett (OS: 58% vs. 30%, $p<0,001$), miközben a relapszusaráta nem növekedett jelentősen a MAC protokollhoz képest (5). *A Domingo-Domenech és mtsai* szerint három vagy több korábbi kezelési vonal független negatív prognosztikai tényezőt jelentett (10). *Mori és mtsai* kimutatták, hogy a transzplantáció idején legalább részleges remisszióban lévő MF/SS betegek 3 éves OS-e szignifikánsan jobb volt, mint a nem remisszióban lévőké (55,0% vs. 20,1%, $p<0,05$). (11) Saját beteganyagunkban a medián túlélés elmarad a nemzetközi adatokhoz képest, mely a felsorolt kedvezőtlen prognosztikai tényezők magas arányának tulajdonítható. Az első prospektív, multicentrikus, kontrollált CUTALLO-vizsgálat 99 előrehaladott CTCL (MF/SS) betegnél közvetlenül hasonlította össze az allo-HSCT és a modern szisztémás terápia hatékonyságát. Az elemzés alapján a HSCT-csoportban a progressziómentes túlélés szignifikánsan jobb volt (medián PFS: 9 vs. 3 hónap; HR: 0,38; $p<0,0001$), a teljes túlélés tekintetében javuló tendencia látszott (HR:0,54), a relapszusarány megfelelő volt (45% vs. 86%) és az életminőség is szignifikánsan javult a szisztémás kezelésben részesülőkhöz képest (12).

A relapszus továbbra is az allo-HSCT egyik legfőbb kihívása CTCL-ben. Ezt saját adataink is megerősítik, ugyanis a relapszusarány 44% volt, a relabált betegek körében pedig a mortalitás 100%-nak adódott. Kezdeti relapszus esetén – GVHD hiányában – az első terápiás lépés az immunosuppresszió fokozatos csökkentése lehet, melynek hatásosságát számos tanulmány bizonyítja (13). A sejterápia a GVL effektus erősítésén keresztül kiemelt hatékonyságú CTCL-ben, ugyanakkor magával hordozza a GVHD kialakulásának fokozott kockázatát. Egy japán közlemény szerint a donor lymphocytá infúzióval a betegek közel 60%-nál komplett vagy részleges remisszió volt elérhető (14). A francia összejt-transzplantációs társaság és cutan lymphoma munkacsoport által publikált multicentrikus közleményben, amelyben a relapszusok többsége kizárólag a bőrt érintette, a DLI-kezelés után 34 hónap, DLI-t bortezomibbal kombi-



2. a, b, c, d, e, f ábra

A felső sor bal oldali képén (a) a beteg kezdeti bőrtünetei, majd jobb felé haladva a szisztémás kezelésre bekövetkezett átmeneti remisszió (b) és relapszus (c) során rögzített klinikai státusza látható. A (d) kép a transzplantáció időpontjában, a következő két kép (e, f) a transzplantációt követően a bőrtünetek fokozatos regresszióját dokumentálja

Szerzők	Intézmény vagy kutatócsoport/dátum/vizsgálat típusa	Esetszám és diagnózisok	Kondicionálás	Medián követési idő	Medián előző vonal	Betegség-státusz	OS	PFS	NRM	Relapszus-arány
Duarte et al.	EBMT (1997–2007) retrospektív	60 (MF= 36; SS= 24)	MAC=15 RIC=4	36 hó	4 (1–12)	na.	1 éves: 61% 3 éves: 54%	1 éves: 52% 3 éves: 34%	22%	47%
Domingo-Domenech et al.	EBMT (2008–2011) retrospektív	53 (MF= 41; SS= 12)	MAC=42 RIC=11	39 hó	3 (0–4)	na	1 éves: 56% 3 éves: 38%	1 éves: 34% 3 éves: 26%	26%	45%
Delioukina et al.	City of hope (2001–2008) retrospektív	11 MF/SS	RIC=11	15,4 hó (1-104)	6 (4–9)	CR = 1 PR = 1 PD = 9	2 éves: 55%	2 éves: 45%	22%	27%
Cengiz et al.	Ankara University School of Medicine (2012–2021) retrospektív	20 (MF=15 SS= 5)	MAC=7 RIC=13	10,5 hó (0,3–113)	5 (3–8)	CR = 2 PR = 3 PD = 15	1 éves: 48%	1 éves: 45% 5 éves: 32%	35%	20%
Hosing et al.	MD Anderson (2001–2013) prospektív	47 (MF= 30; SS= 17)	MAC=3 NMA/RIC= 44	2 év (15 nap -12,5 év)	6 (2–11)	CR:7 PR: 28 SD/PD: 12	4 éves: 51%	4 éves: 26%	10,4%	50%
Lechowicz et al.	CIMBTR (2000–2009) retrospektív	129 MF/SS	MAC=46 NMA/ RIC=83	RIC = 39 hó MAC = 32 hó	46%-nak 4 vagy több	CR:8 SD/PD: 44 relapsus: 28 nincs adat: 49	1 éves: 54% 3 éves: 41%	1 éves: 32% 3 éves: 17%	22%	61%
Duvic et al.	MD Anderson (2001–2008) retrospektív	19 (MF=9 SS= 10)	NMA = 19	19 hó (1,3–8,3 év)	4 (1–7)	CR = 4 PR = 4 PD = 6 SD = 5	2 éves: 79%	2 éves: 53%	12%	39%
Stamouli et al.	National and Kapodistrian University of Athens (2015–2021) retrospektív	10 (MF=8 SS=2)	RIC= 10	20 hó (2-52)	4 (3–6)	PD= 10	51 hó	51 hó	12%	30%
Angelov et al.	St. James Hospital (2010–2015) retrospektív	15 (MF=7 SS=8)	MAC=5 RIC=10	32 hó (1,6-76)	3 (1–6)	na.	3 éves: 38%	na.	na.	52%
De Masson et al.	CUTALLO csoport (2016–2022) prospektív	99 HSCT csoport: MF= 37; SS= 18 non-HSCT csoport: MF= 24; SS= 20	RIC= 55	HSCT csoport: 13,2 hó non-HSCT csoport: 12,4 hó	3 (2–5)	na	3 éves: 51%	HSCT csoport: 50% non-HSCT csoport: 14%	9%	HSCT csoport: 47% non-HSCT csoport: 86%

2. táblázat
Allo-HSCT eredményei előrehaladott CTCL-ben, vizsgálatok összefoglalás

válva 4 év tartós remissziót értek el (15). Szintén francia, allo-HSCT után relabált CTCL betegeket vizsgáló DLI-kohorszban az 1 éves OS 100%, 5 éves OS 59%-nak adódott. A beteg 75%-nál ismételt relapszus következett be a DLI után, azonban a 2. relapszusig eltelt medián idő hosszú, több mint egy év volt (405 nap). A vizsgálatban a betegek közel felénél krónikus GVHD, 2 betegnél extenzív GVHD alakult ki (16). Korlátozott számú tanulmány számol be a DLI interferonnal, lokális sugárkezeléssel, carmustinnal vagy bortezomibbal való kombinált alkalmazásáról relapszus kezelésére (17). Egy esettanulmányban PUVA és bexaroten kombinációját alkalmazták a DLI mellett, mely tartós komplett remissziót eredményezett akut GVHD kialakulása nélkül. (18) Négy relabált betegünk esetében kettőnél több mint 2 éves remissziót értünk el DLI-vel, mely alátámasztja ezen sejterápia hatékonyságát.

Az EBMT regiszter alapján a nem relapszushoz köthető mortalitás számottevő, 1 évnél 26%, 3 évnél pedig 28%

volt (10). Ugyanakkor a redukált intenzitású, teljes testfel-szín elektronbesugárzás (TSEBT) -alapú kondicionálás-ban részesült kisebb kohorszokban (35–41 beteg) alacsonyabb 1 és 2 éves NRM arányokat (3–10 % és 12–14 %) is közöltek (19). Az NRM két legfontosabb tényezője a GVHD, valamint a progresszív T-sejt deficiencia és a bőr-integritás sérülése következtében kialakuló súlyos infekciók. Saját beteganyagunkban az akut és krónikus GVHD incidenciája a nemzetközi irodalomban közölt adatok-hoz hasonló volt (20). Az MD Anderson Cancer Center alacsonyabb GVHD-rátát (28–32%) közölt, melynek háttérében a transzplantáció előtti TSEBT alkalmazása állhat, hiszen a tumortömeg csökkentésével a bőrben viszsza-maradó alloantigének mennyisége is csökkenhet, ezáltal mérséklődhet a GVHD-t kiváltó lokális immunválasz (2. táblázat) (13).

A jövőbeni klinikai kimenetek javítása érdekében több szerző javasolja a pretranszplantációs bridging terá-

piák bevezetését. A TSEBT nemcsak a GVHD, hanem a relapszus gyakoriságának mérsékléséhez is vezethet (21). A brentuximab vedotin alapú kezelések javíthatják a transzplantáció előtti remisszióstatuszt, ezáltal bővítve az allogén HSCT-re potenciálisan alkalmas betegek körét (22). Továbbá a poszttranszplantációs DLI alkalmazása több vizsgálat szerint már preemtpíven vagy molekuláris relapszus esetén hatékony lehet (23). Mindemellett a transzplantációt követő első évben alkalmazott fenntartó kezelések (pl. alacsony dózisú interferon, retinoidok, mogamulizumab, PD-1 gátlók) szintén előnyösek lehetnek, bár ennek hatásszosságát randomizált vizsgálatok még nem igazolták (24). Végezetül további adatok szükségesek annak megítéléséhez, hogy milyen klinikai eredmények várhatók haploidentikus transzplantációk és post-transzplantációs cyclophosphamid-alapú GVHD profilaxis bevezetésével.

Esettanulmányunk szemlélteti a relabált/rezisztens CTCL terápiás kihívásait. A többvonalbeli kezelésekre nem, vagy átmenetileg reagáló betegünknel az allo-HSCT-t követően a bőrlaesiók lassú regressziója volt megfigyelhető, melynek háttérében a fokozatosan kialakuló és jelenleg is fennálló GVL effektus állhat. Ezzel párhuzamosan enyhe, krónikus GVHD jelentkezett, mely rámutat a GVL- és GVHD hatások közös immunológiai eredetére, valamint részben átfedő, T-sejt mediált folyamataira. A terápiás célunk tehát az allogén GVL hatás és a betegség relapszusa közötti finom egyensúly megtartása, amely a tartós betegséggkontroll záloga lehet.

Beteganyagunk feldolgozása értékes információt nyújt a hazai klinikai gyakorlat számára, és rávilágít az allogén őssejt-transzplantáció alulreprezentáltságára előrehaladott CTCL-ben. Ezen betegcsoport kimenetelének javítása érdekében elengedhetetlen lesz a jövőben a bőrgyógyász és a hematológus közötti szorosabb együttműködés, a korai, multimodális kezelési stratégia kialakítása.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki betegüknek, aki hozzájárult az esetismertetés és a klinikai képanyag publikálásához.

IRODALOM

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W és mtsai.: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* (2019) 133(16), 1703–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>
2. 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) 0;28(31), 4730–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665>
3. 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. *EJC* (2017) 77, 57–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>
4. Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S és mtsai.: NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* (2020) 18(5), 522–36.
5. Goyal A, O'Leary D, Foss F.: Allogeneic stem cell transplant for treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* (2024) 59(1), 41–51. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-02122-0>
6. 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. *Biology of Blood and Marrow Transpl*. (2020) 26(1), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.08.019>
7. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P és mtsai.: 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. (1995) 6(6), 825–8.
8. Kröger N, Mohty M, Ljungman P.: The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies Cham: Springer; 2024. <https://www.ebmt.org/ebmt-handbook>
9. Duarte R, Boumendil A, Onida F és mtsai.: Long-Term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party Extended Analysis. *J Clin Oncol* (2014) 32. doi: 10.1200/JCO.2014.57.5597.
10. Domingo-Domenech E, Duarte RF, Boumedil A és mtsai.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transpl*. (2021) 56(6), 1391–401. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01197-3>
11. Mori T, Shiratori S, Suzumiya J és mtsai.: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Hematol Oncol* (2020) 38(3), 266–71. <https://doi.org/10.1002/hon.2719>
12. de Masson A, Beylot-Barry M, Ram-Wolff C és mtsai.: Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet* (2023) 40, (10392):1941–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00329-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00329-X)
13. Hosang C, Bassett R, Dabaja B és mtsai.: Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Annals of Oncol* (2015) 26(12), 2490–5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv473>
14. Shiratori S, Fujimoto K, Nishimura M és mtsai.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Hematol Oncol* (2016) 34(1), 9–16. <https://doi.org/10.1002/hon.2162>
15. de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz J-D. és mtsai.: Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematol*. (2014) 99(3), 527–34. doi: 10.3324/haematol.2013.098145.
16. Faiz S, Abi Rached H, Forcade E és mtsai.: Donor Lymphocyte Infusion for Primary Cutaneous T Cell Lymphomas: A Study from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) and the French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFLEC). *Blood* (2018) 132, 3341. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119566>
17. Dumont M, Peffault de Latour R, Ram-Wolff C és mtsai.: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers*. (2020) 12(10). doi: 10.3390/cancers12102856.
18. Schlaak M, Kurschat P, Shimabukuro-Vornhagen A, és mtsai.: Donor lymphocyte infusions combined with systemic PUVA/bexarotene as an effective bimodal immunologic approach in a patient with relapsed cutaneous T cell lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Immunol* (2011) 25(2), 163–6. doi: 10.1016/j.trim.2011.06.008.

19. Morris SL, Thomas BR, Palanicawandar R és mtsai.: Long term outcomes of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation with TSEB TLI and ATG for Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Bone Marrow Transpl.* (2024) 59(6), 874–9. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02236-z>
20. Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J és mtsai.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transpl.* (2014) 49(11), 1360–5. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.161>
21. Duvic M, Donato M, Dabaja B és mtsai.: Total Skin Electron Beam and Non-Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Advanced Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *JCO* (2010) 28(14), 2365–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8301>
22. André R, Wolff C, Battistella M és mtsai.: Effectiveness of brentuximab vedotin before and after allogeneic stem-cell transplantation in the management of transformed mycosis fungoides. *British Journal of Dermatol.* (2020) 182(6), 1503–4. <https://doi.org/10.1111/bjd.18806>
23. Scarisbrick JJ, Dignan FL, Tulpule S és mtsai.: A multicentre UK study of GVHD following DLI: Rates of GVHD are high but mortality from GVHD is infrequent. *Bone Marrow Transpl.* (2015) 50(1), 62–7. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.227>
24. Stadler R, Scarisbrick JJ.: Maintenance therapy in patients with mycosis fungoides or Sézary syndrome: A neglected topic. *European Journal of Cancer.* (2021) 142, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.007>

Érkezett: 2025.06.27.

Közlésre elfogadva: 2025.07.30.