

Diagnostiek en behandeling van het Sézarysyndroom

Diagnosis and therapy of Sézary syndrome

M.H. Vermeer, C.J.M. Halkes, W.A.F. Marijt en L. van der Fits

Samenvatting

Het Sézarysyndroom (SS) betreft een zeldzaam type cutaan T-cellymfoom dat wordt gekarakteriseerd door een hevig jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en aanwezigheid van neoplastische T-cellen (Sézarycellen) in de huid, lymfeklieren en het perifere bloed. Op basis van immuunfenotypische markers en klonaal herschikte T-celreceptorgenen wordt SS beschouwd als een maligniteit van naar de huid migrerende 'memory' T-cellen. De diagnose SS wordt gesteld op basis van de klinische presentatie (erythrodermie en lymfadenopathie) in combinatie met het aantonen van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) T-celkloon in de huid en het perifere bloed, en 1 van de volgende criteria: >1.000 Sézarycellen/ mm^3 in het perifere bloed; verlies van de T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5; een toegenomen CD4^+ -T-cel populatie resulterend in een $\text{CD4}:\text{CD8}$ -ratio >10 . Behandeling van SS is vaak moeilijk en de prognose is doorgaans matig met een ziektespecifieke vijfjaarsoverleving rond 24%. Nieuwe ontwikkelingen in het onderzoek naar SS betreffen onder andere de identificatie van karakteristieke biomarkers voor SS die mogelijk behulpzaam kunnen zijn bij de (vroeg)diagnostiek van SS en behandeling met laaggedoseerde antilichamen tegen CD52, histon-deacetylaseremmers en allogene hematopoëtische stamceltransplantaties. De recente identificatie van cruciale signaaltransductiepaden bij SS, waaronder NFkB en STAT3, zal hopelijk leiden tot de ontwikkeling van minder toxische en effectievere behandelingen. (*Ned Tijdschr Hematol* 2012;9:45-50)

Summary

Sézary syndrome (SS) is a rare type of cutaneous T-cell lymphoma characterized by a pruritic erythroderma, generalized lymphadenopathy, and presence of neoplastic T cells (Sézary cells) in skin, lymph nodes and peripheral blood. Based on immunophenotypical markers and clonally rearranged T-cell receptor genes, SS is considered a malignancy of skin homing memory T-cells. The diagnosis of SS is based on the clinical presentation (erythroderma and lymphadenopathy) combined with demonstration of the same (cytogenetic aberrant) clone in blood and skin, and one or more of the following criteria: Sézary cell count $>1,000$ cells/ mm^3 , loss of T-cell markers CD2, CD3, CD4 and/or CD5 and an increased CD4^+ T-cell population resulting in a $\text{CD4}:\text{CD8}$ ratio >10 . Treatment of SS remains challenging with a disease specific 5-year survival around 24%. New developments in SS related research are the identification of characteristic biomarkers for SS cells that could be helpful in early diagnosis of SS, and treatment with low dose antibodies against CD52, histone deacetylase inhibitors and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Recent identification of critical pathways in the pathogenesis of this disease, including NFkB and STAT3, will hopefully lead to the development of less toxic and more efficacious therapies.

Auteurs: dhr. dr. M.H. Vermeer, dermatoloog, afdeling Dermatologie, dhr. dr. C.J.M. Halkes, hematoloog, afdeling Hematologie, dhr. dr. W.A.F. Marijt, hematoloog, afdeling Hematologie, mw. dr. L. van der Fits, moleculair bioloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M.H. Vermeer, dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel. 071 526 19 52, e-mailadres: m.h.vermeer@lumc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnose, Sézary

Key words: diagnosis, Sézary, therapy

Inleiding

Het Sézarysyndroom (SS) is in 1938 voor de eerste maal beschreven door Sézary en Bouvrain.¹ Het betreft een zeldzaam type cutaan T-cellymfoom (CTCL) dat wordt gekarakteriseerd door een hevig jeukende erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van neoplastische T-cellen (Sézarycellen) in de huid, lymfeklieren en het perifere bloed.² Het beenmerg is doorgaans niet aangedaan. Bijkomende klinische symptomen zijn alopecia, palmoplantaire hyperkeratose, onychodystrofie en ectropion. Histologisch onderzoek van huidbiopten toont doorgaans een atypisch T-celinfiltreet, dat infiltratie van de epidermis kan tonen (epidermotropie), maar vaker dermaal en perivascuair is gelokaliseerd. In ongeveer 30% van de huidbiopten van patiënten met SS wordt echter alleen een aspecifiek perivascuair infiltraat zonder atypie of epidermotropie gezien. Sézarycellen hebben het fenotype van CD4⁺ 'memory' T-cellen (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD45RO⁺ en CD62L⁺), hebben klonaal herschikte T-celreceptorgenen en brengen naar de huid 'homende' moleculen/receptoren tot expressie, zoals 'cutaneous lymphocyte antigen' (CLA) en de chemokine-receptoren CCR4 en CCR10. Op basis van deze observaties wordt SS beschouwd als een prototypische maligniteit van naar de huid migrerende 'memory' T-cellen.²

Naast de expansie van de maligne T-celpopulatie wordt vaak een afname van het aantal circulerende CD8⁺-T-cellen en 'natural killer' (NK)-cellen gezien en tevens een afgenomen cytotoxische activiteit van deze cellen.^{3,4} Klinisch is er sprake van een verminderde werking van het immuunsysteem, waardoor vooral in een vergevorderd stadium van de ziekte patiënten gevoelig zijn voor opportunistische infecties en er een verhoogde mortaliteit is door bacteriële infecties.^{3,5} Daarnaast hebben patiënten met SS een toegenomen risico op het ontwikkelen van secundaire maligniteiten en een afname van cutane type IV overgevoelighedsreacties. Deze nog incompleet gekarakteriseerde defecten in het immuunsysteem worden op dit moment voornamelijk toegeschreven aan de productie van Th2-cytokinen IL-4, IL-5, IL-10 en IL-13 door SS-cellen.⁶⁻⁸

Diagnostiek

Onderscheid tussen SS en andere vormen van erythrodermie, waaronder benigne inflammatoire der-

matosen, zoals psoriasis of eczeem en andere typen CTCL (met name erythrodermatose mycosis fungoides) is belangrijk, zowel met betrekking tot prognose als behandeling. Op basis van de voorgeschiedenis en histologie kan bij de meeste patiënten met een erythrodermie op basis van een benigne inflammatoire dermatose een diagnose worden gesteld. Het onderscheid tussen Sézarysyndroom en erythrodermatose mycosis fungoides kan op basis van het klinische beeld en histologie bijzonder lastig zijn. Daarnaast is in de histologie van de huid bij 20 tot 30% van de SS-patiënten geen typische infiltratie met tumorcellen te zien. Bij patiënten met een erythrodermie op basis van een mycosis fungoides zijn er echter in het algemeen weinig tot geen circulerende tumorcellen en kan de behandeling voornamelijk op de huid gericht zijn. Om deze redenen hangt de diagnose voor een groot deel af van het aantonen van afwijkingen in het perifere bloed.

Lange tijd was de diagnose SS gebaseerd op het kwantificeren van Sézarycellen in cytopins van het perifere bloed, maar over de criteria voor een Sézarycel (versus een geactiveerde T-cel) en het benodigde percentage Sézarycellen voor de diagnose SS bestond geen consensus. Met de introductie van flowcytometrie en T-celreceptorgenshikingsanalyse als nieuwe diagnostische technieken, werd het duidelijk dat een aantal patiënten, die op basis van het percentage Sézarycellen werden beschouwd als SS-patiënten, in feite een erythrodermie hadden als gevolg van een benigne inflammatoire dermatose. In 1997 werd in de 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC)-classificatie voor cutane lymfomen de aanwezigheid van een geëxpandeerde CD4⁺-T-celpopulatie met een CD4:CD8-ratio > 10 en demonstratie van klonale T-cellen in het perifere bloed geïntroduceerd als nieuwe en meer objectieve criteria voor de diagnose SS.⁹ In meer recente classificaties voor (cutane) maligne lymfomen, zoals de 'World Health Organization' (WHO)-EORTC-classificatie en de WHO 2008-classificatie, zijn deze criteria enigszins aangepast. Hier wordt SS gedefinieerd door de aanwezigheid van een erythrodermie, gegeneraliseerde lymfadenopathie en de aanwezigheid van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) T-celkloon in de huid en het perifere bloed.^{2,10} Bovendien dient in het perifere bloed aan 1 van de volgende criteria te worden voldaan: > 1.000 Sézarycellen/mm³; verlies van de T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5;

Tabel 1. Definitie van het Sézarysyndroom in de WHO-EORTC- en WHO 2008-classificatie.

- Klinische presentatie (erythrodermie en lymfadenopathie) gecombineerd met:
- Aantonen van dezelfde (cytogenetisch afwijkende) kloon in bloed en huid in combinatie met:
- Een of meer van de volgende criteria:
 - aantal Sézary-cellen >1.000 cellen/ mm^3
 - verlies van T-celmarkers CD2, CD3, CD4 en/of CD5
 - een toegenomen aantal CD4⁺-T-cellen resulterend in een CD4:CD8-ratio >10

een toegenomen CD4⁺-T-celpopulatie resulterend in een CD4:CD8-ratio >10 . Deze criteria vormen op dit moment de gouden standaard voor de diagnose SS (zie Tabel 1). Recentelijk zijn in een aantal studies hematologische stageringssystemen voorgesteld om het aantal tumorcellen in het perifere bloed van patiënten met een (erythroderme) CTCL, inclusief SS, te objectiveren.¹¹⁻¹³ Deze stageringssystemen met (potentieel) prognostische betekenis leunen weer sterk op het tellen van aantallen Sézarycellen en de aan- of afwezigheid van klonaliteit. In de laatste decaden is SS dus op veel verschillende manieren gedefinieerd, hetgeen vergelijking van behandelingsresultaten en prognose tussen verschillende studies onmogelijk maakt. Nadelen van de huidige WHO-criteria voor SS en de voorgestelde stageringssystemen voor bloedbetrokkenheid van CTCL zijn dat deze niet gevalideerd zijn in prospectieve klinische studies en dat specifieke markers voor SS-cellen ontbreken.

Nieuwe markers voor het Sézarysyndroom

Recente studies hebben verschillende nieuwe biomarkers voor de maligne T-cellen bij SS beschreven, waaronder eiwitmarkers (expressie van CD158k/KIR3DL, T-plastin, CD27 en verlies van CD26), mRNA-expressie (toegenomen expressie van T-plastin (PLS3), GATA-3, CD1D, TRAIL, Epha4, Twist, CDO1, DNMT3 en afgenomen expressie van STAT4) en genetische afwijkingen (deletie van NAV3, amplificatie van cMYC gecombineerd met deletie van MNT of MXI1).¹⁴⁻¹⁷

Een vergelijkende studie waarin de sensitiviteit en specificiteit van deze nieuwe biomarkers voor SS wordt gecorreleerd met de huidige WHO-criteria en

de bestaande stageringssystemen is echter nog niet verricht, met als gevolg dat geen van deze biomarkers op dit moment in gebruik is in de kliniek. Met steun van KWF Kankerbestrijding is het Leids Universitair Medisch Centrum een prospectieve, Europese, multicentrumstudie gestart naar het voorkomen van deze biomarkers ten tijde van de diagnose en gedurende 3 jaar follow-up bij patiënten met SS (gedefinieerd volgens de huidige WHO-criteria), patiënten met een erythroderme mycosis fungoïdes en bij patiënten met een erythrodermie als gevolg van psoriasis of eczeem. Met deze studie worden de huidige WHO-criteria in de kliniek getest en de potentiële diagnostische en prognostische waarde van de nieuw voorgestelde, SS-specifieke biomarkers onderzocht.

Moleculaire pathogenese

De onderliggende pathogenetische mechanismen die ten grondslag liggen aan SS zijn niet volledig bekend. Karyotyperingen van SS-cellen toonden uitgebreide chromosomale veranderingen aan, maar karakteristieke translocaties werden niet gevonden. Ook mutatieanalyses hebben vooralsnog geen specifieke mutaties aangetoond. Conventionele cytogenetica, allelotypering en 'comparative genome hybridisation' (CGH) toonden complexe patronen van chromosomaal verlies (1p, 13, 17p, 19 en 10q) en 'gain' (4, 8q en 17p) aan. Met hoogresolutie-'array'-CGH konden de minimale gemeenschappelijke regio's van verlies en 'gain' verder worden versmald en kandidaat oncogenen geïdentificeerd, waaronder 'gains' van cMYC, STAT3/5 en verlies van P53 en de cMYC-antagonisten MXI1 en MNT.¹⁷ Op basis van deze moleculaire studies en functionele studies wordt gedacht dat activatie van de 'signal transduction and transcription' (STAT)3- en STAT5-eiwitten een cruciale rol spelen in de pathogenese

Tabel 2. Behandeling bij het Sézarysyndroom.

Algemene maatregelen	emolliens
	Betadine® scrub
Jeukstillende therapie	centraalwerkende antihistaminica, clemastine (Tavegyl®) en hydroxyzine (Atarax®)
	Laaggedoseerde tricyclische antidepressiva, amitriptyline (Tryptizol®)
	morfinepreparaten, naltrexon
Op de huid gerichte behandeling	lokale steroïden
	PUVA
	mustineapplicatie
	radiotherapie
Cytotoxische behandelingen	leukeran
	methotrexaat
	forodesine
Immuunmediërende behandelingen	interferon- α
	neotigason
	prednison
	extracorporele fotoforese (+/- interferon- α)
Nieuwe ontwikkelingen	monoklonale antilichamen, anti-CD52 (alemtuzumab), anti-CD4 (zanolimumab)
	histondeacetylaseremmers (vorinostat, depsipectide)
	allogene stamceltransplantatie

van SS. De belangrijke rol van STAT3-activatie voor SS-cellen wordt ondersteund door in-vitrostudies die laten zien dat remming van STAT3 apoptose induceert bij meer dan 80% van de tumorcellen.¹⁸ Recent onderzoek toont aan dat van de ‘common’ gammacytokinen IL-2, IL-7, IL-15 en IL-21, vooral het IL-21 zeer effectief STAT3 induceert. Geïdentificeerde STAT3 ‘target’-genen zijn *microRNA21*, *IL-2R* en *IL-21*, die respectievelijk een rol kunnen spelen bij apoptoseresistentie, verhoogde gevoeligheid voor IL-2 en een autocriene/paracriene STAT3-activatie.¹⁹ Naast STAT3 lijkt NF-kB-activatie ook betrokken bij de pathogenese van SS. ‘Electrophoretic mobility shift assay’ (EMSA) en confocale microscopie toonden activatie van NFkB aan in SS-cellen en incubatie met de NFkB-remmer bortezomib resulteert in apoptose

van deze cellen.²⁰ In een groep van 6 SS-patiënten gaf behandeling met wekelijks bortezomib een beperkte klinische respons bij alle patiënten.²¹ Gezien de slechte prognose van SS gecombineerd met de toxiciteit en immuunsuppressieve bijwerkingen van de huidige therapeutische mogelijkheden, is het de hoop dat deze observaties verder worden vertaald in nieuwe strategieën voor behandeling.

Behandeling en prognose (zie Tabel 2)

De verslechterde barrièrefunctie van de huid in combinatie met de immuunsuppressieve status maakt SS-patiënten vatbaar voor (huid)infecties. Het optimaliseren van de huidconditie door gebruik van een emolliens en decontaminatie van de huid (bijvoor-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de diagnostiek van een erythroderme patiënt is onderzoek naar T-celklonaliteit en T-celimmuunfenotypering in het perifere bloed obligaat.
2. Bij de behandeling van patiënten met een Sézarysyndroom moet rekening worden gehouden met de grotere vatbaarheid voor (huid)infecties.
3. Bij systemische cytotoxische behandeling van een patiënt met Sézarysyndroom moet steeds het immuunsuppressieve effect worden afgewogen tegen het therapeutische effect.
4. Veelbelovende ontwikkelingen bij het Sézarysyndroom zijn behandeling met histondeacetylaseremmers en lage doseringen subcutaan anti-CD52.

beeld met Betadine® scrub) is belangrijk om kolonisatie met vooral *Stafylococcus Aureus* tegen te gaan. Patiënten met SS hebben daarnaast frequent last van een zeer invaliderende jeuk, waardoor slapen sterk wordt bemoeilijkt en de kwaliteit van leven sterk negatief wordt beïnvloed. Centraalwerkende antihistaminica clemastine (Tavegyl®), hydroxyzine (Atarax®), laaggedoseerde tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline (Tryptizol®) en morfinepreparaten worden alle met wisselend succes toegepast.

In vroege stadia van de ziekte kan SS worden behandeld met op de huid gerichte behandelingen (lokale potente corticosteroiden, mustineapplicatie, PUVA, radiotherapie), immuunmodulerende behandelingen (IFN α , retinoïden, extracorporele fotoforese, prednison) en laaggedoseerde cytotoxische behandelingen (chloorambucil, methotrexaat, forodesine). Door de zeldzaamheid van de ziekte, in combinatie met de verschillende definities die zijn gebruikt bij de diagnostiek en het ontbreken van grote vergelijkende studies, is er geen internationaal erkende standaard voor behandeling. In welke volgorde en in welke combinatie de hierboven genoemde medicatie wordt toegepast verschilt daarom sterk per centrum. Een algemeen behandelprincipe is dat altijd het therapeutische effect moet worden afgewogen tegen het immuunsuppressieve effect van de behandeling. Monitoren van leukocytenaantallen, lymfocytensubsets en met name het absolute aantal CD4- en CD8-positieve cellen in het perifere bloed is daarom obligaat.

In veel buitenlandse centra wordt extracorporele fotoforese, al dan niet gecombineerd met IFN α , als the-

rapie van eerste keuze gezien. Studies waarbij extracorporele fotoforese wordt vergeleken met andere behandelingen zijn echter nooit verricht en de voordelen van deze behandeling zijn discutabel. Om deze reden wordt extracorporele fotoforese in Nederland niet toegepast bij SS.

Nieuwe ontwikkelingen zijn de behandeling met monoklonale antilichamen (anti-CD52, anti-CD4), en histondeacetylaseremmers zoals vorinostat en romidepsin (depsipeptide).²² Behandeling met intraveneus romidepsin in een dosis van 14 mg/m² op dag 1, 8, en 15, elke 28 dagen, resulteerde in een responspercentage van 38%, waarbij 5 patiënten met een complete respons. Een afname van de jeuk werd gezien bij 43% van de patiënten. Het meest veelbelovend lijken echter de resultaten van behandeling met lage doseringen subcutaan anti-CD52 (alemtuzumab), waarmee in 2 verschillende studies een respons werd gezien bij 85% van de patiënten met een ziektevrij interval van 6-12 maanden.^{23,24} Bij relatief jonge patiënten met ver voortgeschreden stadia SS kan een allogene stamceltransplantatie worden overwogen. Bij een retrospectieve analyse van 24 SS-patiënten waarbij een allogene stamceltransplantatie was verricht, was de overleving 66% na 1 jaar en 54% na 3 jaar, waarbij de beste resultaten werden gevonden bij een 'reduced-intensity conditioning regime' en gematchte verwante donoren.²⁵ Bij verschillende patiënten werd een gunstig effect van donorlymfocytinfusies (DLI) gezien. Behandeling met subcutaan alemtuzumab en allogene stamceltransplantatie gevolgd door DLI wordt sinds kort ook in Leiden bij geselecteerde patiënten toegepast.

Referenties

1. Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermie avec presence de cellules monstrueuses dans le derm et les sang circulant. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1938;45:254-60.
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-85.
3. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, Newton S, Showe LC, Benoit BM, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest* 2005;115:798-812.
4. Bouaziz JD, Ortonne N, Giustiniani J, Schiavon V, Huet D, Bagot M, et al. Circulating natural killer lymphocytes are potential cytotoxic effectors against autologous malignant cells in Sezary syndrome patients. *J Invest Dermatol* 2005;125:1273-8.
5. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1003-8.
6. Vermeer MH, Tensen CP, Van der Stoop PM, Van Oostveen HW, Lund M, Scheper RJ, et al. Absence of Th2 cytokine mRNA expression in CD30 negative primary cutaneous large T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2001;137:901-5.
7. Vowels BR, Lessin SR, Cassin M, Jaworsky C, Benoit B, Wolfe JT, et al. Th2 cytokine mRNA expression in skin in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1994;103:669-73.
8. Vowels BR, Cassin M, Vonderheid EC, Rook AH. Aberrant cytokine production by Sezary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol* 1992;99:90-4.
9. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-71.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
11. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
12. Vonderheid EC, Pena J, Nowell P. Sézary cell counts in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: implications for prognosis and staging. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1841-56.
13. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479-84.
14. Fierro MT, Novelli M, Quaglino P, Comessatti A, Fava P, Ortoncelli M, et al. Heterogeneity of circulating CD4+ memory T-cell subsets in erythrodermic patients: CD27 analysis can help to distinguish cutaneous T-cell lymphomas from inflammatory erythroderma. *Dermatology* 2008;216:213-21.
15. Ortonne N, Huet D, Gaudez C, Marie-Cardine A, Schiavon V, Bagot M, et al. Significance of circulating T-cell clones in Sezary syndrome. *Blood* 2006;107:4030-8.
16. Van Doorn R, Dijkman R, Vermeer MH, Out-Luiting JJ, Van der Raaij-Helmer EM, Willemze R, et al. Aberrant expression of the tyrosine kinase receptor EphA4 and the transcription factor twist in Sézary syndrome identified by gene expression analysis. *Cancer Res* 2004;64:5578-86.
17. Vermeer MH, Van Doorn R, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, Van Voorst Vader PC, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res* 2008;68:2689-98.
18. Van Kester MS, Out-Luiting JJ, Von dem Borne PA, Willemze R, Tensen CP, Vermeer MH. Cucurbitacin I inhibits Stat3 and induces apoptosis in Sézary cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1691-5.
19. Van der Fits L, Van Kester MS, Qin Y, Out-Luiting JJ, Smit F, Zoutman WH, et al. MicroRNA-21 expression in CD4+ T cells is regulated by STAT3 and is pathologically involved in Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2011;131:762-8.
20. Sors A, Jean-Louis F, Pellet C, Laroche L, Dubertret L, Courtois G, et al. Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. *Blood* 2006;107:2354-63.
21. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, Stefoni V, Marchi E, Fina M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4293-7.
22. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4485-91.
23. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1969-76.
24. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007;92:784-94.
25. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604.

Ontvangen 23 juni 2011, geaccepteerd 10 januari 2012.