

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА КЭМПАС И ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ ПРИ ГРИБОВИДНОМ МИКОЗЕ

В.А. Доронин¹, Ю.А. Криволапов², А.В. Нечеснюк¹, А.В. Пивник³

¹ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД; ²Областное патанатомическое бюро, Санкт-Петербург;

³Кафедра гематологии и интенсивной терапии РМАПО

В статье приведены обзор литературы и описание клинического случая успешного применения препарата кэмпас в комбинации с тотальным облучением кожи при грибковидном микозе.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома, грибковидный микоз, лечение, кэмпас, лучевая терапия

COMBINED USE OF CAMPATH AND TOTAL SKIN ELECTRON BEAM IRRADIATION IN MYCOSIS FUNGOIDES

Doronin V.A.¹, Krivolapov Y.A.², Nechesnyuk A.V.¹, Pivnik A.V.³

¹Central Railway Clinical Hospital №2 named N.A.Semashko; ²Regional bureau of pathology Saint-Peterburg;

³Department of hematology and intensive care Russian Medical Postgraduate Academy

This article demonstrates case report and review of literature of successful use Campath in combination with total skin electron beam irradiation in mycosis fungoides.

Keywords: T-cell lymphoma, mycosis fungoides, treatment, Campath, radiotherapy

Грибовидный микоз (ГМ) — первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, отличительной чертой которой является пролиферация Т-лимфоцитов малых и средних размеров с cerebriformными ядрами. Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только для классического варианта Алибера — Базена, характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со схожим клиническим течением.

Наиболее полно клиническая, гистологическая, иммунологическая, молекулярно-биологическая и генетическая информация, касающаяся вариантов и подтипов ГМ, отражена в новой классификации ВОЗ-EORTC кожных лимфом [1].

ГМ — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная опухоль кожи, составляющая 1% всех неходжкинских лимфом и половину Т-клеточных кожных лимфом. Средний возраст к моменту диагностики — 57 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1 [2]. ГМ, особенно на ранних стадиях, может имитировать различные доброкачественные кожные процессы, такие как хроническая экзема, аллергический контактный дерматит или псориаз. Для начальных кожных проявлений характерна локализация на ягодицах и других защищенных от солнца областях. Заболевание обычно протекает благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. Кожные морфологические элементы постепенно эволюциони-

Таблица 1. TNMB-классификация ГМ

Критерий	Описание
Т (кожа)	
T1	Пятна/бляшки, покрывающие менее 10% кожного покрова
T2	Пятна/бляшки, покрывающие более 10% кожного покрова
T3	Кожные опухоли
T4	Генерализованная эритродермия
N (лимфоузлы)	
N0	Отсутствие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
N1	Клинические признаки поражения лимфоузлов
N2	Отсутствие клинических признаков поражения лимфоузлов, но при биопсии выявлено опухолевое поражение
N3	Наличие клинических и гистологических признаков поражения лимфоузлов
M (висцеральные проявления)	
M0	Отсутствие висцеральных поражений
M1	Гистологически документированные висцеральные поражения
B (изменения в периферической крови)	
B0	Циркулирующие атипичные клетки в крови менее 5%
B1	Циркулирующие атипичные клетки в крови более 5%

руют от пятен/бляшек до опухолевых узлов с признаками ulcerации. На поздних стадиях заболевания в патологический процесс могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.

Гистологическая картина на ранних стадиях ГМ неспецифична и может быть схожа с таковой при доброкачественном воспалительном дерматозе: периваскулярные инфильтраты в сочетании с псориазiformной гиперплазией эпидермиса. В половине случаев может наблюдаться картина, характерная для гистологической модели поражения зоны дермоэпидермального соединения [3]. Было предложено несколько цитологических и гистологических признаков, свидетельствующих в пользу ГМ: размеры лимфоцитов в эпидермисе больше, чем в дерме; наличие в эпидермисе лимфоцитов со светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes); расположение атипичных церебриформных клеток «цепочкой» в базальном слое эпидермиса; скопление лимфоцитов в эпидермисе при отсутствии спонгиоза [4]. Для бляшечной стадии характерен плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, содержащий высокий процент церебриформных лимфоцитов с выраженным эпидермотропизмом. Внутриэпидермальные скопления атипичных лимфоцитов (микроабсцессы Потрие) являются характерной чертой этой стадии, но встречаются лишь в 10% случаев [5]. С прогрессированием в опухолевую стадию эпидермотропизм исчезает, инфильтрат, состоящий из церебриформных лимфоцитов малых, средних и крупных размеров, становится диффузным и может проникать в подкожную жировую клетчатку.

Опухолевые клетки при ГМ имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-). Редко может наблюдаться фенотип CD4-, CD8+. Клиническое течение и прогноз в таких случаях не отличаются от таковых при классическом варианте, и, следовательно, их не следует рассматривать отдельно. Демонстрацией aberrантного фенотипа при ГМ является утрата пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7, что во многих случаях является важным дополнением к диагнозу [6].

Опухолевые лимфоциты при ГМ обнаруживают клональную перестройку генов, кодирующих β - и/или γ -цепь Т-клеточного рецептора, специфические хромосомные транслокации в настоящее время не выявлены [7, 8].

Прогноз при ГМ напрямую зависит от стадии заболевания, характера и распространенности кожного процесса, а также наличия внекожных поражений.

В 1978 г. Национальным институтом рака США была предложена классификация TNMB (tumor, node, metastasis, blood) кожных Т-клеточных лимфом, которая применима для стадирования ГМ (табл. 1, 2) [9]. 5-летняя выживаемость при ГМ-синдроме Сезари (CC) составляет [2]: при стадии IA — 96%, IB/IIA — 73, IIB/III — 44, IV — 27.

Терапия ГМ/СС также зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях, при локальных изменениях кожи эффективна PUVA-терапия, которая позволяет получить полную ремиссию в подавляющем большинстве случаев [10–12]. При I и II стадиях PUVA может быть использована в комбинации с интерфероном- α [13–15]. Применение агрессивных методов лечения (химио- и лучевая терапия) на ранних стадиях не меняет прогноз и, следовательно, неоправданно [16]. При распространенном поражении локальная лучевая терапия, тотальное

Таблица 2. Стадии ГМ

Стадия	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1–2	1	0
IIB	3	0–1	0
IIIA	4	0	0
IIIB	4	1	0
IVA	1–4	2–3	0
IVB	1–4	0–3	1



Рис. 1. Множественные пятна, бляшки и опухолевые образования с элементами изъязвления на коже (до начала лечения)

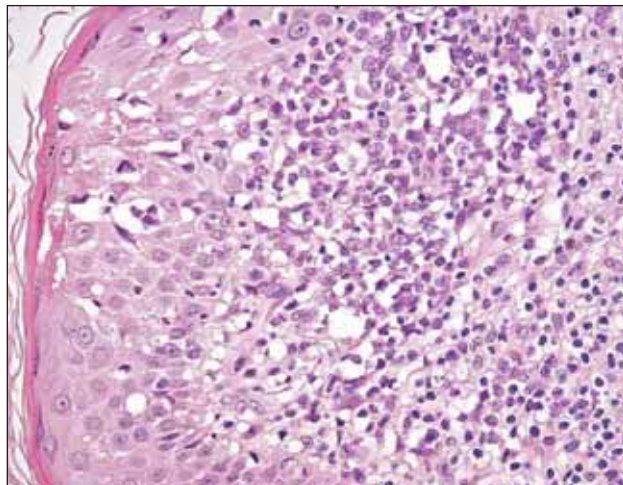


Рис. 2. Разрушение зоны эпидермально-дермального стыка. Распространение инфильтрата в эпидермис с образованием абсцессов Потрие

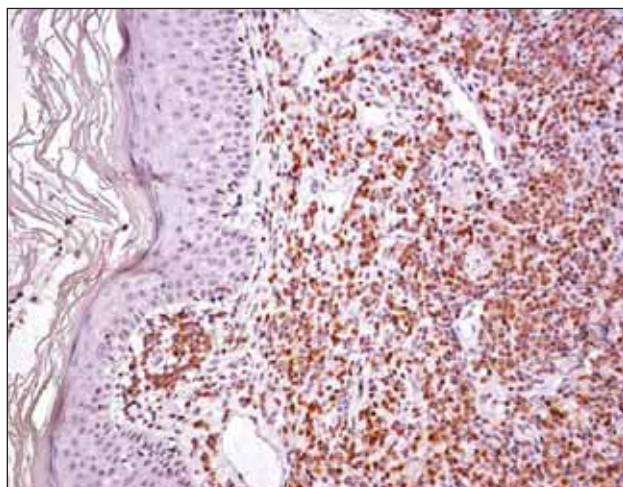


Рис. 4. Экспрессия пан-Т-клеточного антигена CD3

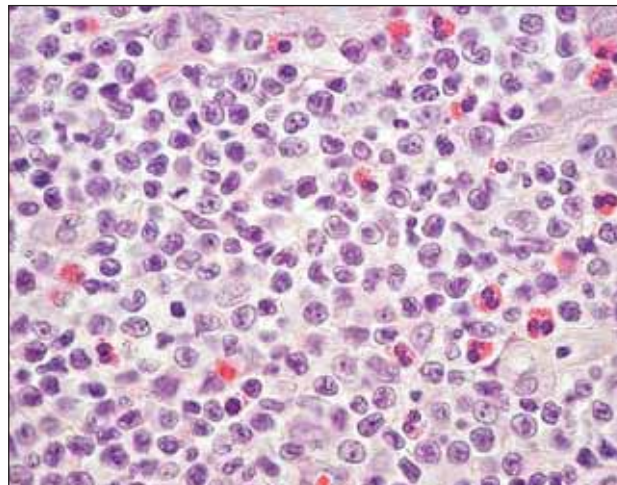


Рис. 3. Полиморфные клетки средних и крупных размеров, среди которых отчетливо различимы атипичные клетки с церебриформными ядрами



Рис. 5. Цитомегаловирусный стоматит

облучение кожи (ТОК), экстракорпоральный фотоферез позволяют контролировать прогрессирование болезни, но их доступность ограничена [17–20]. Когда заболевание становится резистентным к указанным методам лечения, используется комбинированная химиотерапия, однако вне зависимости от ее варианта продолжительность эффекта обычно не превышает одного года [21–25]. За последнее время в лечении ГМ/СС все большее распространение получает применение биологических препаратов, механизм действия которых основан на специфическом связывании с различными антигенами на мембране опухолевых клеток. К ним относятся интегрированный протеин (denileukin difitox — Ontak), анти-CD52 моноклональное антитело (алемтузумаб — Campath-1H; кэмпас). Ontak является конъюгатом токсина дифтерии с интерлейкином-2, который после связывания с рецептором к интерлейкину-2 (CD25) подвергается эндоцитозу с последующим высвобождением внутри клетки дифтерийного токсина. Результатом этого процесса являются нарушение синтеза белка и в конечном итоге апоптоз Т-лимфоцитов [26]. Кэмпас представляет собой гуманизированное IgG1 моноклональное антитело, специфически связывающееся с CD52-анти-

геном. Эффекторный механизм кэмпаса изучен не до конца и включает в себя антителозависимую клеточную цитотоксичность [27, 28], комплементобусловленный клеточный лизис [29, 30] и апоптоз [31]. Опухолевые Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности большое количество молекул CD52 (около 500 000 молекул на лимфоцит), и интенсивность экспрессии CD52 напрямую коррелирует с клиническим эффектом [32, 33]. Основанием для использования кэмпаса при ГМ является его успешное применение при других Т-клеточных опухолях, например, при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе, когда даже у пациентов, резистентных к пентостатину, в половине случаев удается добиться полной ремиссии [34]. По данным одного из наиболее крупных исследований по использованию кэмпаса при ГМ/СС, в которое были включены 22 больных с II–IV стадиями заболевания, ранее получавших другие виды лечения, общий ответ на терапию составил 55%, полная ремиссия достигнута в 32% случаев. Если предшествующее лечение включало в себя не более двух режимов терапии, частота общего ответа составляла 80%. Медиана выживаемости без прогрессии для 12 больных, ответивших на лечение, составила 12 мес [35].



Рис. 6. Вид после завершения терапии кэмпасом

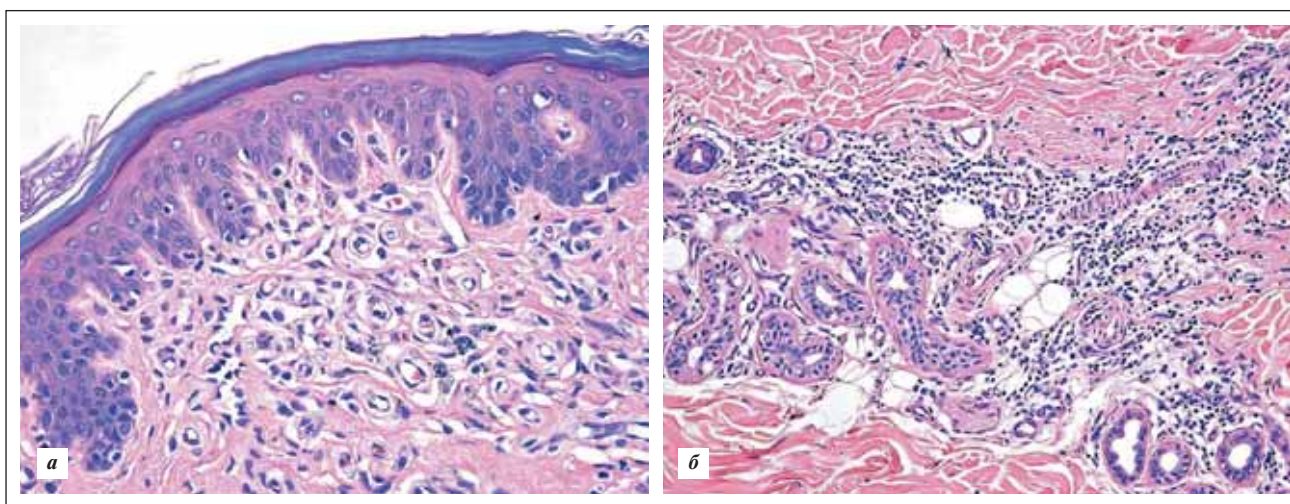


Рис. 7. Единичные лимфоидные клетки среди эпителиоцитов базального слоя эпидермиса (а) и остаточный лимфоидный инфильтрат вокруг придатков кожи в глубоких слоях дермы (б)

Ниже представлен клинический случай комбинированного использования алемтузумаба (кэмпас) и ТОК у пациента с ГМ.

Больной Б., 49 лет, мужчина европеоидной расы, впервые отметил появление пятен на коже правой голени в сентябре 2003 г. По поводу диагностированного дерматита проводилась местная терапия глюкокортикоидными мазями без эффекта. С 2005 г. на коже туловища, ягодиц, паховых областей и голеней множественные пятна, бляшки и опухолевые образования с элементами изъязвления. В феврале 2006 г. госпитализирован в отделение гематологии ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД. При физикальном обследовании указанные морфологические элементы покрывали около 70% поверхности кожи (рис. 1). Периферические лимфатические узлы, печень и селезенка увеличены не были.

Выполнена биопсия одного из опухолевых кожных образований. При гистологическом исследовании обнаружен эпидермотропный инфильтрат, распространяющийся от эпидермиса до подкожной жировой клетчатки, разрушающий зону эпидермально-дермального стыка с формированием микроабсцессов Потрие (рис. 2). Опухолевый инфильтрат представлен клетками средних и крупных раз-

меров, среди которых отчетливо различимы атипичные клетки с церебриформными ядрами (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании на клетках опухоли обнаруживается экспрессия CD3- и CD4-антигенов (рис. 4).

При лабораторном и инструментальном исследовании очагов внекожного опухолевого поражения не выявлено.

Анализ крови: Hb — 113 г/л, эр. — $4,64 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $15,4 \times 10^9/л$, п/я — 1%, с/я — 93%, лф. — 4%, мон. — 2%, тромбоциты — $400 \times 10^9/л$.

При исследовании трепанобиоптата костного мозга специфического поражения не выявлено. Компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не обнаружила измеряемых очагов (лимфоузлы в передневерхнем средостении и парааортальной области до 0,5 см, в подмышечных областях — до 1,4 см в диаметре).

Стадия заболевания (TNMB, NCI 1978 г.) — II B.

С 13.03.2006 начата терапия кэмпасом внутривенно 3 раза в неделю (0,9% раствор NaCl, инфузия в течение 2 ч): первое введение — 3 мг, второе введение — 10 мг, третье и все последующие введения — 30 мг. Продолжительность лечения составила 8 нед.

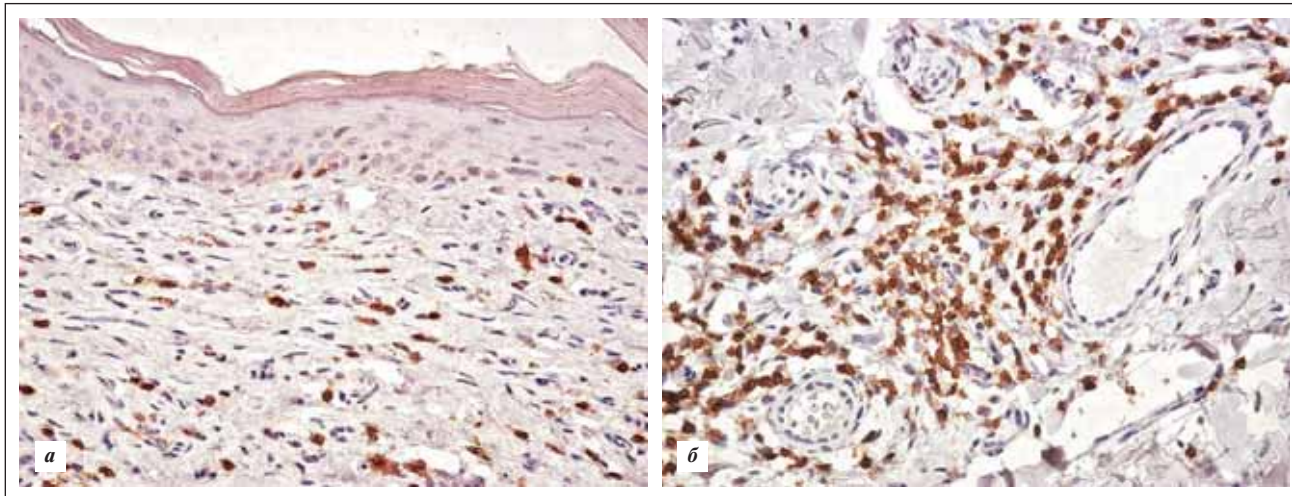


Рис. 8. Единичные CD3-позитивные лимфоциты в верхних слоях дермы (а) и CD3-позитивный лимфоидный инфильтрат в глубоких слоях дермы (б), маркирующий остаточную болезнь



Рис. 9. Результаты лечения после завершения всех этапов

В качестве премедикации использовали парацетамол (перфолган) 1000 мг и супрастин 20 мг внутривенно в течение 1-й недели.

Со 2-й недели лечения и в течение 2 мес после завершения терапии с целью профилактики инфекционных осложнений назначены бисептол 480 мг 2 раза в сутки, валацикловир 500 мг 2 раза в сутки. В период первой инфузии препарата отмечены повышение температуры до 38,7°C, небольшой озноб. На 4-й неделе терапии развились фебрильная лихорадка при отсутствии нейтропении, резистентная к антибактериальной и противогрибковой терапии, стоматит (рис. 5). Учитывая высокую вероятность развития цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции (реактивация ЦМВ), которая констатируется в 15–20% случаев, чаще на 3–6-й неделе терапии, выполнен качественный анализ на ЦМВ с помощью ПЦР: подтверждена реактивация ЦМВ. Проведено противовирусное лечение валганцикловиrom (вальцит) в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед до получения негативного ЦМВ ПЦР-теста. В период проведения противовирусной терапии введение кэмпаса было приостановлено. На 4-е сутки после начала терапии валганцикловиrom достигнуты нормализация температуры и регресс стоматита. Результаты

лечения после завершения терапии кэмпасом представлены на рис. 6.

Выполнена повторная биопсия одного из остаточных образований на коже. При гистологическом исследовании обнаружены единичные лимфоидные клетки среди эпителиоцитов базального слоя эпидермиса и остаточный лимфоидный инфильтрат вокруг придатков кожи в глубоких слоях дермы (рис. 7). При иммуногистохимическом исследовании в верхних слоях дермы обнаружены единичные CD3-позитивные лимфоциты и CD3-позитивный лимфоидный инфильтрат в глубоких слоях дермы, маркирующий остаточную болезнь (рис. 8).

В июле 2006 г. в 2 этапа проведена лучевая терапия. Первый этап — ТОК. Второй этап после 4-недельного перерыва — локальное облучение очагов остаточной болезни. Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Clinac (Varian) электронным пучком энергией 6 МэВ. Расстояние от источника до поверхности составляло 330 см. Облучение проводилось 4 раза в неделю. Очаговая доза 3 Гр за двухдневный цикл до суммарной дозы 21 Гр. Позиции пациента при облучении: 1-й день — передняя, правая и левая заднебоковые, 2-й день — задняя, правая и левая переднебоковые.

В сентябре 2006 г. дополнительно проведено облучение отдельных кожных очагов (разовая доза — 2 Гр, до суммарной очаговой дозы 41 Гр). Результаты лечения после завершения всех его этапов представлены на рис. 9. До настоящего момента прогрессии заболевания нет.

Таким образом, учитывая результаты мирового опыта и собственного наблюдения, а также ограничен-

ные возможности химиотерапии при данной нозологии, можно констатировать высокую эффективность кэмпаса в лечении ГМ. Необходимо отметить, что для достижения максимального результата оправдан комплексный подход, включая ТОК. Важное значение имеют тщательный мониторинг и профилактика возможных инфекционных осложнений.

Л и т е р а т у р а

- Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768—85.
- Kim Y.H., Lin H.L., Mrar-Gernhard S. et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139(7):857—66.
- Massone C., Kodama K., Kerl H., Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 550—60.
- Pimpinelli N., Olsen E.A., Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1053—63.
- Nickoloff B.J. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1988;10:469—77.
- Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. *Phenotyping Dermatol Clin* 1994;12:329—34.
- Karenko L., Hyytinen E., Sarna S., Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its pre-malignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol* 1997;108:22—9.
- Smoller B.R., Santucci M., Wood G.S., Whittaker S.J. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17:1277—311.
- Bunn P.A., Lamberg S.I. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63(4):725—8.
- Gilchrist B.A., Parrish J.A., Tanenbaum L. et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer* 1976;38:683—98.
- Roenigk H.H. Photochemotherapy for mycosis fungoides: long-term follow-up study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:669—73.
- Roupe G., Sandström M.H., Kjellström C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1996;76:475—8.
- Kuzel T.M., Roenigk H.H., Samuelson E. et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13:257—63.
- Rupoli S., Barolli S., Guiducci B. et al. Low dose interferon- α 2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Haematologica* 1999;84:809—13.
- Stadler R., Otte H.-G., Köhl H.P. et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon- α 2a plus acitretin versus interferon- α 2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578—81.
- Kaye F.J., Bunn P.A., Steinberg S.M. et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784—90.
- Edelson R., Berger C., Gasparro F. et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297—303.
- Evans A.V., Wood B.P., Scarisbrick J.J. et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298—301.
- Micaly B., Miyamoto C., Kantor G. et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:361—4.
- Rosenblatt E., Kuten A., Leviov M., Cederbaum M. Total skin electron irradiation in mycosis fungoides: dose and fractionation considerations. *Leuk Lymphoma* 1998;30:143—51.
- Akpek G., Koh H.K., Bogen S. et al. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999;86:1368—76.
- Bunn P.A., Hoffman S.J., Norris D. et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). *Ann Intern Med* 1994;121:592—602.
- Kurzrock R., Pilat S., Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol* 1999;17:3117—21.
- Kuzel T.M., Hurria A., Samuelsson E. et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 1996;87:906—11.
- Zackheim H.S., Kashani-Sabet M., Hwang S.T. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626—31.
- vanderSpek J.C., Mindell J.A., Finkelstein A., Murphy J.R. Structure/function analysis of the transmembrane domain of DAB389-interleukin-2, an interleukin-2 receptor-targeted fusion toxin. The amphipathic helical region of the transmembrane domain is essential for the efficient delivery of the catalytic domain to the cytosol of target cells. *J Biol Chem* 1993;268:12077—82.
- Dyer M.J., Hale G., Hayhoe F.G., Waldmann H. Effects of CAMPATH-1 antibodies in vivo in patients with lymphoid malignancies: influence of antibody isotype. *Blood* 1989;73:1431—9.
- Greenwood J., Clark M., Waldmann H. Structural motifs involved in human IgG antibody effector functions. *Eur J Immunol* 1993;23:1098—104.
- Heit W., Bunjes D., Wiesneth M. et al. Ex vivo T-cell depletion with the monoclonal antibody Campath-1 plus human complement effectively prevents acute graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1986;64:479—86.
- Reichmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1998;332:323—7.
- Rowan W., Tite J., Topley P., Brett S.J. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) mediates growth inhibition in human B- and T-lymphoma cell lines, and subsequent emergence of CD52-deficient cells. *Immunology* 1998;95:427—36.
- Ginaldi L., De Martinis M., Matutes E. et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to CAMPATH-1H. *Leuk Res* 1998;22:185—92.
- Hale G., Dyer M.J.S., Clark M.R. et al. Remission induction in non-Hodgkin lymphoma with reshaped human monoclonal antibody CAMPATH-1H. *Lancet* 1988;2:1394—9.
- Dearden C.E., Matutes E., Cazin B. et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001;98:1721—6.
- Lundin J., Hagberg H., Repp R. et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267—72.