

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России

Л.Г. Горенкова, Е.Е. Звонков, Я.К. Мангасарова, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, А.М. Ковригина,
Л.А. Кузьмина, Ю.В. Сидорова, М.А. Моздон

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва,
Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Лилия Гамилевна Горенкова l.aitova@mail.ru

Введение. Грибовидный микоз (ГМ) относится к орфанным заболеваниям. Ввиду редкости патологии, отсутствия до недавнего времени экспертной группы и специализированного референс-центра кожных лимфом в России возможные варианты лечения ГМ представлены перечислением опций терапии, без рекомендаций по преимущественным показаниям для того или иного варианта. Это создает сложности при выборе методов лечения и оценке их эффективности.

Цель исследования – характеристика текущих методов лечения и их результатов у пациентов с ГМ, которые наблюдались или получали консультативно-диагностическую помощь в НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. В исследование были включены 210 пациентов, в том числе 115 – с ранними стадиями заболевания и 95 – с поздними.

Результаты и заключение. Наиболее распространенными вариантами терапии были: для ранних стадий – локальная, интерферонотерапия и системная химиотерапия (ХТ), для поздних стадий – комбинированная терапия с интерфероном (+ ПУВА, метотрексат), монотерапия интерфероном и системная ХТ. Частота применения системной ХТ во всех линиях лечения ГМ составила 21 %. При интеграции статистического анализа с использованием вероятности достижения противоопухолевого ответа, перехода на 2-ю линию, накопленной инцидентности были наглядно продемонстрированы отрицательные результаты применения ХТ в лечении ГМ.

Впервые в России не описательно, а на собственной большой выборке пациентов представлена реальная практическая картина применяемых вариантов лечения ГМ. На 1-м этапе лечения наиболее распространенными вариантами были иммуно- и фототерапия, однако в 12,4 % случаев зарегистрировано применение системной ХТ, что является необоснованным и приводит к уменьшению времени до следующей линии лечения, увеличению накопленной инцидентности неблагоприятных событий. В результате применения нехимиотерапевтических подходов (интерферон и др.) 3-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 40 %, после ХТ – 9,4 %. Вторая и третья линии терапии представляли собой более разнообразные варианты, включая комбинированное лечение интерфероном и метотрексатом, а также монотерапию гемцитабином, таргетную терапию брентуксимабом ведотином и эпигенетическую терапию в 3-й линии. Исследования с таргетными препаратами в этой популяции пациентов демонстрировали улучшение клинических исходов, подчеркивая необходимость раннего их применения для достижения наилучших результатов.

Ключевые слова: кожная Т-клеточная лимфома, грибовидный микоз, эффективность лечения, интерферон, гемцитабин, брентуксимаб ведотин, химиотерапия, аллогенная трансплантация костного мозга

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К. и др. Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России. Онкогематология 2024;19(3):173–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia

L.G. Gorenkova, E.E. Zvonkov, Ya.K. Mangasarova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov, A.M. Kovrigina, L.A. Kuzmina,
Yu.V. Sidorova, M.A. Mozdon

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Liliya Gamilevna Gorenkova l.aitova@mail.ru

Background. Mycosis fungoides (MF) is classified as an orphan disease. Due to the rarity of pathology, and until recently the absence of an expert group and a specialized reference center for cutaneous lymphomas in Russia, possible treatment options for MF are presented by listing them without recommendations on the preferred indications for one or another option. This creates difficulties in choosing treatment methods and assessing their effectiveness.

Aim. To characterize current treatment methods and their results in MF patients who were observed or received consultative and diagnostic care at the National Medical Research Center for Hematology.

Materials and methods. The study included 210 patients: 115 with early disease stages and 95 with advanced stages.

Results and conclusion. The most common treatment options were for early stages – local therapy, interferon therapy and systemic chemotherapy (CT), for advanced stages – combination therapy with interferon (+ PUVA therapy, methotrexate), interferon monotherapy and systemic CT. The frequency of systemic chemotherapy use in all lines of MF treatment was 21 %. When integrating statistical analysis using the probability of achieving an antitumor response, switching to 2nd line therapy, and accumulated incidence, the negative results of using chemotherapy in the MF treatment were clearly demonstrated.

For the first time in Russia, a real practical situation of the applied MF treatment options is presented on our own large sample of patients. As the first line of therapy, the most common options were immunotherapy and phototherapy, however, in 12.4 % of cases, the use of systemic CT was registered, which is unjustified and leads to a decrease in the time to the next line of treatment and an increase in the cumulative incidence of adverse events. As a result of the use of non-chemotherapeutic approaches (interferon, etc.), the 3-year relapse-free survival rate is about 40 %, after chemotherapy – 9.4 %. Second- and third-line therapy provided more varied options, including combination treatment with interferon and methotrexate, as well as gemcitabine monotherapy, targeted therapy with brentuximab vedotin, and epigenetic therapy in the 3rd line. Studies with targeted agents in this patient population have demonstrated improved clinical outcomes, highlighting the need for their early use to achieve the best results.

Keywords: cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, treatment efficacy, interferon, gemcitabine, brentuximab vedotin, chemotherapy, allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Gorenkova L.G., Zvonkov E.E., Mangasarova Ya.K. et al. Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):173–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184>

Введение

Кожные Т-клеточные лимфомы, основная часть которых представлена грибовидным микозом (ГМ), относятся к редким неходжкинским лимфомам [1].

Чаще всего ГМ имеет вялотекущее течение, и нет убедительных данных, ассоциирован ли полный ответ на лечение с длительной общей выживаемостью (ОВ). Применение агрессивного лечения значимо влияет на исходы терапии и качество жизни [2].

По данным Международного общества кожных лимфом (ISCL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), пациенты с ГМ классифицируются на группы с ранними (IA–IIA) и поздними (IIIB–IVB) стадиями заболевания [3]. У большинства пациентов заболевание диагностируется на ранней стадии в среднем в возрасте 58 лет [4]. Показатели 5-летней ОВ варьируют в зависимости от стадии заболевания от 93,6 и 83,8 % при стадиях IA и IB до 60, 45,9 и 44,9 % при стадиях IIIB, IIIB и IV соответственно [5].

Традиционно у больных с ранними стадиями, как правило, применяются локальные методы лечения (использование препаратов местного воздействия, содержащих глюкокортикостероидные гормоны, различные виды фототерапии). При поздних стадиях заболевания используется широкий спектр терапии. Это применение интерферона, малых доз метотрексата, эпигенетическая, таргетная терапия. В патогенезе прогрессирующего течения ГМ решающую роль играет продукция различных цитокинов, которые способствуют дихотомии Т-хелперов 1-го типа во 2-й тип, «про-

буждению» резидуальных клеток памяти ГМ, угнетению защитных свойств цитотоксических Т- и НК-клеток. В связи с этим применение неиммуносупрессивных подходов к лечению кожных Т-клеточных лимфом (интерферон) предпочтительнее в сравнении с прямым цитостатическим воздействием.

В странах Европы лечение ГМ обычно основывается на консенсусных рекомендациях EORTC [6]. В России отсутствуют популяционные, регистрационные данные на большой выборке пациентов о применяемых вариантах лечения и анализ их эффективности.

Цель исследования — характеристика текущих методов лечения и их результатов у пациентов с ГМ, которые наблюдались или получали консультативно-диагностическую помощь в НМИЦ гематологии.

Материалы и методы

В период с января 2011 г. по декабрь 2023 г. ретроспективно проанализированы данные пациентов с гистологическим диагнозом ГМ, которым были выполнены обследование и контроль за лечением на базе НМИЦ гематологии. Также проанализированы клинические данные и проводимое лечение пациентов, поступивших в НМИЦ гематологии в период с января 2018 г. по декабрь 2023 г., которым осуществлены телемедицинские консультации.

Для определения стадии заболевания использованы критерии, предложенные ISCL/EORTC. Для включения в исследование всем пациентам выполнялась биопсия кожи с последующими гистологическим

и молекулярно-генетическим исследованиями для верификации диагноза ГМ.

В качестве даты установления диагноза была выбрана дата 1-й биопсии кожи, подтверждающей диагноз ГМ. Пациенты, у которых уже был диагностирован ГМ (предыдущая биопсия кожи сделана до января 2011 г.), могли быть включены в исследование, если они находились под наблюдением в нашем центре.

Прогрессирование определялось как изменение клинической стадии в ходе последующего наблюдения (например, от IA до IB). Время наблюдения было рассчитано с даты первичного обращения до последнего посещения, зафиксированного в медицинской карте.

Особенности статистического анализа. Мы провели анализ эффективности различных протоколов терапии, который выполнен отдельно в группе пациентов с ранними и поздними стадиями. Возможности использования традиционных конечных точек, таких как ОВ и безрецидивная выживаемость, для анализа эффективности ограничены, так как неблагоприятных событий (смертей) при данном заболевании практически не бывает, а клинические события (прогрессии и рецидивы) в дальнейшем купируются терапевтически и существенным образом не влияют на риск летального исхода. В связи с этим мы использовали в качестве первичной конечной точки достижение положительного эффекта, а вероятность перехода на следующую линию терапии и накопленную частоту неблагоприятных событий анализировали в качестве вторичных конечных точек. Таким образом, для статистической обработки эффективности

различных вариантов терапии ГМ использованы нестандартные подходы.

- С использованием аппарата конкурирующих рисков проанализирована вероятность получения положительного ответа на терапию 1-й линии. Прекращением 1-й линии протокола по положительной причине мы считали достижение положительного эффекта (полная ремиссия (ПР)/частичная ремиссия (ЧР)/стабилизация), конкурирующая причина — отрицательное событие (прогрессия, рецидив, смерть от токсичности). Если 1-й линией терапии было просто наблюдение и отсутствовала информация о начале 2-й линии терапии, пациенты цензурированы на дату последнего контакта.
- Использован параметр вероятности перехода на 2-ю линию терапии.
- С использованием аппарата событийного анализа для повторяющихся событий проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии.

Результаты

В исследование включены 210 пациентов (97 (46 %) мужчин, 113 (54 %) женщин). Медиана возраста на момент верификации диагноза составила 60 лет.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Медиана времени верификации диагноза составила 42 (1–527) мес. Медиана ОВ не достигнута, но получены различия в зависимости от стадии заболевания (рис. 1).

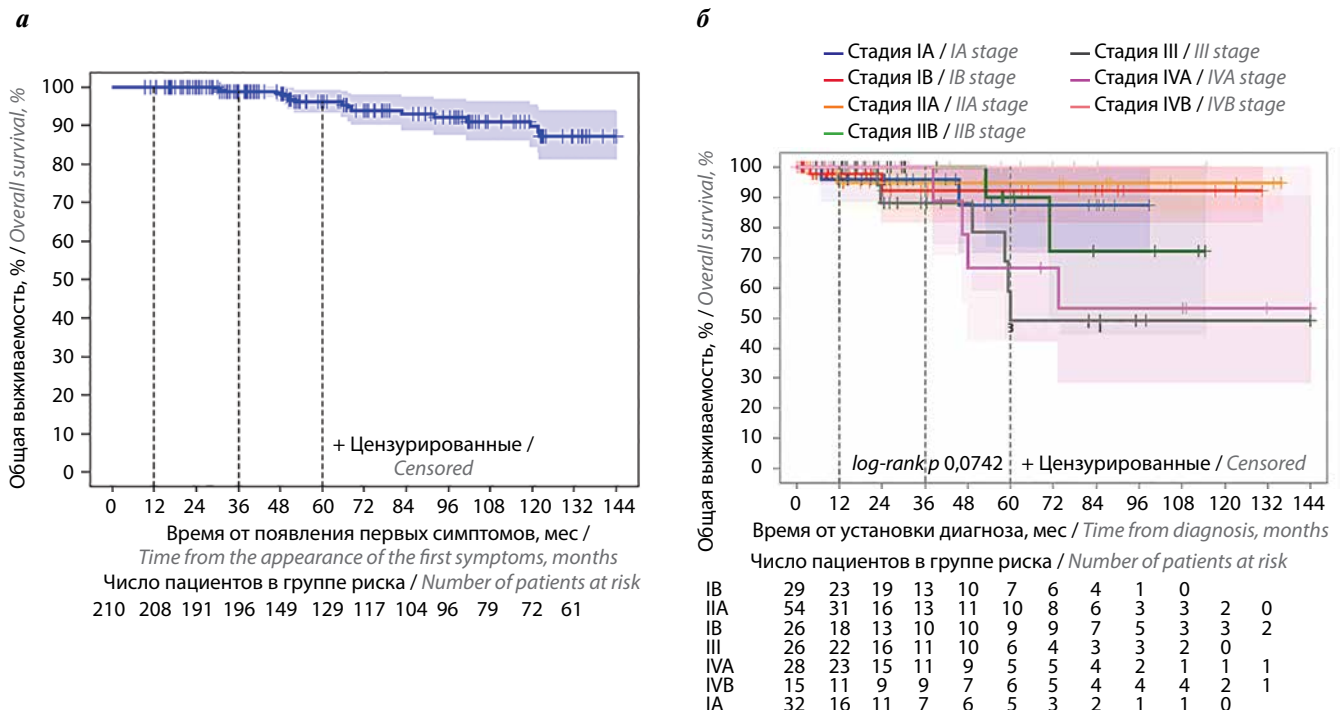


Рис. 1. Общая выживаемость в общей группе (а) и в зависимости от стадии заболевания (б)

Fig. 1. Overall survival in the total group (a) and depending on disease stage (б)

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель Parameter	Всего Total	Стадия IA IA stage	Стадия IB IB stage	Стадия IIA IIA stage	Стадия IIB IIB stage	Стадия III III stage	Стадия IVA IVA stage	Стадия IVB IVB stage
Число пациентов Number of patients	210	32	29	54	26	26	28	15
Пол, n: Gender, n: мужской male женский female	97	15	10	20	15	13	17	7
	113	17	19	34	11	13	11	8
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	60 (25–86)	57 (31–76)	65 (29–85)	60,5 (25–81)	60 (28–75)	66 (38–85)	57,5 (30–86)	70 (7–78)
Общая выживаемость на сроке 36 мес Overall survival at 36 months		1	0,96	0,92	0,95	1	0,88	1
Общая выживаемость на сроке 60 мес Overall survival at 60 months		1	0,87	0,92	0,95	0,9	0,49	0,67
Общая выживаемость на сроке 72 мес Overall survival at 72 months		1	0,87	0,92	0,95	0,72	0,49	0,67
Время наблюдения, мес Observation time, months	20,95 (0–158,95)	12,82 (0–114,72)	30,62 (2,20–98,72)	15,56 (1,38–130,43)	24,54 (2,72–135,93)	29,77 (0–114,36)	22,36 (0,2–156,66)	18,59 (3,57–158,95)
Медиана времени верификации диагноза (диапазон), мес Median time to diagnosis verification (range), months	42 (1–527)	47,5 (1–327)	51 (5–527)	58 (1–406)	44 (0–360)	46 (6–300)	15,5 (2–192)	15 (11–84)

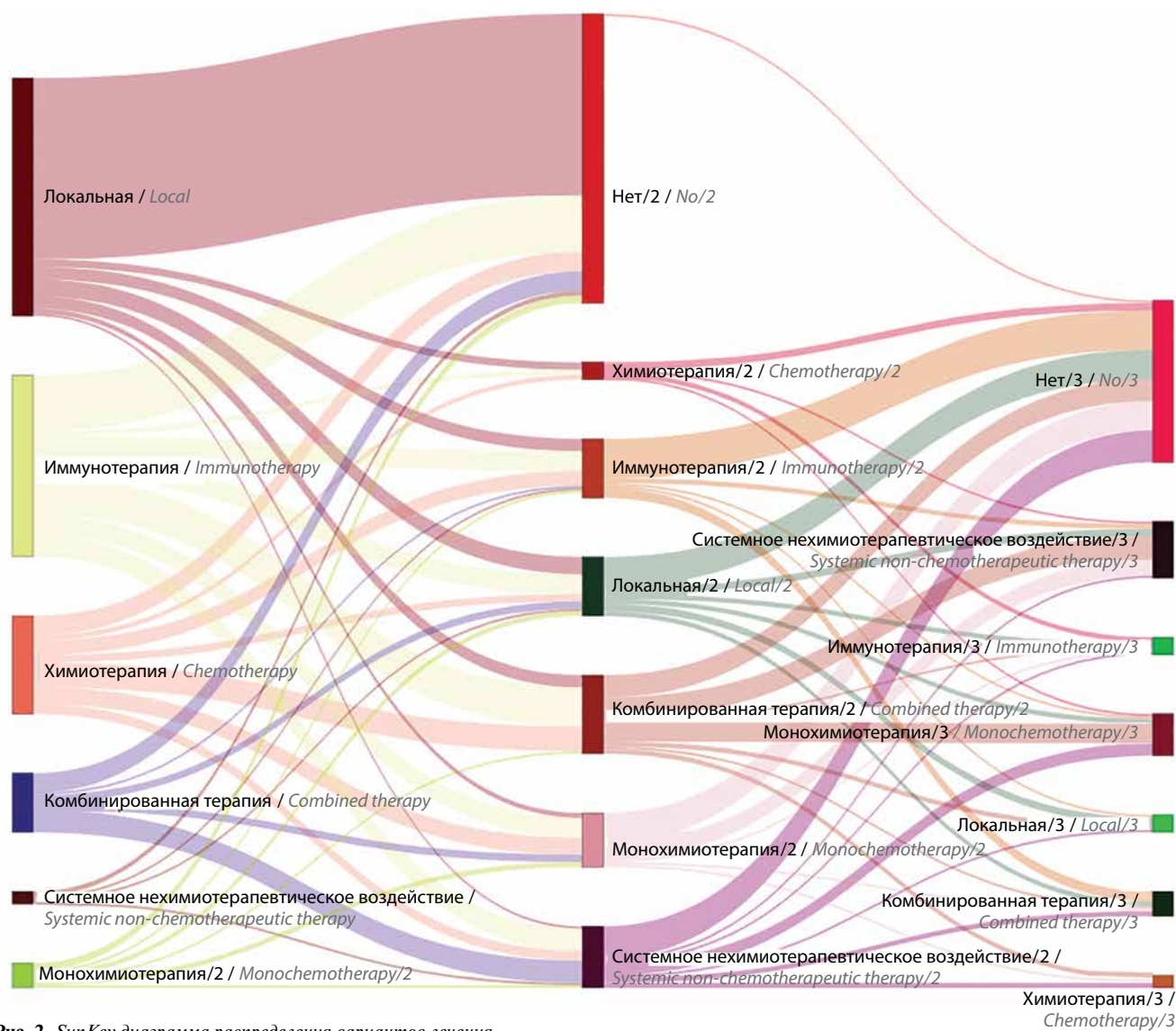


Рис. 2. SunKey диаграмма распределения вариантов лечения
Fig. 2. SunKey treatment option distribution chart

Для построения и наглядности потоковых диаграмм нами выполнено распределение вариантов лечения по идеологическому принципу: к локальной терапии отнесены лучевая, фототерапия, наружная терапия, к системной химиотерапии (ХТ) — курсы СНОР/СНОЕР, высокодозная ХТ, к иммунотерапии — лечение с применением интерферона, к системному нехимиотерапевтическому воздействию — вориностат, брентуксимаб ведотин, экстракорпоральный фотолиз, к монохимиотерапии — гемцитабин, метотрексат (рис. 2).

На потоковой диаграмме продемонстрированы варианты 1-й линии и различные переходы в терапию 2-й линии и далее.

Далее нами был оценен разброс в процентном соотношении по видам лечения ГМ, применяемым на территории России. Все 210 пациентов получили 1-ю линию терапии, где наиболее часто применяли интерферон — у 73 (34,8 %) пациентов, фототерапию —

у 46 (21,4 %), курсы системной ХТ (СНОР/СНОЕР) — у 26 (12,4 %) и комбинированную терапию — у 25 (11,9 %); остальные — более редкие варианты лечения. Противоопухолевый ответ в результате применения 1-й линии терапии был достигнут у 144 (71,6 %) пациентов.

Из 116 пациентов, получивших 2-ю линию лечения, комбинированная терапия с интерфероном была применена у 31 (26,7 %), монотерапия интерфероном — у 17 (14,7 %), гемцитабин — у 14 (12,1 %) больных, а также другие варианты лечения, такие как брентуксимаб ведотин, вориностат и лучевая терапия, использованы в 6–8 % случаев. У 74 (62,8 %) пациентов был получен противоопухолевый ответ.

Терапию 3-й линии получили 64 пациента. Гемцитабин использовался у 15 (23,4 %), таргетная терапия — у 13 (20,3 %), вориностат — у 9 (14,1 %) пациентов. Противоопухолевый ответ достигнут у 34 (61,8 %) больных.

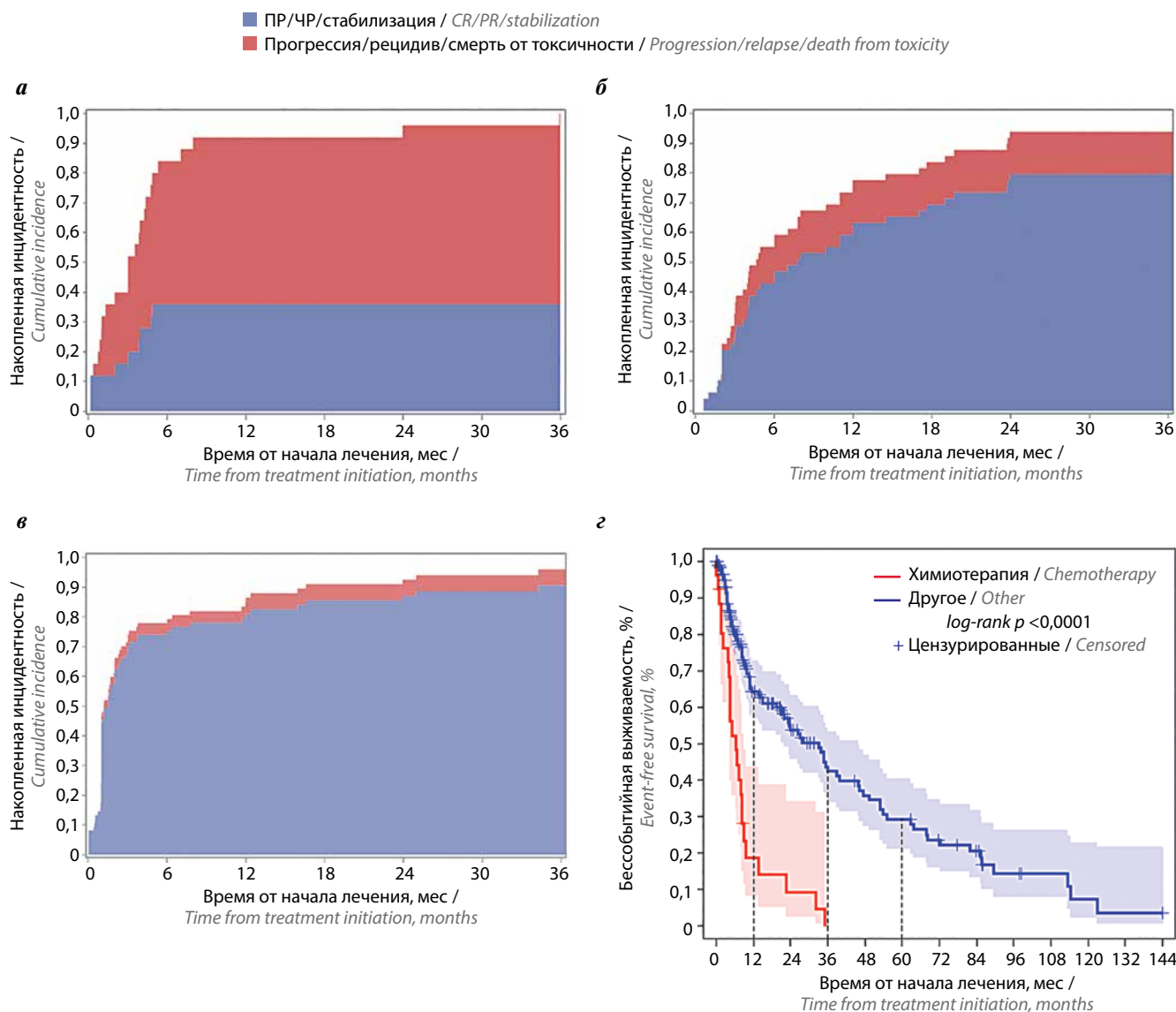


Рис. 3. Вероятность достижения противоопухолевого ответа в зависимости от протокола лечения: а – химиотерапия; б – иммунотерапия; в – локальная терапия; г – бессобытийная выживаемость в зависимости от химиотерапии и других протоколов терапии. ПР – полная ремиссия, ЧР – частичная ремиссия

Fig. 3. Probability of achieving an antitumor response depending on the treatment protocol: а – chemotherapy; б – immunotherapy; в – local therapy; г – event-free survival depending on chemotherapy and other treatment protocols. CR – complete remission, PR – partial remission

Примечательно, что ОВ отличалась в зависимости от достижения ($n = 144$) или недостижения ($n = 66$) противоопухолевого ответа на терапию 1-й линии, а именно 5-летняя ОВ составила 96,2 и 71,4 % соответственно.

Следующим шагом был проведен подробный статистический анализ результатов лечения 1-й линии в зависимости от стадии заболевания.

Анализ эффективности протоколов для пациентов с ранними стадиями заболевания

Мы проанализировали вероятность достижения положительного эффекта с использованием аппарата конкурирующих рисков (конкурирующий риск – прогрессия, рецидив, смерть от прогрессии). Можно с достаточной степенью уверенности сделать вывод о том,

что локальная терапия для пациентов с ранними стадиями заболевания демонстрирует существенно лучшую эффективность по сравнению с иммунотерапией и ХТ. К 6 мес после начала терапии вероятность получения положительного эффекта (ПР, ЧР, стабилизация) на фоне локальной терапии составила 74 %, ХТ – 36 %, иммунотерапии – 46,9 % (рис. 3).

Анализ спектра причин прекращения 1-й линии показал, что при ХТ основные причины – это прогрессии и смерть от токсичности, а в случае локальной терапии отмечается минимальное число пациентов с неблагоприятными событиями.

Также мы проанализировали вероятность начала 2-й линии терапии в зависимости от протокола. Вероятность перехода на 2-ю линию к 36 мес от начала терапии составляет 89 % при ХТ, 57 % при протоколе

иммунотерапии и 37 % при локальном воздействии (рис. 4).

На заключительном этапе мы проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии. К 36 мес от начала терапии (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смерти на 1 больного) при протоколе химиотерапии она составляет 2,5 случая, а при протоколах иммунотерапии и локальной терапии – 1,8 случая (рис. 5).

Анализ эффективности протоколов для пациентов с поздними стадиями заболевания

Наиболее используемыми протоколами для пациентов с поздними стадиями явились иммунотерапия ($n = 28$), комбинированная терапия ($n = 19$) и ХТ ($n = 12$).

На 1-м этапе мы проанализировали вероятность достижения положительного эффекта с использованием аппарата конкурирующих рисков (конкурирующий риск – прогрессия, рецидив, смерть от прогрессии).

Мы не обнаружили существенных различий в накопленных частотах получения ответа в зависимости от протокола. К 6 мес после начала терапии вероятность получения положительного эффекта (ПР/ЧР/стабилизация) на фоне иммунотерапии составила 15 %, ХТ – 18 %, комбинированной терапии – 21 % ($p = 0,83$). Однако при анализе профилей причин прекращения 1-й линии протокола видно, что неблагоприятное событие является причиной в 73 % случаев

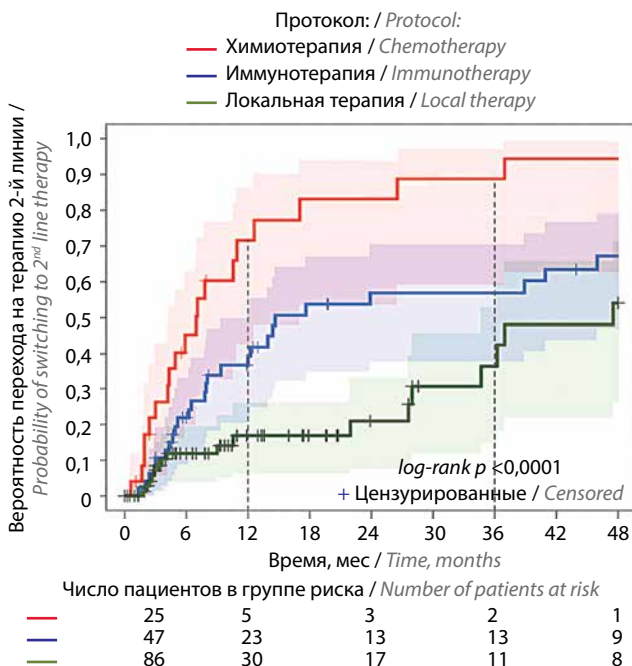


Рис. 4. Вероятность перехода на терапию 2-й линии в зависимости от протокола лечения

Fig. 4. Probability of switching to 2nd line therapy depending on treatment protocol

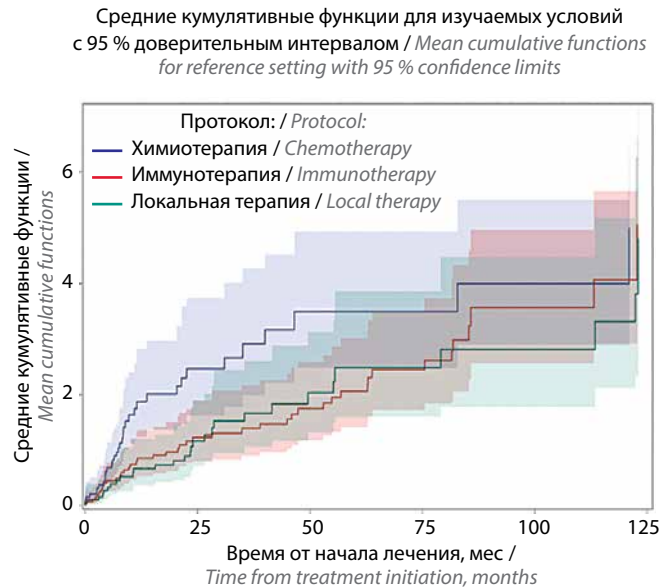


Рис. 5. Накопленная инцидентность неблагоприятных событий в зависимости от протокола

Fig. 5. Cumulative incidence of adverse events by protocol

на фоне ХТ, в 43 % случаев при комбинированной терапии и в 46 % случаев при иммунотерапии. ХТ-протоколы завершались по неблагоприятной причине в существенно большем количестве случаев и раньше, чем лечение по остальным протоколам (рис. 6).

Также мы проанализировали вероятность начала 2-й линии терапии в зависимости от протокола. Вероятность перехода на 2-ю линию к 12 мес от начала терапии составляет 91 % при ХТ, 42 % при иммунотерапии и 41 % при комбинированной терапии ($p = 0,0011$).

На заключительном этапе мы проанализировали среднюю накопленную инцидентность неблагоприятных событий (накопленное количество случаев прогрессий/рецидивов/смертей на 1 больного) в зависимости от протокола терапии. К 36 мес от начала терапии на протоколе ХТ она составляет 2,1 случая, на протоколах иммунотерапии – 1,4 случая, на комбинированной терапии – 1,6 случая.

В настоящее время данные о применении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для пациентов с ГМ остаются ограниченными. В нашем исследовании 7 пациентов получили алло-ТГСК, что отражает малое количество таких процедур в стране (табл. 2).

Предикторами неудачи алло-ТГСК явились прогрессии и количество предшествующих линий терапии на момент выполнения процедуры.

Обсуждение

Отсутствие регистрационных данных о применяемых схемах лечения ГМ в России стимулировало проведение наблюдательного ретроспективного когортного исследования в целях изучения реальных схем лечения и исходов у наших пациентов. В период с 2011

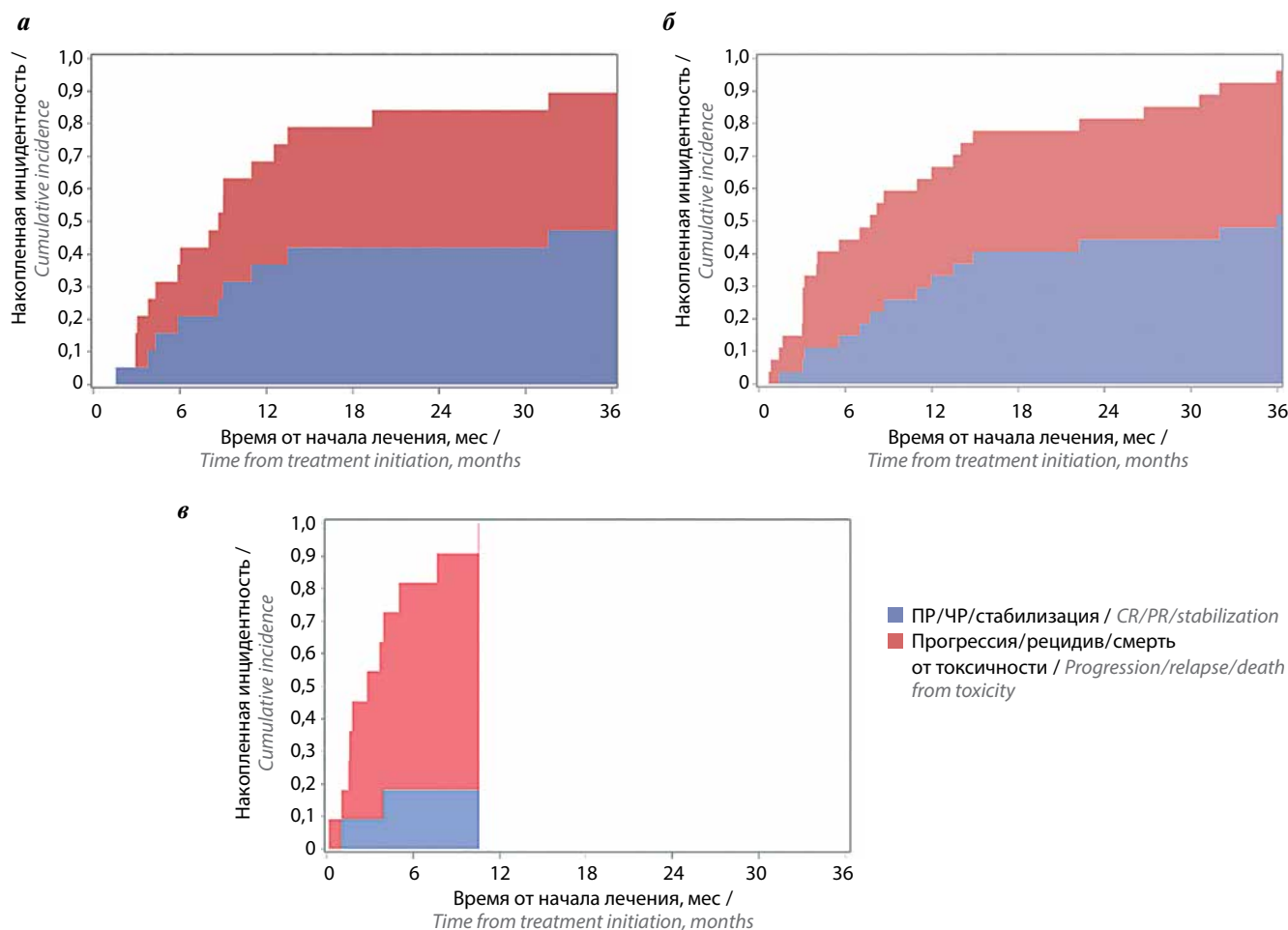


Рис. 6. Вероятность достижения противоопухолевого ответа в зависимости от протокола лечения: а — комбинированная терапия; б — иммунотерапия; в — химиотерапия. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия

Fig. 6. Probability of achieving an antitumor response depending on the treatment protocol: а — combined therapy; б — immunotherapy; в — chemotherapy. CR — complete remission, PR — partial remission

по 2023 г. были включены 210 пациентов, что обеспечило формирование достаточной когорты для проведения статистического анализа по аналогии с экспертными центрами других стран [7].

Одним из первых факторов, влияющих на ОВ, оказались время возникновения симптомов и начало лечения: 5-летняя ОВ в случае начала лечения более и менее 24 мес от даты первой симптоматики составила 87 и 67 % соответственно (рис. 7).

Нами показано, что после системного лечения 1-й линии у 24 % пациентов произошел рецидив, у 27 % — прогрессирование процесса. Эти показатели сопоставимы с данными ретроспективного исследования в странах Европы [8], однако частота развития рецидива после 1-й линии и дальнейшего прогрессирования в нашей когорте оказалась ниже. Это может быть связано с более активным применением иммунотерапевтического подхода с использованием интерферона в 1-й линии терапии (35 %), что оправдано и сопоставимо с международными стандартами [9]. Применение интерферона в 1-й линии терапии позволило достичь 3-летней бессобытийной выживаемости

(БСВ) 46 %, что соответствует международным показателям. В международной практике первого применения интерферонотерапии описано использование высоких доз до 36–45 млн Ед при невысокой эффективности — полные ремиссии были достигнуты у 10–27 % пациентов [10]. Наши данные также показали, что использование высоких доз интерферона не всегда является эффективным, и нами были применены усредненные дозы от 3 до 9 млн Ед подкожно ежедневно, что привело к достижению противоопухолевого ответа в 52 % случаев.

В 1-й линии лечения реже были использованы другие варианты — комбинированная терапия с метотрексатом, гемцитабин, таргетная (0,47 %) или эпигенетическая (0,9 %) терапия, при этом системная ХТ (программа СНОР/СНОЕР) применена у 12,2 % пациентов.

Нами использованы специфические статистические параметры (накопленная инцидентность, вероятность перехода на другую линию), с помощью которых удалось наглядно продемонстрировать неблагоприятные исходы в результате неоправданного и нецелевого

Таблица 2. Характеристики пациентов, у которых применена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови/костного мозга (алло-ТКМ)

Table 2. Characteristics of patients who received allogeneic hematopoietic stem cell/bone marrow transplantation (allo-BMT)

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis			Статус заболевания на момент алло-ТКМ Disease status at the time of allo-BMT		Количество линий терапии Number of therapy lines	
	Грибовид- ный микоз Mycosis fungoides	Синдром Сезари Sezary syndrome	Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	Прогрессия Progression	Стабилизация/ ремиссия Stabilization/ remission	Менее 3 Less than 3	Более 3 More than 3
1	+				+	+	
2	+				+	+	
3	+			+			+
4	+				+	+	
5		+			+	+	
6		+			+	+	
7			+	+			+

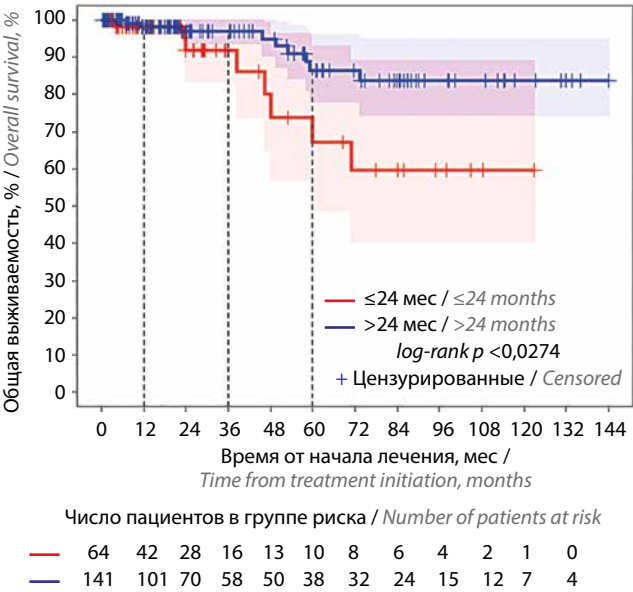


Рис. 7. Общая выживаемость в зависимости от даты появления первых симптомов и начала специфической терапии
Fig. 7. Overall survival according to the date of first symptoms appearance and specific therapy initiation

назначения курсов ХТ как 1-го этапа лечения. В российском эпидемиологическом исследовании, выполненном в рамках сбора данных при создании регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов, более чем у 47 % пациентов с ГМ была применена системная ХТ [11]. Частота применения ХТ была выше, чем ожидалось в соответствии с европейскими рекомендациями [12, 13]. Вероятно, это связано с отсутствием осведомленности врачей региональных субъектов об особенностях терапии кожных

Т-клеточных лимфом, а также зависит от специализации врача, осуществляющего непосредственно лечение больных (по данным Российского регистра дерматовенерологов и косметологов, курация больных чаще всего осуществляется врачами-онкологами). Отрицательное воздействие раннего применения ХТ подтверждается сообщениями об ограниченной продолжительности противоопухолевого ответа на ранних этапах лечения (среднее время до последующей терапии — 3,9 мес) [14]. Нами ранее опубликованы данные о разнице в 5-летней ОВ и БСВ при химиотерапевтическом и нехимиотерапевтическом подходах: 57,9 и 0 % при ХТ против 86,3 и 29 % при лечении другими препаратами (рис. 8) [15]. Использование мультиагентной терапии оправданно только при трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, как этап лечения с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга [9].

Вторая и третья линии терапии представляли собой более разнообразные варианты, включая комбинированное лечение интерфероном и метотрексатом, а также монотерапию гемцитабином, таргетную терапию брентуксимабом ведотином и эпигенетическую терапию в 3-й линии. Исследования с таргетными препаратами в этой популяции пациентов демонстрировали улучшение клинических исходов, подчеркивая необходимость их раннего применения для достижения наилучших результатов [16]. Например, в исследовании ALCANZA у пациентов с ГМ общая частота ответа составила 50 % при применении брентуксимаба ведотина против 10 % при применении метотрексата или бексаротена [17]; в исследовании MAVORIC лечение могамулизумабом привело к увеличению продолжительности жизни — 7,7 мес по сравнению с 3,1 мес

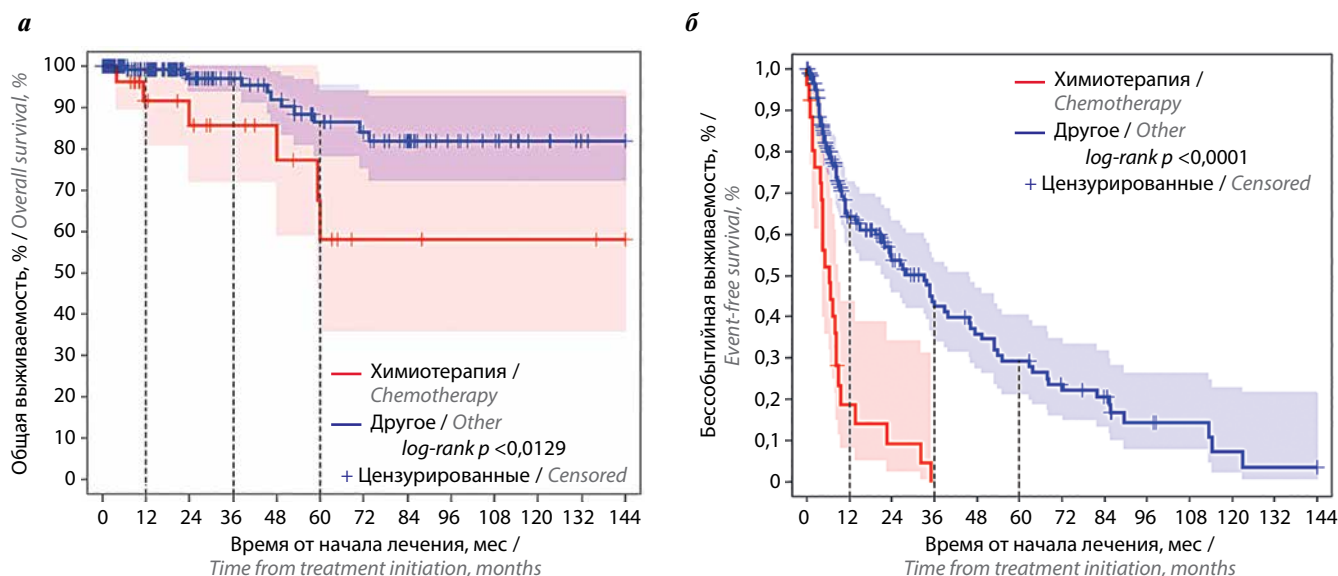


Рис. 8. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость при проведении химиотерапии и нехимиотерапевтического подхода в 1-й линии лечения
Fig. 8. Overall (a) and event-free (b) survival with chemotherapy and non-chemotherapeutic approach in the 1st line of treatment

при применении вориноста у пациентов с рефрактерными формами ГМ или синдрома Сезари [18].

В нашем исследовании получена следующая тенденция: при использовании таргетной терапии как можно раньше (1–2-я линия лечения) возможно достижение плато 3-летней БСВ около 33 %, в то время как после 3-й и более линий терапии на сроке наблюдения свыше 24 мес БСВ равна 0 %.

Существующие данные о применении алло-ТГСК ограничены ретроспективными одноцентровыми исследованиями, регистровыми данными и небольшими проспективными нерандомизированными исследованиями. Однако недавно опубликовано первое проспективное исследование CUTALLO, которое показало значительно более длительную выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших алло-ТГСК, по сравнению с теми, у кого эту процедуру не проводили [18–20]. В нашей когорте прогрессирование заболевания на момент выполнения алло-ТГСК отмечено у 2 пациентов, а стабилизация или ремиссия — у 5. Статус заболевания влиял на исходы клеточной терапии. Была получена 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования 71 %, а 5-летняя БСВ — 57 %. Это подтверждает потенциальную эффективность данной процедуры в лечении ГМ, особенно у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

Оценивая результаты достижения противоопухолевого ответа в лечении кожных лимфом, отмечают примерно равные показатели как в 1-й, так и в 3-й линиях лечения, но время до рецидива или рефрактерного заболевания было значительно сокращено, что указывает на то, что время до следующего лечения является более значимой конечной точкой, отражающей продолжительность лечения, включая его эффективность и безопасность [21]. Так, по результатам лечения в ко-

горте наших пациентов медиана времени до начала 2-й линии в случае применения ХТ уже в 1-й линии — 2 мес, при нехимиотерапевтическом воздействии — 8,3 мес.

Показатели рецидивов (24 %) и рефрактерного заболевания (27 %) соответствовали таковым в схожих анализах в аналогичных когортах пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами [22] и ретроспективному анализу пациентов с ГМ/синдромом Сезари, получавших в среднем 3 линии системной терапии [14].

Несмотря на ограничения нашего исследования, связанные с небольшим числом пациентов в некоторых ветвях лечения, результаты предоставляют основу для дальнейшего развития индивидуализированных подходов к лечению пациентов с ГМ, направленных на улучшение клинических исходов и качества жизни.

Заключение

Как и при других орфанных заболеваниях, для кожных Т-клеточных лимфом в настоящее время отсутствуют регистрационные данные о применяемых методах лечения в России.

Проведение наблюдательного исследования для оценки эффективности различных лечебных подходов, включая иммунотерапию, системную ХТ, а также аллогенную трансплантацию костного мозга, позволило создать плацдарм для терапевтических алгоритмов.

Мы отмечаем, что наиболее распространенными и правильными методами 1-й линии терапии являются локальная и иммунотерапия, т.е. для ранних стадий оптимально использовать местную гормональную (стадия IA), конформную лучевую (стадия IB) терапию или интерферонотерапию (стадия IIА). Для поздних стадий целесообразно применение монокимиотерапии и таргетной терапии (стадия IIВ), экстракорпорального фотофереза

в моно- или сочетанном режиме (стадия III), комбинированного в разных вариациях лечения (стадия IVA).

В немалом проценте (более 12 %) применялась системная ХТ с неблагоприятными результатами, включая снижение ОВ и уменьшение времени до следующей линии терапии. Наши данные демонстрируют, что нехимиотерапевтические подходы, такие как интерферонотерапия, позволяют достичь более благоприятных клинических исходов, увеличения 3-летней БСВ и медианы времени до следующей линии терапии.

Вторая и последующие линии характеризуются преобладанием комбинированных схем, а также использованием гемцитабина, таргетной и эпигенетической терапии. Эти наблюдения соответствуют международной клинической практике и подтверждают значимость применения таких агентов, как брентуксимаб ведотин и гемцитабин, в последующих линиях терапии. Наше исследование предоставляет основу для оптимизации стратегий лечения ГМ, направленных на улучшение результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Грибовидный микоз. 2020. Утверждено Минздравом России. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»; Российское профессиональное общество онкогематологов. Clinical guidelines. Mycosis fungoides. 2020. Approved by the Ministry of Health of Russia. All-Russian public organization "Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists"; Russian professional society of oncohematologists. (In Russ.).
2. Olsen E., Whittaker S., Willemze R. et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood* 2022;140(5):419–37. DOI: 10.1182/blood.2021012057
3. Kaye F.J., Bunn Jr. 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. DOI: 10.1056/NEJM198912283212603
4. Van Doorn R., van Kester M.S., Dijkman R. et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sézary syndrome. *Blood* 2009;113:127–36. DOI: 10.1182/blood-2008-04-153031
5. Trautinger F., Eder J., Assaf C. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.027
6. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. et al. 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;28:4730–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7665
7. Assaf C., Illidge T.M., Waser N. et al. A retrospective chart review of treatment patterns and overall survival among a cohort of patients with relapsed/refractory mycosis fungoides in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom. *Cancers (Basel)* 2023;15(23):5669. DOI: 10.3390/cancers15235669
8. Kamijo H., Miyagaki T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: updates and review of current therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2021;22(2):10. DOI: 10.1007/s11864-020-00809-w
9. Giordano A., Pagano L. The treatment of advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome: a hematologist's point of view. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2022;14(1):e2022029. DOI: 10.4084/MJHID.2022.029
10. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э. и др. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). Медицинские технологии. Оценка и выбор 2023;(4):10–8. DOI: 10.17116/medtech20234504110
11. Kubanov A.A., Rakhmatulina M.R., Karamova A.E. et al. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous T-cell lymphoma (based on the register of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists). *Meditinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor* = Medical Technologies. Assessment and Choice 2023;(4):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/medtech20234504110
12. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.025
13. Trautinger F., Assaf C., Bagot M. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome — Update 2023. *Eur J Cancer* 2023;195:113343. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113343
14. Trautinger F., Khot A., McCormack C. et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015;125(1):71–81. DOI: 10.1182/blood-2014-07-588236
15. Горенкова Л.Г., Рыжикова Н.В., Моисеева Т.Н. и др. Т-клеточные лимфомы кожи (грибовидный микоз) в практике гематолога. Гематология и трансфузиология 2020;65(S1):133. Gorenkova L.G., Ryzhikova N.V., Moiseeva T.N. et al. Cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides) in hematological practice. *Gematologiya i transfuziologiya* = Hematology and transfusiology 2020;65(S1):133. (In Russ.).
16. Kim Y.H., Tavallaei M., Sundram U. et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015;33:3750–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3969
17. Horwitz S.M., Scarisbrick J.J., Dummer R. et al. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. *Blood Adv* 2021;5(23):5098–106. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004710
18. Kim Y.H., Bagot M., Pinter-Brown L. et al. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6
18. De Masson A., Beylot-Barry M., Ram-Wolff C. et al. Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet* 2023;401(10392):1941–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00329-X
19. Dai J., Duvic M. Cutaneous T-cell lymphoma: current and emerging therapies. *Oncology* 2023;37:55–62. DOI: 10.46883/2023.25920984
20. Campbell B.A., Scarisbrick J.J., Kim Y.H. et al. Time to next treatment as a meaningful endpoint for trials of primary cutaneous lymphoma. *Cancers* 2020;12(8):2311. DOI: 10.3390/cancers12082311
21. Assaf C., Waser N., Bagot M. et al. Contemporary treatment patterns and response in relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) across five European countries. *Cancers* 2021;14(1):145. DOI: 10.3390/cancers14010145
22. Bagot M., Illidge T., Waser N.A. et al. Survival among a patient cohort of relapsed/refractory mycosis fungoides in France, Germany, Italy, Spain and the United Kingdom. *Hematol Oncol* 2019;37:485–6.

Вклад авторов

Л.Г. Горенкова: непосредственный автор исследования, разработка идеи, написание текста статьи;
Е.Е. Звонков: научное консультирование;
Я.К. Мангасарова, Л.А. Кузьмина, М.А. Моздон: участники исследовательской работы;
Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов: статистический анализ;
А.М. Ковригина, Ю.В. Сидорова: патоморфологическая и молекулярная диагностика.

Authors' contributions

L.G. Gorenkova: study author, idea development, article writing;
E.E. Zvonkov: scientific consulting;
Ya.K. Mangasarova, L.A. Kuzmina, M.A. Mozdon: participants in the study;
Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov: statistical analysis;
A.M. Kovrigina, Yu.V. Sidorova: pathomorphological and molecular diagnostics.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Г. Горенкова / L.G. Gorenkova: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>
Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>
Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Ю.А. Чабаяева / Yu.A. Chabaeva: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
А.М. Ковригина / A.M. Kovrigina: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>
Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>
Ю.В. Сидорова / Yu.V. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>
М.А. Моздон / M.A. Mozdon: <https://orcid.org/0009-0008-1358-6203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.