

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

## NOVEL DRUGS

### Современные возможности оптимизации лечения грибвидного микоза и синдрома Сезари

Н.Г. Чернова<sup>1</sup>, О.А. Коломейцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить эффективность вориностата у больных с рецидивами и рефрактерным течением грибвидного микоза и синдрома Сезари.

**Материалы и методы.** С 2014 по 2017 г. наблюдали 21 больного с рефрактерным и прогрессирующим течением грибвидного микоза и синдрома Сезари, получавших вориностат ежедневно в дозе 400 мг однократно. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 34–79 лет). Соотношение мужчин/женщин — 10:11. Медиана количества различных режимов предшествующей системной терапии составила 4 (диапазон 1–7). Прогрессирование опухолевого процесса перед началом терапии вориностатом после моно- и полихимиотерапии наблюдали у 85,7 % больных.

**Результаты.** В исследуемую группу включено 15 больных с грибвидным микозом и 6 — с синдромом Сезари. Ранние стадии первичных Т-клеточных лимфом кожи были диагностированы у 4 пациентов, поздние — у 17. Вориностат в монорежиме получало 17 больных. У 4 больных вориностат использовался в сочетании с метотрексатом или интерфероном-α. Медиана продолжительности приема вориностата составила 6 мес. (диапазон 1–38 мес.). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 47,6 % больных, объективный ответ — у 38,1 % (полный ответ наблюдался в 5 случаях, частичный — в 3), прогрессирование — у 14,3 %. Уменьшение интенсивности кожного зуда имело место у 38,1 % пациентов. Кожный зуд прекратился в 28,6 % случаев. В связи с развитием нежелательных явлений у 3 больных дозу вориностата корректировали, у 3 других — прием препарата прекращен. Терапию вориностатом продолжают 9 пациентов.

**Заключение.** Вориностат эффективен у пациентов с рефрактерным и прогрессирующим течением грибвидного микоза и синдрома Сезари, резистентных к различным видам наружной, моно- и полихимиотерапии, и позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** вориностат, грибвидный микоз, синдром Сезари, рефрактерное и прогрессирующее течение, первичные Т-клеточные лимфомы кожи.

### Current Opportunities for Treatment Optimization of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome

NG Chernova<sup>1</sup>, OA Kolomeitsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Hematology Research Center, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>2</sup>NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### ABSTRACT

**Aim.** To estimate vorinostat efficacy in patients with relapsed/refractory mycosis fungoides and Sezary syndrome.

**Materials & Methods.** The total of 21 patients with refractory and progressive mycosis fungoides and Sezary syndrome receiving vorinostat 400 mg once daily were followed up from 2014 to 2017. The median age was 62 years (range 34–79). The male to female ratio was 10/11. The median number of various regimens of pre-study systemic treatment was 4 (range 1–7). Progressive disease were observed in 85,7 % of patients before administration of vorinostat and after mono- and polychemotherapy.

**Results.** The study group included 15 patients with mycosis fungoides and 6 patients with Sezary syndrome. Early stages of primary cutaneous T-cell lymphoma were diagnosed in 4 patients, the advanced stages in 17 patients. Seventeen patients received vorinostat treatment in monoregime; 4 patients were administered with vorinostat in combination with methotrexate or α-interferon. The median duration of vorinostat therapy was 6 months (range 1–38). Stabilization of the disease was observed in 47.6 % of cases, response to treatment in 38.1 % of cases (with 5 cases of complete response and 3 cases of partial response), and 14.3 % of patients had progression of the disease. The decrease of skin itching was reported in 38.1 % of patients; skin itching completely resolved in 28.6 % of cases. The adverse events required the vorinostat dose adjustment in 3 cases and treatment discontinuation in 3 cases. The total of 9 patients continue to receive vorinostat.

**Conclusion.** Vorinostat treatment was shown to be effective in patients with refractory and advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome not responding to various types of external, mono- and polychemotherapy. The therapy with vorinostat was associated with higher life expectancy and improved quality of life.

**Keywords:** vorinostat, mycosis fungoides, Sezary syndrome, refractory and advanced stages, primary cutaneous T-cell lymphoma.

**Получено:** 18 августа 2017 г.

**Принято в печать:** 1 декабря 2017 г.

*Для переписки:* Наталья Геннадьевна Чернова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)612-48-10; e-mail: ngchernova@mail.ru

*Для цитирования:* Чернова Н.Г., Коломейцев О.А. Современные возможности оптимизации лечения грибвидного микоза и синдрома Сезари. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):34–41.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-34-41

**Received:** August 18, 2017

**Accepted:** December 1, 2017

*For correspondence:* Natal'ya Gennad'evna Chernova, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)612-48-10; e-mail: ngchernova@mail.ru

*For citation:* Chernova NG, Kolomeitsev OA. Current Opportunities for Treatment Optimization of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. Clinical oncohematology. 2018;11(1):34–41.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-34-41

## ВВЕДЕНИЕ

Применение современных препаратов позволяет оптимизировать лечение больных с рефрактерным и прогрессирующим течением первичных Т-клеточных лимфом кожи (ПТКЛК).

ПТКЛК представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов в коже [1, 2]. Они являются самостоятельными клинико-морфологическими формами экстранодальных неходжкинских лимфом и отличаются от нодальных гистологических аналогов характером течения, прогнозом и подходами к терапии. Наиболее распространенными формами ПТКЛК являются грибвидный микоз и синдром Сезари, которые составляют 50–72 и 1–3 % среди всех ПТКЛК соответственно [3–6]. Тактика лечения больных ПТКЛК зависит от стадии заболевания. При ранних стадиях ПТКЛК эффективны различные виды наружной терапии. При отсутствии или недостаточном эффекте наружной терапии при стадиях IB–IIA, а также при поздних стадиях IIB–IVB ПТКЛК назначают препараты системного действия [7, 8]. Применение на поздних стадиях грибвидного микоза и синдрома Сезари препаратов интерферона-α, ингибиторов гистондеацетилаз и малых доз цитостатических препаратов, позволяющих избежать подавления иммунного ответа, считается предпочтительным.

Впервые противоопухолевое действие вориностата было описано J.C. Stowell и соавт., которые разработали практический синтез N-гидрокси-N'-фенилоктандиамида из метилового эфира субераниловой кислоты и продемонстрировали его антипролиферативное действие на опухолевые клетки *in vitro* [9]. Основной механизм действия вориностата заключается в изменении степени ацетилирования гистонов. В результате ингибирования гистондеацетилаз вориностат приводит к накоплению ацетильных групп, изменению экспрессии генов и активности белкового синтеза [10]. Активация транскрипции в опухолевой клетке вызывает остановку клеточного цикла, а в дальнейшем — апоптоз [11].

Первая оценка эффективности ингибитора гистондеацетилаз показала, что у больных с прогрессирующим и рефрактерным течением ПТКЛК достигаются клинически значимые частичные ответы и уменьшение кожного зуда [12]. В дальнейшем было проведено открытое нерандомизированное многоцентровое исследование IIB фазы по изучению объ-

ективного противоопухолевого ответа, безопасности и переносимости терапии вориностатом [13].

В исследование было включено 74 больных с прогрессирующим, персистирующим или рецидивом ПТКЛК (IB–IVA стадии) минимум после двух линий системной терапии. Вориностат применялся внутрь в дозе 400 мг 1 раз в день. Клиническое улучшение наблюдали у 46 % больных, у 30 % была достигнута полная или частичная ремиссия заболевания. Медиана времени до наступления объективного ответа была менее 2 мес. и составляла в среднем 55 дней (диапазон 28–171 день). Медиана длительности объективного ответа не была достигнута. Длительность объективного ответа колебалась от 34 до 322 дней. Уменьшение кожного зуда наблюдали у 30 % больных, у 11 % отмечено его полное исчезновение. Медиана времени до наступления уменьшения кожного зуда составляла 16 дней, а медиана длительности этого эффекта — 113 дней. В дальнейшем больные без прогрессирования опухолевого процесса, получавшие вориностат более 6 мес., продолжили лечение в рамках регистрационного исследования до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности [14]. Более 1 года терапию продолжало 15 из 74 больных, более 2 лет — 6. Диарея, слабость и тошнота различной степени выраженности были наиболее частыми нежелательными явлениями, но осложнения III–V степени наблюдались только у 1,2–5,8 % больных.

Вориностат (ингибитор гистондеацетилаз) был зарегистрирован в США (2006 г.) и Российской Федерации (2012 г.) для лечения больных с прогрессирующими, персистирующими или рецидивирующими формами ПТКЛК после двух линий системной терапии [15]. С 2014 г. вориностат был включен в «Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний» для назначения при грибвидном микозе и синдроме Сезари. Ингибитор гистондеацетилаз может быть применен в качестве терапии второй линии при отсутствии или недостаточном эффекте наружной терапии при ранних стадиях ПТКЛК. Кроме того, препарат рекомендован к назначению при поздних стадиях грибвидного микоза и синдрома Сезари перед проведением химиотерапии [8].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 по 2017 г. мы наблюдали 21 больного с прогрессирующим, рефрактерным и рецидивным тече-

нием ПТКЛК (15 — с грибовидным микозом, 6 — с синдромом Сезари). Медиана возраста составила 62 года (диапазон 34–79 лет). Соотношение мужчин/женщин — 10:11. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Медиана числа различных режимов предшествующей системной терапии составила 4 (диапазон 1–7). Прогрессирование опухолевого процесса после моно- и полихимиотерапии перед началом лечения вориностатом наблюдали у 18 (85,7 %) больных. В настоящем исследовании вориностат назначали в качестве терапии второй линии в дозе 400 мг внутрь 1 раз в день.

Стадирование проводилось согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи (ISCL) и Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) для грибовидного микоза и синдрома Сезари [5, 7]. Эффективность терапии вориностатом оценивалась согласно критериям, предложенным ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам. Полная ремиссия устанавливалась при полной регрессии кожных элементов и отсутствии опухолевых очагов иной локализации; частичная ремиссия — при регрессии кожных элементов на 50–99 % от исходного уровня и отсутствии появления новых узлов (Т3) у пациентов с опухолями Т1, Т2 или Т4. Стабилизация заболевания подтверждалась при увеличении менее 25 % или уменьшении менее 50 % кожных поражений от исходного уровня и отсутствии появления новых узлов (Т3) у пациентов с Т1, Т2 или Т4. Прогрессирование заболевания предполагало увеличение кожных элементов более 25 % от исходного уровня и/или появление новых узлов (Т3) у пациентов с опухолями Т1, Т2 или Т4.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 4 из 21 больного были диагностированы ранние стадии заболевания (IB — у 2, IIA — у 2), рефрактерные к различным видам наружной и системной терапии. У 17 (81 %) из 21 пациента имели место поздние стадии кожных лимфом, из них у 11 — грибовидный микоз, у 6 — синдром Сезари. Вориностат в монорежиме получало 17 больных. Комбинированная терапия с метотрексатом или интерфероном- $\alpha$  проводилась 4 больным. В результате терапии вориностатом стабилизация опухолевого процесса отмечена у 10 (47,6 %) пациентов, объективный ответ — у 8 (38,1 %), прогрессирование — у 3 (14,3 %). Полная ремиссия, подразумевающая полное отсутствие проявлений заболевания, на фоне приема вориностата установлена у 5 (23,8 %) из 21 больного. Частичная ремиссия, характеризующаяся практически полной регрессией кожных элементов, наблюдалась у 3 (14,3 %) больных. Уменьшение интенсивности кожного зуда имело место у 8 (38,1 %) больных, полная его регрессия — у 6 (28,6 %). Интересно, что у 1 больной с CD8-позитивным вариантом грибовидного микоза, рефрактерным к терапии интерфероном- $\alpha$ , малыми дозами метотрексата, гемцитабином, полихимиотерапии по программе СНОР, при лечении вориностатом наблюдали полную регрессию кожных элементов

и кожного зуда в течение 1,5 мес. Медиана продолжительности приема вориностата составила 6 мес. (диапазон 1–38 мес.). Более 1 года вориностат получало 7 больных. Ко времени написания статьи прием вориностата продолжало 9 пациентов. Терапия вориностатом была прекращена у 12 (57,1 %) больных. Из них в 9 случаях прием вориностата был отменен в связи с прогрессированием заболевания. Развитие нежелательных явлений потребовало коррекции дозы вориностата у 3 больных. В 3 случаях были назначены альтернативные режимы терапии в связи с развитием нежелательных явлений IV степени при лечении вориностатом у больных старше 67 лет. В анализируемой группе 13 (61,9 %) из 21 больного оставались под наблюдением, 6 (28,6 %) — умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Информация о судьбе 2 больных с рефрактерным течением грибовидного микоза к терапии вориностатом отсутствует.

Приводим подробное описание 4 клинических наблюдений, демонстрирующих возможность достижения значимого клинического улучшения у пациентов с поздними стадиями грибовидного микоза и синдрома Сезари.

### Клиническое наблюдение № 1

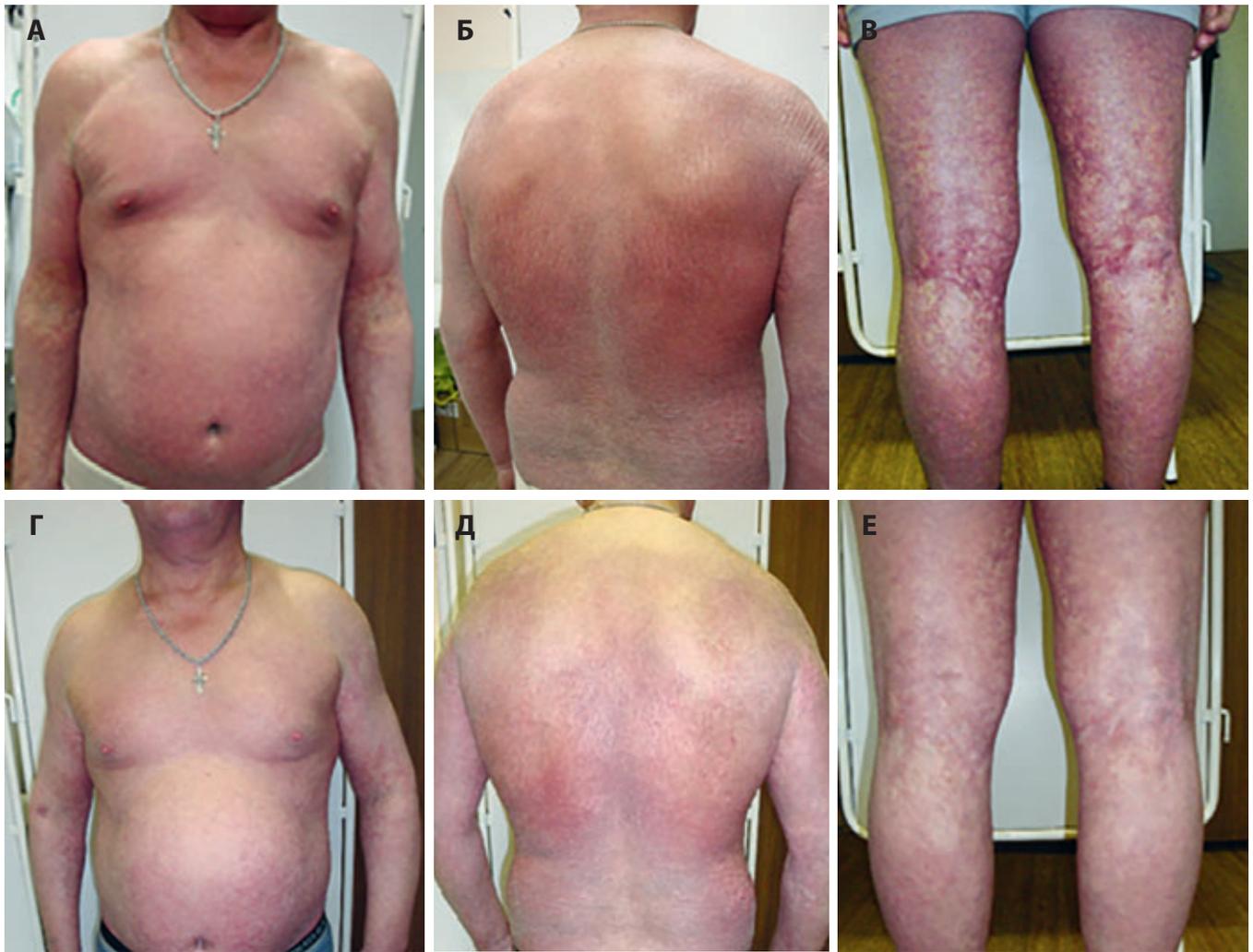
Пациент, 52 года, с грибовидным микозом IIIA стадии (T4NxM0B0) с эритродермическим поражением кожи, вовлечением периферических и подвздошных лимфатических узлов. Начало заболевания в возрасте 24 лет с появления эритематозных пятен на коже туловища, верхних и нижних конечностей. В течение последующих 11 лет отмечал увеличение количества и размера пятен, распространение процесса на кожу боковых поверхностей туловища, лица и волосистой части головы, появление кожного зуда. После верификации диагноза грибовидного микоза IB стадии проводилась наружная терапия топическими кортикостероидами, дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия с кратковременным неполным эффектом. В связи с прогрессированием эритродермии, мучительным кожным зудом было проведено 15 курсов химиотерапии по программе MCV (метотрексат, циклофосфамид, винкристин). В результате была отмечена стабилизация опухолевого процесса. В дальнейшем в качестве поддерживающей терапии в течение 17 мес. проводилось лечение малыми дозами метотрексата и интерфероном- $\alpha$ . На фоне комбинированной терапии отмечалось постепенное прогрессирование эритродермии.

Ко времени начала терапии вориностатом у больного наблюдалась тотальная эритродермия, увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов, выраженный кожный зуд (рис. 1, А–В). Частичный ответ отмечен через 1 мес. терапии вориностатом: у больного наблюдалась регрессия эритродермии и кожного зуда. Полный ответ был зарегистрирован через 2 мес. приема препарата. Ко времени подачи статьи пациент продолжал прием вориностата, каких-либо клинических проявлений заболевания не наблюдается (рис. 1, Г–Е). Продолжительность приема препарата составила 35 мес.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Пациент №	Пол/возраст, лет	Диагноз	Стадия перед началом терапии вориностатом	Предшествующая терапия	Количество режимов предшествующей терапии	Продолжительность терапии, мес.	Клинический ответ	Продолжительность ответа, мес.
1	М/52	ГМ	VIA	МСУ, интерферон-α, метотрексат	3	35+	Полная ремиссия	33
2	М/63	СС	IVA	ФС, метотрексат, алемтузумаб, интерферон-α, преднизолон	5	24+	Стабилизация	22
3	М/51	ГМ	IIB	Интерферон-α, метотрексат	2	2+	Стабилизация	1
4	Ж/59	ГМ	IIB	СОР, метотрексат, интерферон-α, хлорамбуцил, гемцитабин, бортезомиб	6	6+	Полная ремиссия	4
5	Ж/79	ГМ	IIB	Интерферон-α, метотрексат, изотретиноин, ацитретин, гемцитабин	5	2	Стабилизация	1
6	М/70	СС	IVA	ФМС, гемцитабин, метотрексат, интерферон-α	4	1	Прогрессия	0
7	М/75	ГМ	IB	Интерферон-α	1	15	Стабилизация	13,5
8	М/72	СС	IVA	Гемцитабин, метотрексат, преднизолон, хлорамбуцил	4	2	Стабилизация	2
9	М/55	СС	IVA	Интерферон-α, гемцитабин, метотрексат, алемтузумаб	4	20	Стабилизация	18
10	Ж/68	СС	IVA	Интерферон-α, ацитретин	2	12+	Полная ремиссия	11
11	Ж/51	ГМ	IIB	Проспидия хлорид, преднизолон, гемцитабин, интерферон-α, изотретиноин	5	38+	Частичная ремиссия	37
12	М/46	ГМ	IIA	Хлорамбуцил, интерферон-α, метотрексат	3	6	Стабилизация	5
13	Ж/60	ГМ	IIA	Интерферон-α	1	8+	Частичная ремиссия	6,5
14	М/62	ГМ	IIB	Денлиейкин дифтитокс, интерферон-α, флударабин, метотрексат, третиноин, ацитретин	7	3	Стабилизация	3
15	Ж/58	ГМ	IIB	Интерферон-α, метотрексат, гемцитабин, GDP	4	26	Стабилизация	24
16	Ж/70	ГМ	IIB	Проспидия хлорид, преднизолон, интерферон-α, метотрексат	4	1	Прогрессия	0
17	Ж/53	ГМ	IIB	СНОР, метотрексат	2	1	Прогрессия	0
18	М/63	ГМ	IB	Интерферон-α, метотрексат, гемцитабин,	3	6+	Полная ремиссия	4
19	М/79	ГМ	IIIA	Интерферон-α, метотрексат	2	4+	Полная ремиссия	3
20	Ж/34	ГМ	IIB	СНОР, интерферон-α, метотрексат, гемцитабин	4	2	Полная ремиссия	1,5
21	Ж/67	СС	IVA	Интерферон-α, метотрексат	2	2	Стабилизация	1,5

СНОР — циклофосфамид, преднизолон, доксорубин, винкристин; СОР — циклофосфамид, винкристин, преднизолон; ФС — флударабин, циклофосфамид; ФМС — флударабин, митоксантрон, циклофосфамид; GDP — гемцитабин, дексаметазон, дисплатин; МСУ — метотрексат, циклофосфамид, винкристин; ГМ — грибовидный микоз, СС — синдром Сезари, «+» — большие, продолжающие прием вориностата ко времени написания статьи.



**Рис. 1.** Изменения кожных покровов у больного с эритродермической формой грибовидного микоза на фоне терапии вориностатом  
А, Б, В — до терапии вориностатом; Г, Д, Е — через 12 мес. терапии

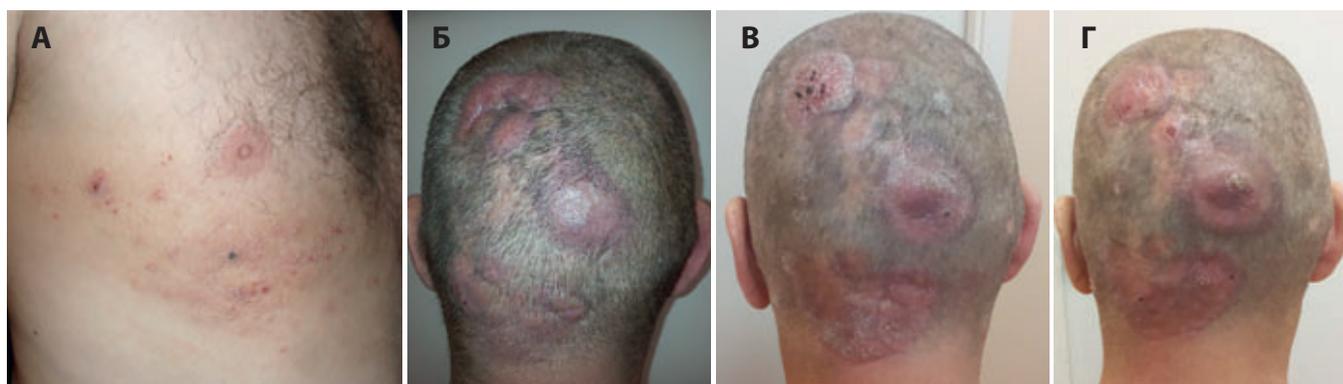
**Fig. 1.** The skin changes in a patient with an erythrodermic form of mycosis fungoides receiving vorinostat  
А, Б, В — before treatment; Г, Д, Е — after 12 months of treatment

### Клиническое наблюдение № 2

Пациент, 63 года, с синдромом Сезари IVA стадии (T4NxM0B1) с вовлечением периферических лимфатических узлов и костного мозга. Начало заболевания в возрасте 60 лет с появления умеренно выраженного кожного зуда и эритематозных пятен на коже верхней половины туловища, постепенно распространившихся по всей поверхности кожных покровов. В гемограмме отмечался лейкоцитоз до  $15 \times 10^9/\text{л}$  с лимфоцитозом до 65%. В крови 20% лимфоцитов имели церебриформные ядра (клетки Сезари). Иммунофенотипирование лимфоцитов крови выявило популяцию, экспрессирующую CD4, CD3, TCR $\alpha\beta$  с гетерогенной экспрессией CD5 и CD7. В биоптате кожи обнаружен лимфоидный инфильтрат в нижних отделах дермы с признаками эпидермотропизма и формированием микроабсцессов Потрие. При молекулярном исследовании Т-клеточной клоальности по реаранжировкам генов  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) выявлена идентичная моноклональная картина в образцах костного мозга, периферической крови и биоптата кожи. Таким образом, синдром Сезари был диагностирован на основании характерных клеток Сезари в образцах периферической крови и костного мозга, морфологической картины Т-клеточной лимфомы в

биоптате кожи. По месту жительства проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме FC (флударабин, циклофосфамид) с кратковременным клиническим улучшением и развитием тяжелых инфекционных осложнений. В дальнейшем в течение 12 мес. проводилась терапия алемтузумабом, преднизолоном, малыми дозами метотрексата и интерфероном- $\alpha$  с кратковременным положительным ответом.

Ко времени начала терапии вориностатом у больного сохранялись тотальная эритродермия с гиперкератозом ладоней и стоп, мучительный кожный зуд, увеличение всех периферических лимфатических узлов, персистенция опухолевого клона в периферической крови и костном мозге. Через 2 мес. терапии вориностатом была отмечена стабилизация опухолевого процесса, наблюдались постепенное уменьшение степени инфильтрации кожных покровов, гиперкератоза ладоней и стоп, регрессия кожного зуда, уменьшение периферических лимфатических узлов. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов не превышал референсных значений. Однако при молекулярном исследовании образцов костного мозга и периферической крови сохранялась Т-клеточная клоальность по реаранжировкам генов  $\gamma$ -цепи TCR. Пациент продолжает прием вориностата более 24 мес.



**Рис. 2.** Изменения кожных покровов у больного с фолликулотропным вариантом грибвидного микоза на фоне терапии вориностагом  
А, Б — при верификации диагноза; В — до терапии вориностагом; Г — через 14 дней терапии; Д — через 28 дней терапии

**Fig. 2.** The skin changes in a patient with a folliculotrope mycosis fungoides receiving vorinostat  
А, Б — at the time of diagnosis; В — before treatment; Г — after 14 days of treatment; Д — after 28 days of treatment

### Клиническое наблюдение № 3

Пациент, 51 год, с грибвидным микозом IIВ стадии (ТЗНОМОВ0), фолликулотропный вариант. Начало заболевания в возрасте 14 лет с появления единичных папул, преимущественно в местах роста волос. Спустя 21 год после первых проявлений заболевания появился умеренный кожный зуд, отмечалось распространение папул на коже верхней половины туловища и нижних конечностей.

Впервые обратился к врачу в возрасте 47 лет в связи с распространением элементов по всей поверхности кожных покровов, выпадением волос, прогрессирующим кожным зудом (рис. 2, А). При морфологическом исследовании биоптата кожи была выявлена картина, характерная для ранних стадий грибвидного микоза. Таким образом, диагноз фолликулотропного варианта грибвидного микоза IIВ стадии был верифицирован спустя 33 года после первых проявлений заболевания. В течение 4 лет получал интерферон- $\alpha$  и ПУВА-терапию с хорошим клиническим ответом. В дальнейшем на волосистой части головы появились опухолевидные образования. Терапия малыми дозами метотрексата в течение 6 мес. не имела существенного эффекта. Ко времени начала лечения вориностагом у больного наблюдались опухолевидные образования на коже головы и единичные эритематозные пятна на коже груди (рис. 2, Б–Г). В результате терапии вориностагом размер опухолей в области волосистой части головы значительно сократился. Больной продолжал прием вориностага, длительность которого составила 2 мес. Учитывая опухолевую стадию фолликулотропного грибвидного микоза, наличие HLA-совместимого родственного донора, относительно молодой возраст, отсутствие тяжелой соматической патологии, больному планируется провести аллогенную трансплантацию костного мозга.

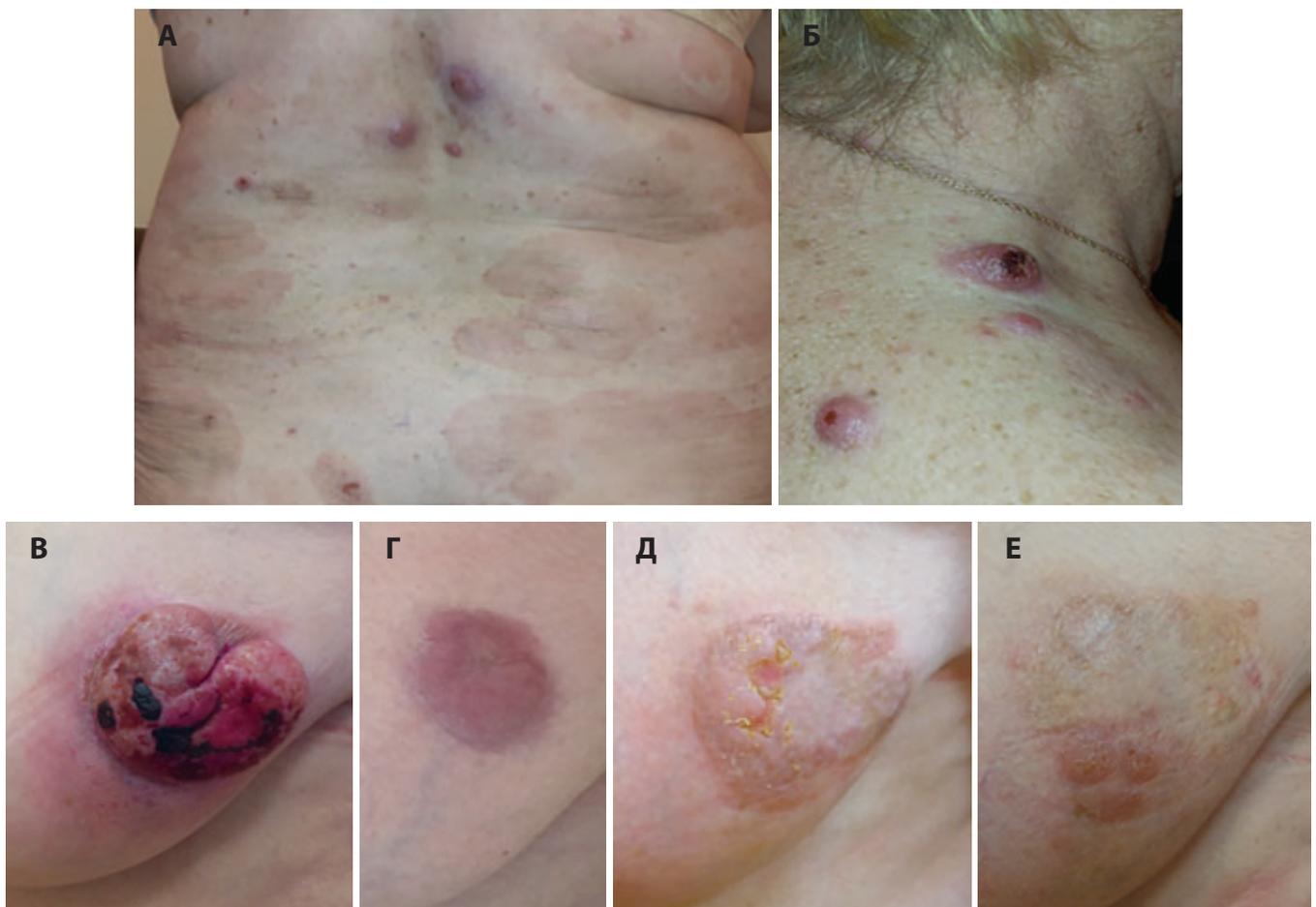
### Клиническое наблюдение № 4

Пациентка, 59 лет, с грибвидным микозом IIВ стадии (ТЗНОМОВ0). Начало заболевания в возрасте 49 лет с появления эритематозных шелушащихся пятен на всей поверхности кожных покровов. Наблюдалась у дерматологов с диагнозом дерматита, получала терапию десенсибилизирующими препаратами, топическими кортикостероидами с кратковременным улучшением.

Через 4 года впервые появились тонкие бляшки на коже спины, была направлена к онкологу (рис. 3, А, Б). На основании морфологического исследования биоптата кожи был верифицирован диагноз грибвидного микоза. Учитывая IIВ стадию заболевания, пациентке была рекомендована терапия интерфероном- $\alpha$ , но применение препарата сопровождалось выраженной аллергической реакцией по типу крапивницы, диареей и депрессией. В связи с непереносимостью интерферона- $\alpha$  в течение 2 лет проводилось лечение проспидия хлоридом, преднизолоном и малыми дозами метотрексата. На этом фоне отмечены полная регрессия бляшек, уменьшение количества и размера пятен.

Через 6 лет от начала первых проявлений заболевания у больной впервые появились опухолевые образования на коже правой молочной железы. После локальной лучевой терапии (СОД 40 Гр) отмечалась полная регрессия опухолевого образования на коже правой молочной железы. Однако через 1 мес. после облучения на всей поверхности кожных покровов появились множественные быстрорастущие опухолевидные образования, сопровождающиеся кожным зудом. По месту жительства была проведена полихимиотерапия по программе COP. Отмечена регрессия всех очагов опухолевого роста, кроме одного в правой подмышечной области, которое в последующем было подвергнуто облучению (СОД 40 Гр). Через 2 мес. после завершения лучевой терапии на коже правого плеча появилось быстрорастущее опухолевое образование с изъязвлением в центре. При морфологическом исследовании биоптата образования выявлена крупноклеточная трансформация грибвидного микоза. Больной было проведено 4 курса полихимиотерапии (гемцитабин, дексаметазон) с выраженным положительным эффектом. В последующие 2 года больная получала поддерживающую терапию малыми дозами метотрексата и хлорамбуцилом.

На 9-м году заболевания у пациентки появилось быстрорастущая опухоль на коже левой молочной железы с изъязвлением в центре. На коже спины наблюдались единичные пятна, кожного зуда не было. При морфологическом исследовании биоптата данных за крупноклеточную трансформацию опухолевого процесса не получено. Больной было проведено 2 курса



**Рис. 3.** Изменения кожных покровов у больной со IIB стадией грибовидного микоза на фоне терапии вориностатом  
 А, Б — при верификации диагноза; В — до терапии вориностатом; Г — через 2 мес. терапии; Д — через 3 мес. терапии; Е — через 5 мес. терапии

**Fig. 3.** The skin changes in a patient with stage IIB mycosis fungoides receiving vorinostat  
 А, Б — at the time of diagnosis; В — before treatment; Г — after 2 months of treatment; Д — after 3 months of treatment; Е — after 5 months of treatment

химиотерапии (бортезомиб, дексаметазон) без существенного эффекта. Ко времени начала терапии вориностатом у больной на коже левой молочной железы имелось опухолевидное образование  $6 \times 7$  см, выступающее над поверхностью кожи на 4 см. Кожа, окружающая образование, была резко гиперемирована и уплотнена (рис. 3, В). Через 2 мес. терапии вориностатом в дозе 400 мг отмечалось существенное уменьшение образования до тонкой бляшки. Через 3 мес. терапии тонкая бляшка фрагментировалась, а через 5 мес. появились участки нормальной кожи (рис. 3, Г–Е). Больная продолжает терапию вориностатом в течение 6 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы представили опыт 3-летнего применения вориностата у больных с рефрактерными и прогрессирующими формами ПТКЛК, а также описали клинические наблюдения успешного применения препарата.

Грибовидный микоз и синдром Сезари являются редкими неходжкинскими лимфомами с локализацией первичного очага поражения в коже [3]. Эти кожные

лимфомы характеризуются хроническим постепенно прогрессирующим течением с чередованием периодов обострения и клинического улучшения. Лечение пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари является мультидисциплинарной проблемой. На первых этапах заболевания больные обращаются к дерматологам и наблюдаются по поводу различных дерматитов. В большинстве случаев диагноз ПТКЛК устанавливается только через несколько лет после появления первых признаков заболевания. По мере прогрессирования заболевания пациенты нуждаются в проведении не только наружной, но и системной терапии. Правильная терапевтическая тактика, позволяющая максимально долго сохранять собственный иммунный ответ, дает возможность продлить жизнь больных с грибовидным микозом и синдромом Сезари при сохранении ее качества.

Вориностат — современный противоопухолевый препарат, позволяющий добиться значимого клинического улучшения у больных с рефрактерным и прогрессирующим течением грибовидного микоза и синдрома Сезари [15]. Эффективность вориностата была отмечена у больных, получавших ранее системную терапию ретиноидами, препаратами интерферона- $\alpha$ , моно- и полихимиотерапию. Отсутствие пере-

крестной резистентности свидетельствует о независимости противоопухолевого действия вориностата от эффективности предшествующего лечения. Как известно, в отличие от цитостатических препаратов вориностат сохраняет иммунный ответ, в связи с чем его применение должно предшествовать назначению токсичных многокомпонентных схем химиотерапии [9].

В исследуемой группе у 85,7 % больных с грибовидным микозом и синдромом Сезари перед началом терапии вориностатом наблюдалось прогрессирующее опухолевое процесс после предшествующей моно- и полихимиотерапии. Применение вориностата привело к стабилизации у 47,6 % больных, объективный ответ был получен у 38,1 % (полный ответ — у 5, частичный — у 3). Дальнейшее прогрессирующее опухоли отмечено у 14,3 % пациентов. Уменьшение интенсивности кожного зуда имело место у 38,1 % больных, полная его регрессия наблюдалась в 28,6 % случаев. Полученные нами результаты представляются обнадеживающими и сопоставимы с данными зарубежных исследователей [14]. Важно отметить, что эффективность вориностата наблюдалась не только при ранних стадиях грибовидного микоза, характеризующихся наличием лишь пятен и бляшек, но и при поздних стадиях, протекающих с образованием опухолевых очагов на коже и с нодальными поражениями. В отличие от других препаратов, применяемых для лечения ПТКЛК, период до наступления противоопухолевого эффекта вориностата был непродолжительным, в среднем около 2 мес. Тем не менее у 4 больных терапия вориностатом проводилась менее 3 мес. Из этих 4 пациентов 3 были с опухолевой стадией грибовидного микоза и 1 — с синдромом Сезари. Ко времени назначения препарата у этих больных наблюдались стремительное прогрессирующее заболевание, распространенный объем кожных поражений, низкий соматический статус по шкале ECOG.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы продемонстрировали эффективность вориностата у пациентов с рефрактерным и прогрессирующим течением грибовидного микоза и синдрома Сезари. Назначение ингибиторов гистондеацетилаз на первых этапах системной терапии позволяет продлить жизнь больных с Т-клеточными лимфомами кожи и улучшить ее качество.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1978–88. doi: 10.1056/NEJMra032810.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124–30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М. и др. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре ПАМН. Проблемы гематологии и переливания крови. 2005;4:30–4. [Vinogradova YuE, Lutsenko IN, Kremenetskaya AM, et al. Distribution of T/NK cell lymphoma types in Hematology Research Centre. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 2005;4:30–4. (In Russ)]
- Willemeze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
- Gemmill R. Cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Oncol Nurs*. 2006;22(2):90–6. doi: 10.1016/j.soncn.2006.01.005.
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):352–404. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.037.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. С. 84–113. [Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolovaniy. (Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders) Moscow: Buki Vedi Publ.; 2016. pp. 84–113. (In Russ)]
- Stowell JC, Huot RI, Van Voast L. The synthesis of N-hydroxy-N'-phenylacetamide and its inhibitory effect on proliferation of AXC rat prostate cancer cells. *J Med Chem*. 1995;38(8):1411–3.
- Lai JP, Yu C, Moser CD, et al. SULF1 inhibits tumor growth and potentiates the effects of histone deacetylase inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2130–44. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.056.
- Marks PA. Discovery and development of SAHA as an anticancer agent. *Oncogene*. 2007;26(9):1351–6. doi: 10.1038/sj.onc.1210204.
- Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31–9. doi: 10.1182/blood-2006-06-025999.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109–15. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2434.
- Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymph Myel*. 2009;9(6):412–6. doi: 10.3816/CLM.2009.n.082.
- Mann BS, Johnson JR, He K, et al. Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2318–22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2672.