

Опыт лечения грибовидного микоза и синдрома Сезари в зависимости от стадий заболевания. Результаты собственных исследований и обзор литературы

Ю.Е. Виноградова, Н.Н. Цыба, Е.А. Гилязитдинова, И.Н. Луценко,
И.Б. Капланская, Р.С. Самойлова, А.И. Воробьев

Principles of treating the mycosis and syndrome Sezary depending on disease stages: Own data and review of literature

Yu.E. Vinogradova, N.N. Tzuba, E.A. Gilazitdinova,
I.N. Lutsenko, I.B. Kaplanskaya, R.S. Samoilova,
A.I. Vorobiev

SUMMARY

Results of treating a group of patients with T-cell skin lymphoma are presented in article. The diagnosis mycosis fungoides (MF) established in 48 patients (24 men and 24 women). The median of age 52 years (26–77 years). The diagnosis syndrome Sezary (SS) established in 20 patients (men 12, women — 8). The median of age was 61 year (23–87 years).

Half of patients have arrived under supervision of our clinic with III–IV stages of disease. Cytostatic therapy does not lead to radical treatment. The positive result of treatment consists in reception of complete or partial remission or stabilization of illness within several months or years and improvement of quality of life of patients.

The median follow up of patients with MF makes 85 months, at patients with SS 60 months. The median of survives of patients with MF makes 199.2 months, at patients with SS — 75.3 months.

The carried out researches in patients of the presented group have shown, that early application of intensive chemotherapy is irrational, as quite often leads to septic complications. Alpha interferon (IFN- α) is one of the most active biological agents in therapy MF and SS, especially in the first stages of disease. IFN- α can be applied as monotherapy or in a combination to beam therapy, retinoids and cytostatics.

Keywords:

cutaneous T-cell lymphoblastic lymphoma, mycosis fungoides, syndrome Sezary, alpha interferon.

Hematology Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: jvinogr@blood.ru

Принято в печать: 2 ноября 2009 г.

РЕФЕРАТ

В статье представлены результаты лечения группы пациентов с Т-клеточными лимфомами кожи. Диагноз грибовидного микоза (ГМ) установлен у 48 пациентов (24 мужчины и 24 женщины). Медиана возраста 52 года (26–77 лет). Диагноз синдрома Сезари (СС) установлен у 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин). Медиана возраста 61 год (23–87 лет).

50% пациентов поступили под наблюдение нашей клиники с III–IV стадией заболевания. Радикального излечения с помощью цитостатической терапии достичь не удалось, но наблюдалось уменьшение признаков болезни в течение нескольких месяцев или лет (полная ремиссия или частичная ремиссия либо стабилизация заболевания без прогрессирования) при улучшении качества жизни. Медиана наблюдения у пациентов с ГМ составляет 85 мес., у пациентов с СС 60 мес., медиана выживаемости — 199,2 и 75,3 мес. соответственно.

Проведенные исследования у пациентов представленной группы показали, что раннее применение интенсивной химиотерапии нерационально, т.к. нередко приводило к септическим осложнениям, которые стали причиной летального исхода у 50% умерших пациентов. Альфа-интерферон (ИФН- α) является одним из наиболее активных биологических агентов в терапии ГМ и СС, особенно в первых стадиях заболевания, и может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией, ретиноидами и цитостатическими препаратами.

Ключевые слова

Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, синдром Сезари, полихимиотерапия, альфа-интерферон.

ВВЕДЕНИЕ

Кожные Т-клеточные лимфомы (КТКЛ) являются неоднородной группой лимфатических опухолей. Грибовидный микоз (ГМ) и синдром Сезари (СС) представляют самые распространенные варианты КТКЛ — более 60%. Они характеризуются эпидермотропизмом, наличием в местах поражения Т-лимфоцитов среднего размера с церебриформными ядрами, с мембранными маркерами CD4+/CLA+/CCR4+, при уменьшении либо отсутствии CD7 и/или CD26 на их поверхности. По происхождению опухолевые клетки принадлежат к Т-хелперам 2-го типа (Th2). При их накоплении в коже происхо-

дит перепроизводство интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10), свойственных Th2-лимфоцитам, и нарушение регуляции межклеточного взаимодействия в области поражения.^{1,2}

При ГМ и СС клинические и гистопатологические параметры отличаются выраженной вариабельностью. Классификация кожных лимфом неоднократно пересматривалась в связи с выделением новых нозологических форм и их вариантов (Т-, НК- и В-клеточные кожные лимфомы, хронические и агрессивные, первичные и вторичные). Новая классификация первичных кожных лимфом, предложенная ВОЗ (2008) и Европейской ассоциацией по исследованию и лечению рака

(2005–2007), включает более 30 форм и вариантов первичных кожных лимфатических опухолей, разграниченных не только по морфологическим, но и иммуноморфологическим и молекулярно-генетическим параметрам. Наиболее изученными среди КТКЛ остаются ГМ и СС.³⁻⁸

ГМ и СС составляют около 1% всех неходжкинских лимфом. Средний возраст при выявлении — 57 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1.^{6,9,10} Заболеваемость составляет 0,36–0,9 случая на 100 000 населения. Количество неходжкинских лимфом удвоилось за прошлые два десятилетия, и предполагается, что указанное количество ГМ и СС занижено.¹¹

Выживаемость при ГМ и СС зависит от стадии заболевания. Исследования показали, что 5-летней выживаемости достигает 80–90% пациентов, имевших I стадию заболевания ГМ, 60–70% — во II стадии, 40–50% — в III стадии, 25–35% — в IV стадии. Прогноз для больных с генерализованными поражениями кожи и внутренних органов плохой: медиана выживаемости составляет 1–2,5 года.^{9,12,13} СС относится к агрессивным лимфомам. Пациенты с СС имеют более плохой прогноз, только приблизительно 30% пациентов остаются в живых более 5 лет после установления диагноза.^{12,14}

Анализ, проведенный в Раковом центре в Хьюстоне (MD Anderson Cancer Center) за 20 лет, показал, что СС наблюдался у 10,3% пациентов с КТКЛ.¹⁴ Медиана их возраста составляла 63 года (26–90 лет), соотношение мужчин и женщин — 1,3:1. Медиана выживаемости при СС составляла 5,1 года (0,4–18,6 года). Выживаемость резко ухудшалась при значительном лейкоцитозе, который является важным прогностическим фактором. При лейкоцитозе более $10 \times 10^9/\text{л}$ и повышенной активности лактатдегидрогеназы медиана выживаемости сокращалась до 2,4 года.¹⁵

Результаты лечения ГМ и СС пока остаются неудовлетворительными, особенно в первично резистентных случаях. Принципы лечения, разработанные к 2000 г.^{8,15} и состоящие в применении местных и системных воздействий в зависимости от стадии заболевания, в настоящее время во многом подвергаются пересмотру.¹⁶⁻¹⁸ Хотя лечение КТКЛ по-прежнему зависит от стадии заболевания, оно включает все более широкий набор противоопухолевых средств: местные и системные цитостатические препараты, различные виды лучевой терапии, интерфероны, ретиноиды, интерлейкины, моноклональные антитела. Лечение улучшает качество жизни, приводит к полной или частичной клинической ремиссии на различное время, но не увеличивает ее продолжительность.^{18,19}

В представленной работе проведен анализ эффективности лечения и качества жизни у 68 пациентов с ГМ и СС, поступивших под наблюдение в ГНЦ РАМН в течение 7 лет (2000–2007 гг.). Клинико-диагностические критерии для верификации диагноза были представлены нами в предыдущей работе.²⁰

Материалы и методы

В исследуемой группе наблюдалось 68 пациентов (36 мужчин и 32 женщины). Диагноз ГМ установлен у 48 пациентов. Среди них — 24 мужчины и 24 женщины. Медиана возраста составила 52 года (26–77 лет). Диагноз СС установлен у 20 пациентов (12 мужчин, 8 женщин). Медиана возраста — 61 год (23–87 лет). Соотношение мужчин и женщин в общей группе КТКЛ составило 1,12:1, что является наиболее низким показателем среди имеющихся в доступной литературе (обычно приводимое соотношение, по литературным данным, от 2:1 до 1,4:1).

Среди больных с грибовидным микозом Ia стадия определена только у 2 пациентов. Очевидно, это связано с тем, что эти пациенты наблюдаются обычно у дерматологов с различными диагнозами и не направляются к гематологу. IIa стадия

обнаружена у 15 больных, IIb стадия — у 8, III стадия — у 14 и IV стадия — у 9 пациентов. В течение динамического наблюдения у 4 пациентов был констатирован переход из II в III–IV стадию заболевания. Почти 50% пациентов поступили под наблюдение нашей клиники с поздними стадиями болезни.

Среди 20 пациентов с СС у 5 установлена III стадия заболевания, у 15 — IV стадия.

Основные методы исследования при установлении диагноза:

1. Клинические и демографические.
2. Морфологические исследования биопсии кожи, увеличенного лимфоузла и трепанобиопсии.

В ранней стадии болезни нередко требовались повторные биопсии в связи с трудностями морфологической диагностики.

Антигенные маркеры опухолевых клеток определялись с помощью иммуногистохимических методов (ИГХ) исследования кожи и костного мозга. У части пациентов проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, лимфоузлов и костного мозга с помощью проточной цитометрии или люминесцентной микроскопии.

При ИГХ-исследовании определялось наличие антигенов CD45RO, CD3, CD43, CD20, CD4, CD8, CD7, CD25, CD30, ALK, Ki-67, Granzyme B. Использовались моноклональные антитела (МКАТ) фирмы Dakopatts (Копенгаген, Дания).

Главными диагностическими признаками служили пролиферация лимфоидных клеток через базальную мембрану эпидермиса и концентрация лимфоцитов CD4+ с cerebriformным ядром (клетки Сезари) вокруг клеток Лангерганса в эпидермисе. Проводился поиск патологических лимфоцитов с иммунофенотипом (ИФТ) CD4+, CD7– в периферической крови и костном мозге.

Проточная цитофлюориметрия клеток крови проводилась с помощью двухцветной проточной цитометрии с МКАТ фирмы Becton Dickinson Immunocytometry Systems (BDIS, США). ИФТ у ряда больных определялся с помощью люминесцентной микроскопии с МКАТ фирм Dako (Дания) и Becton Dickinson Immunocytochemistry Systems (США).

Определение T-клеточной клональности проводили по реаранжировкам гена γ -цепи T-клеточного рецептора с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом конформационного полиморфизма одноцепочечных продуктов (SSCP) в образцах замороженной ткани.

Диагноз КТКЛ у всех пациентов, включенных в исследование, был подтвержден проведенными молекулярно-генетическими и ИГХ-исследованиями.

Методы лечения включали интерфероны, ретиноиды, цитостатические препараты, различные виды лучевой терапии, интерлейкины, моноклональные антитела (онтак, алемтузумаб), ингибитор гистон деацетилазы (депсипептид).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подробный анамнез и анализ медицинских документов, полученных из других лечебных учреждений, позволили уточнить длительность заболевания и характер его течения у большинства пациентов.

Медиана длительности наблюдения от первых постоянных признаков заболевания до установления диагноза ГМ и начала лечения составляла 60 мес. У пациентов, наблюдавшихся длительный срок (от 3 до 247 мес.) без лечения, проявления болезни нередко не доставляли пациенту больших неприятностей (отсутствовал мучительный зуд, пятна не располагались на открытых частях тела), что приводило к отсутствию потребности в специфическом лечении или уклонении от лечения. После установления диагноза 4 пациента в тече-

ние 1–4 лет не получали лечения в связи с отказом от него. В этот период отсутствовали признаки прогрессирования заболевания. В отдельных случаях, обычно после проведения курса недостаточно эффективной терапии, пациенты в течение года и более никаких специфических средств не получали, и при этом не наблюдалось ухудшения клинических проявлений заболевания и качества жизни. Размер и интенсивность окраски пятен в течение периода наблюдения изменялись волнообразно с эффектом временной регрессии.

Иногда болезнь прогрессировала достаточно рано, при этом уже на первом этапе проявлялись не только пятна, но и бляшки и даже опухоли. Появление опухолей и эритродермии, даже без вовлечения органов и лейкомизации, резко укорачивает срок жизни и требует более раннего начала терапии. К таким вариантам течения было отнесено 6 случаев ГМ.

Медиана наблюдения в период проведения различных методов лечения в исследуемой группе ГМ составляла 30 мес. (от 3 до 122 мес.). Медиана общего периода наблюдения пациентов с ГМ составляла 96 мес. (8–264 мес.) (табл. 1).

СС проявляется эритродермией и лимфаденопатией с самого начала заболевания, а также присутствием опухолевых клеток в периферической крови. В начальных стадиях заболевания количество клеток Сезари может быть невелико — до 10% общего количества лимфоцитов. В дальнейшем уровень лейкомизации с наличием в крови опухолевых клеток с церебриформными ядрами (клетки Сезари), как правило, нарастает.

Период наблюдения от первых признаков заболевания до установления диагноза СС был существенно короче, чем при ГМ — медиана 32 мес. (4–70 мес.). Период наблюдения и лечения после установления диагноза также был существенно короче — медиана 18 мес. (1–85 мес.). Медиана общего периода наблюдения болезни составляла 60 мес. (6–123 мес.) (см. табл. 1).

Оценка эффективности лечения при ГМ и СС представляет большую проблему. Попытки рандомизированных исследований были нами проведены, но не увенчались успехом. Они заключались в участии в международных протоколах по проведению II фазы клинических испытаний таких препаратов, как денилейкин (онтак — интерлейкин-2 в комплексе с токсином дифтерии) и депсипептид. Следует отметить, что и в международных протоколах соотношение исследуемых и контрольных случаев составляло не 1:1, а 4:1 или 5:1 с учетом редкой встречаемости КТКЛ. Можно сразу отметить, что изолированное применение биологически активных субстанций (онтак, депсипептид) в качестве монотерапии у 8 пациентов не продемонстрировало выраженного противоопухолевого эффекта, что, возможно, связано с недостаточно обоснованным отбором больных. В настоящее время отбор пациентов для лечения препаратом онтак должен быть вза-

имосвязан с наличием рецептора интерлейкина-2 (CD25) на клетках опухоли.

Большинство пациентов с ГМ и СС получали различные виды лечения в зависимости от стадии заболевания и эффекта терапии. Оценить эффективность каждого препарата и изолированное его влияние на выживаемость не представляется возможным. Поэтому в настоящем исследовании сделана попытка определить, какое влияние на качество жизни и выживаемость оказывают различные методы противоопухолевого воздействия.

Применение интерферонов (реаферон, роферон А, интрон А). Наиболее часто применялась следующая схема лечения: альфа-интерферон (ИФН- α) в дозе 3 млн ЕД подкожно ежедневно в 1-й месяц, затем 3 млн ЕД через день в последующие месяцы длительно — год и более. Оценка эффекта проводилась через 1 и 3 мес. Эффект заключался в полной ремиссии (ПР), частичной ремиссии (ЧР) или стабилизации болезни (СБ), т.е. отсутствию прогрессирования. В зависимости от полученного эффекта лечение ИФН- α продолжалось в той же или увеличенной дозе (в 2–3 раза) либо с присоединением одного из цитостатиков (лейкеран 2 мг/сут, метотрексат 15 мг/м² 1 раз в неделю, циклофосфамид 50 мг/м² в сутки). Обычно цитостатический препарат назначали в случае, когда после некоторого периода заметного улучшения на фоне лечения ИФН- α (1–3 мес.) наблюдалось замедление или прекращение эффекта и возникала необходимость в дополнительном воздействии. ИФН- α применялся у 25 пациентов с диагнозом ГМ и у 8 — с СС. Эффект в виде ПР или ЧР отмечен у 18 пациентов с ГМ и 2 — с СС. СБ в виде отсутствия ухудшения и прогрессирования определялась в 6 случаях ГМ и 4 — СС. В 1 случае ГМ и 2 — СС эффект отсутствовал (табл. 2 и 3, рис. 1).

Медиана длительности наблюдения в этой группе составляла 9 мес. (4–60 мес.). Необходимость перехода на другие виды лечения в связи с неэффективностью и/или прогрессирующей болезнью возникла у 7 пациентов с ГМ и 3 — с СС. Летальных исходов и серьезных осложнений в период лечения ИФН- α не наблюдалось. (см. табл. 2 и 3, рис. 1).

Лечение ИФН- α в обычных дозах практически не ухудшало качества жизни (незначительно выраженный гриппоподобный синдром в 1/3 случаев).

Следует отметить, что лечение ИФН- α применялось независимо от стадии заболевания, т.к. показало свою эффективность во всех стадиях, в т.ч. в III–IV стадиях.

Далее приведены примеры положительного действия ИФН- α в случаях СС и ГМ, резистентных ко многим видам цитостатической и сочетанной терапии.

Пациентка С., 44 года. Диагноз: СС IV стадия. При исследовании выявлено типичное для СС поражение кожи. ИФТ опухолевых клеток: CD2+, CD3+, CD4+,

Таблица 1. Медианы наблюдения и причины летальности у пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари

| Стадия заболевания | n | Медиана наблюдения, мес. | | | Летальные исходы, n | | |
|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|---------------------------|------------------|
| | | До лечения | До и во время лечения | Всего | От прогрессии болезни | От септических осложнений | От других причин |
| Грибовидный микоз | | | | | | | |
| I-IIa | 17 | 60 | 96 | — | — | — | — |
| IIb | 8 | 56 | 85 | 1 | — | 1 | — |
| III | 14 | 95 | 148 | 5 | — | 4 | 1 |
| IV | 9 | 51 | 72 | 4 | 4 | — | — |
| Всего... | 48 | 60 | 113 | 10 | 4 | 5 | 1 |
| Синдром Сезари | | | | | | | |
| III | 5 | 26 | 52 | 4 | — | 2 | 2 |
| IV | 15 | 32 | 60 | 4 | 4 | — | — |
| Всего... | 20 | 32 | 60 | 8 | 4 | 2 | 2 |

Таблица 2. Эффект различных видов терапии грибовидного микоза

| Вид терапии | <i>n</i> | Эффект терапии (ПР + ЧР + СБ) | Отсутствие эффекта | Осложнения гематологические | Осложнения септические |
|------------------|----------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------|
| ИФН- α | 25 | 24 (96%) | 1 | 0 | 0 |
| Монохимиотерапия | 21 | 16 (76%) | 5 | 0 | 0 |
| Ретиноиды | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Антитела | 4 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| Полихимиотерапия | 21 | 12 (57%) | 9 | 4 | 7 |
| PUVA | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| Лучевая терапия | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |

Таблица 3. Эффект различных видов терапии синдрома Сезари

| Вид терапии | <i>n</i> | Медиана длительности эффекта (ПР + ЧР + СБ) | Отсутствие эффекта | Осложнения гематологические | Осложнения септические |
|------------------|----------|---|--------------------|-----------------------------|------------------------|
| ИФН- α | 8 | 6 | 2 | 0 | 0 |
| Монохимиотерапия | 12 | 9 (75%) | 3 | 0 | 0 |
| Ретиноиды | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Антитела | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Полихимиотерапия | 13 | 8 (61%) | 5 (38%) | 4 | 8 |
| Лучевая терапия | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |

CD5+, CD7-, CD8-. Больна в течение 4 лет — быстрое распространение пятен вплоть до эритродермии в течение первых 5–6 мес. В течение года стал нарастать лейкоцитоз и абсолютный лимфоцитоз (лимфоидные клетки с церебриформными ядрами). В трепанобиоптате — картина специфического поражения костного мозга.

В течение первых 6 мес. лейкоциты периферической крови достигли $40-60 \times 10^9/\text{л}$. Лечение: 1-й год заболевания — метотрексат 20 мг 1 раз в неделю и преднизолон 20 мг/сут с положительным ответом в течение 6 мес. (уменьшился кожный зуд, ярко-красная кожа значительно побледнела). Ухудшение на фоне лечения. Проведено лечение (2-й год заболевания) малыми дозами алемтузумаба (по 10 мг 3 раза в неделю) с положительным эффектом: ПР в течение 6 мес. — исчезновение лимфоцитоза и кожных проявлений. При рецидиве на 3-м году заболевания повторное лечение алемтузумабом с меньшим эффектом — СБ. Был добавлен лейкокеран 2 мг/сут и ИФН- α 3 млн ЕД/сут. Положительный эффект от сочетания препаратов заключался в ЧР и дальнейшей стабилизации процесса в течение года. Через год констатирована резистентность к алемтузумабу. Далее на фоне продолжения лечения ИФН- α проведено 2 курса лечения проспидином, 6 сеансов PUVA-терапии, экстракорпоральный фотоферез, полихимиотерапия (ПХТ) — все курсы с кратковременным (не более месяца) эффектом. Несколько попыток прекращения лечения или даже уменьшения дозы ИФН- α (до 3 млн ЕД через день) быстро приводили как к резкому ухудшению кожных проявлений болезни, так и нарастанию лейкоцитоза. В настоящее

время на фоне продолжения лечения ИФН- α больной добавлен 6-меркаптопурин, весаноид (АТРА) 40 мг/сут и талидомид 100 мг/сут с положительным эффектом в виде СБ без нарастания лейкоцитоза и кожных проявлений в течение 3 мес.

Таким образом, у больной констатирована толерантность к целому ряду цитостатических препаратов и алемтузумабу, но ИФН- α продолжает оказывать сдерживающее действие, позволяя существенно увеличить время выживания (4 года) по сравнению со среднестатистическим свойственным IV стадии СС (17 мес.).

Пациент К., 68 лет. Диагноз ГМ IIb стадии. Болен 7 лет. В первые 2 года зудящие пятна периодически регрессировали без лечения или после применения кортикостероидных мазей. Диагноз ГМ IIa стадии установлен через 1,5 года на основании клинических проявлений и ИГХ-исследования (ИФТ опухолевых клеток: CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD30-).

В конце 2-го года в связи с распространением процесса (около 40% кожи) пациент получал метотрексат 22,5 мг 1 раз в неделю в течение 2 мес., затем циклофосфан 0,2 г через день 2 мес. Положительный эффект получен не был. Далее проводилось лечение препаратом онтак (денилейкин) — 3 курса. Лечение прекращено из-за отсутствия эффекта. Далее больной получал ПХТ — 3 курса по программе СМС (2-CdA — кладрибин 0,12 мг/кг 3 дня, митоксантрон 10 мг/м² 1 день, циклофосфан 650 мг/м² 1 день). Эффект не был достигнут. Лечение по протоколу препаратом депсипептид (3 курса) было прекращено из-за прогрессирования заболевания. Курс лечения алемтузумабом (1,5 мес.) также не привел к заметному эффекту и был прекращен.

На 3-м году заболевания был назначен ИФН- α 3 млн ЕД ежедневно, затем — через день. Получен положительный эффект — ЧР. Лечение ИФН- α продолжается в течение 5 лет. При появлении признаков прогрессирования к лечению был добавлен лейкокеран (длительность СБ — 1,5 года). Далее был назначен метотрексат, затем — 6-меркаптопурин. СБ продолжалась в течение 2,5 года. При попытке отмены ИФН- α отмечалось быстрое увеличение в размере пятен и бляшек с изъязвлением. Качество жизни на фоне лечения снижено немого.

Таким образом, у пациента отсутствовал реальный эффект от монотерапии биологически активными препаратами (онтак, депсипептид, алемтузумаб), от цитостатической монохимиотерапии (МХТ) и ПХТ. СБ поддерживается с помощью

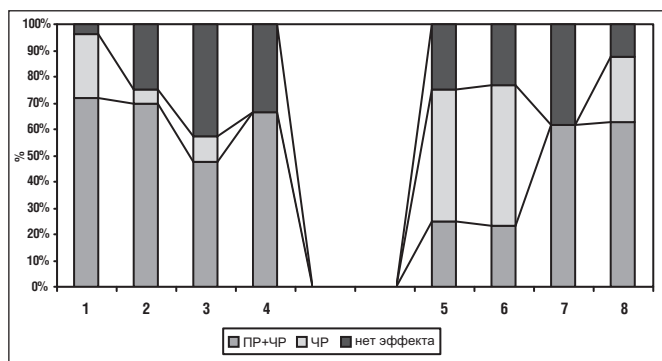


Рис. 1. Эффект различных методов лечения грибовидного микоза (1–4) и синдрома Сезари (5–8): 1, 5 — ИФН- α ; 2, 6 — монохимиотерапия; 3, 7 — полихимиотерапия; 4, 8 — экстрагенномные воздействия

сочетания ИФН- α с цитостатической МХТ в течение длительного времени (3,5 года).

Применение МХТ. МХТ использовалась в различной последовательности — на первом этапе лечения чаще проспидин 3 г на курс ($n = 16$), лейкеран 2 мг/сут ($n = 12$) или метотрексат 15–25 мг в неделю ($n = 13$). В качестве единственного метода МХТ применялась у 21 пациента с ГМ и 12 — с СС. Улучшение в виде длительной ($> 1,5$ года) ПР после приема метотрексата наблюдалось только у 1 пациента с Ia стадией ГМ. Короткие (2–4 мес.) клинические ПР после применения каждого из препаратов наблюдались у 5 пациентов с ГМ и 3 — с СС. ЧР отмечена у 9 больных ГМ и 7 — СС, но длительность улучшения не превышала 1–4 мес. Отсутствие эффекта наблюдалось у 5 пациентов с ГМ и 3 — с СС. При ухудшении обычно использовались другие цитостатические средства, в т.ч. циклофосфан или 6-меркаптопурин, или проводилась ПХТ. Оценить длительность эффекта МХТ по каждому препарату не представляется возможным, т.к. последовательность, длительность и количество курсов были различными. В целом медиана времени наблюдения, когда больные ГМ лечились в режиме МХТ последовательно одним из перечисленных выше цитостатических препаратов, составляла 10 мес. (от 3 до 40 мес.). Медиана наблюдения у пациентов с СС, которые лечились в режиме МХТ, составляла 12 мес. (3–60 мес.). Летальные исходы ($n = 2$) были от заболеваний, не связанных с прогрессией КТКЛ или септическими процессами. Переносимость курсов была хорошей, и качество жизни пациентов не ухудшалось. Ниже приводим пример длительного использования МХТ.

Пациентка М., 53 года. Диагноз при поступлении: ТКЛК (синдром Сезари) IV стадии. ИФТ: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7–, CD8–. До поступления лечилась по поводу СС в течение 6 лет курсами метотрексата с преднизолоном. Высокого лейкоцитоза не наблюдалось в течение 5 лет. Перед поступлением в нашу клинику в течение 2 мес. получала циклоsporин А (Сандимун). При поступлении: тотальная эритродермия, вовлечение периферических лимфоузлов, печени и легких, высокий лейкоцитоз (68×10^9) с наличием клеток Сезари.

В биоптате кожи выявлена диффузная инфильтрация плотно лежащими лимфоидными клетками среднего и большого размера с неправильной формы ядрами, со значительной примесью эозинофильных гранулоцитов и плазмочитов. Местами инфильтрация разрушает базальную мембрану эпидермиса и проникает в него. В периферической крови клетки, имеющие фенотип CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7–, CD8–, составляют 94%. В трепанобиоптате определялись небольшие скопления лимфоидных клеток типа малых лимфоцитов. В миелограмме — 8,4% лимфоцитов.

Больная получала химиотерапию по программе FM (флударабин 50 мг в течение 5 дней, митоксантрон 10 мг в 1-й день).

На фоне лечения прогрессировали кожные проявления, появились септические осложнения, которые не удалось купировать.

Представленный случай свидетельствует, что длительное применение МХТ в III–IV стадии болезни позволило пациентке находиться в состоянии ПР или ЧР в течение 5 лет до наступления периода прогрессирования, сопровождающегося высоким лейкоцитозом.

Эффект **биологически активных препаратов** в данной работе подробно не рассматривается из-за статистически недостаточного количества пациентов для достоверных выводов.

Ретиноиды (таргретин) в качестве единственного метода лечения использовались редко — 6 пациентов с ГМ и СС. Положительный эффект наблюдался в течение 2–3 мес. Прием

производных ретиноевой кислоты (таргретин 300 мг внутрь ежедневно) привел к положительному, но не длительному эффекту (ЧР) у 2 из 3 пациентов с ГМ и 2 из 3 — с СС. Препарат известен с 1990-х годов, но до сих пор не зарегистрирован в РФ, поэтому небольшой опыт не дает возможности полностью оценить положительные и отрицательные свойства этого перспективного препарата.^{21,22}

Моноклональное антитело (анти-CD52) алемтузумаб (Кэмпас) в качестве монотерапии (по 10 мг п/к 3 раза в неделю) применялось у 4 пациентов с ГМ и 2 — с СС. Эффект был положительным, вплоть до клинической ПР у 2 больных ГМ и 2 — СС. У оставшихся 2 пациентов с ГМ эффект от алемтузумаба полностью отсутствовал. Следует отметить, что длительность ПР после прекращения лечения составляла 2–4 мес., после чего наступал рецидив. Добавление лейкерана или метотрексата к лечению алемтузумабом удлиняло период улучшения до 6–12 мес., но и у этих больных через 1–1,5 года наступала резистентность к лечению алемтузумабом. (Резистентность появилась у 2 из 3 пациентов, лечившихся сочетанием препаратов.) Переносимость курсов и качество жизни при использовании алемтузумаба в указанном выше режиме были удовлетворительными. Алемтузумаб применялся также в составе ПХТ (А-СНОР-14).

Применение ПХТ. ПХТ использовалась у 21 пациента с ГМ и 13 — с СС. Наиболее часто применяемые курсы А-СНОР-14 с алемтузумабом, СНОР-21 (циклофосфан 750 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин, 50 мг/м² в/в в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 100 мг внутрь в 1–5-й день, перерыв с 6-го по 21-й день или с 6-го по 14-й день в курсе А-СНОР-14). Использовались также FMC (флударабин 25 мг/м² в/в в 1–3-й день, митоксантрон 10 мг/м² в/в в 1-й день, циклофосфан 650 мг/м² в/в в 1-й день), Pgmase-Cytabom (циклофосфан 650 мг/м² в/в в 1-й день, адриамицин 25 мг/м² в/в в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь с 1-го по 14-й день, этопозид 120 мг/м² в/в в 1–2-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в в 8-й день, метотрексат 120 мг/м² в/в в 8-й день, цитарабин 100 мг/м² в/в в 8-й день, блеомицин 5 мг/м² в/в в 8-й день, лейковорин 100 мг в 9–10-й день).

Хороший эффект (клиническая ПР) наблюдался у 6 пациентов с ГМ и 3 — с СС. Кратковременный эффект или ЧР отмечены у 6 больных ГМ и 5 — СС. Длительность эффекта была различной — от 2 до 6 мес. Выраженный эффект от ПХТ отсутствовал у 9 больных ГМ и 5 — СС. У этих пациентов обычно наблюдалось уменьшение опухолевых проявлений во время курса или сразу после него, но к концу перерыва признаки заболевания вновь появлялись или усиливались. Смена лечения на другой протокол ПХТ обычно не приводила к заметному и длительному улучшению (см. табл. 2 и 3, рис. 1).

Проведен подробный анализ всех случаев применения ПХТ. Оказалось, что у ряда пациентов отсутствие эффекта от ПХТ наблюдалось при наличии у них IIb и III стадий заболевания. При этом четких указаний на трансформацию процесса выявлено не было, т.е. не обнаружено крупных клеток в биоптате, Ki-67+ не более 5%, отсутствовали маркеры активации на опухолевых клетках (CD25, CD30). Дальнейшее назначение поддерживающей терапии интерфероном и/или цитостатиками в режиме монотерапии у этих пациентов не приводило к ухудшению процесса, а чаще, наоборот, способствовало улучшению показателей. У отдельных пациентов сразу или через короткий срок после применения ПХТ развились септические процессы, приведшие к летальному исходу, притом что противоопухолевый эффект был выражен слабо, такой исход наблюдался у 2 пациентов с СС после курсов FMD, у 1 пациента с СС после курса А-СНОР (14-дневный с алемтузумабом) и у 1 пациента с ГМ после курса Pgmase-Cytabom.

Положительный эффект от ПХТ (ПР) отмечен у 3 пациентов с крупноклеточной трансформацией процесса. Следует отметить, что у 3 больных ГМ трансформация наблюдалась в виде локального опухолевого роста. Проведение ПХТ по программе А-СНОР-14 способствовало исчезновению локальных опухолей, но обычные проявления ГМ в виде пятен и бляшек в других областях кожи реагировали на ПХТ слабо и потребовали дальнейшей длительной поддерживающей терапии (ИФН- α + МХТ), приведшей к компенсации процесса через 2–3 мес. При трансформации процесса (рис. 2) в более агрессивный (появление крупных атипичных клеток в периферической крови с высоким уровнем Ki-67) 3 пациентам назначалась ПХТ с положительным, хотя и кратковременным эффектом.²⁴

Анализ причин летальных исходов показал, что от прогрессирования заболевания умерло 8 пациентов (4 — с ГМ и 4 — с СС), все с IV стадией. Непосредственной причиной смерти был сепсис у 3 больных ГМ и у 4 — СС, который протекал на фоне прогрессирования болезни. Только 1 пациент с ГМ умер непосредственно от прогрессирования процесса. Вне прогрессирования заболевания, главным образом от септических осложнений после курсов ПХТ или вскоре после их окончания, умерло 5 больных ГМ и 2 — СС, из них 4 больных с III стадией и 1 — со IIb стадией. От причин, не связанных с заболеванием (нарушение мозгового кровообращения, автомобильная авария), умерло 3 пациента (1 — с ГМ и 2 — с СС).

В группе 48 пациентов с ГМ летальность составляла 24%. Медиана наблюдения у пациентов с ГМ составила 85 мес. (8–282 мес.). Среди умерших медиана наблюдения — 77 мес. (8–252 мес.). Медиана наблюдения среди продолжающих лечиться пациентов — 96 мес. (5–249 мес.).

Среди 20 пациентов с СС летальность составила 40%. Медиана наблюдения среди умерших пациентов с СС составила 61 мес. (6–94 мес.). Среди продолжающих лечиться пациентов медиана наблюдения — 60 мес. (5–201 мес.).

Выживаемость больных ГМ и СС представлена на рис. 3. Медиана выживаемости у пациентов с ГМ составляет 199,2 мес., у пациентов с СС — 75,3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые достижения молекулярной биологии и иммунологии привели не только к существенному улучшению диагностики, но и появлению новых патогенетически обоснованных подходов к терапии ряда гематологических опухолей.

В настоящее время доказано, что опухолевый клон Т-клеток при ГМ и СС возникает в пределах нормальной кожи и может достаточно долго существовать в ней без выхода в экстрадермальные области. Клоновая природа опухолевых лимфоцитов при ГМ и СС доказывается с помощью ПЦР-реакции, выявляющей моноклональную реаранжировку генов β - или γ -цепей Т-клеточного рецептора.^{25,26}

Опухолевые лимфоциты при ГМ и СС определенным образом располагаются в эпидермисе и верхних слоях дермы. Специфические гистопатологические изменения состоят в расположении опухолевых Т-клеток вокруг дендритных клеток Лангерганса и привлечении в места опухолевого роста других клеток микроокружения (лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов).²⁷

Опухолевые Т-клетки больных ГМ и СС экспрессируют рецепторы, свойственные Th2-лимфоцитам с наличием антигенов CLA и CCR4. Th2-лимфоциты, накапливаясь в эпидермисе и дерме, синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10. Уровень этих интерлейкинов, определяемый по мРНК, оказался увеличенным в клинически вовлеченной коже даже на ранних

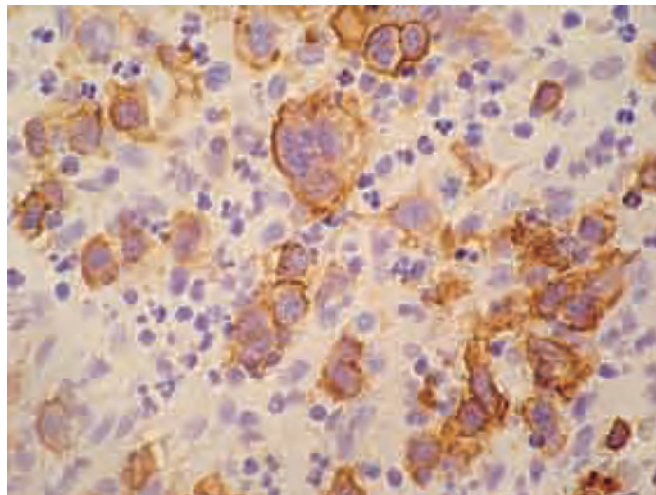


Рис. 2. Появление активационного маркера CD30 при трансформации грибовидного микоза. $\times 60$

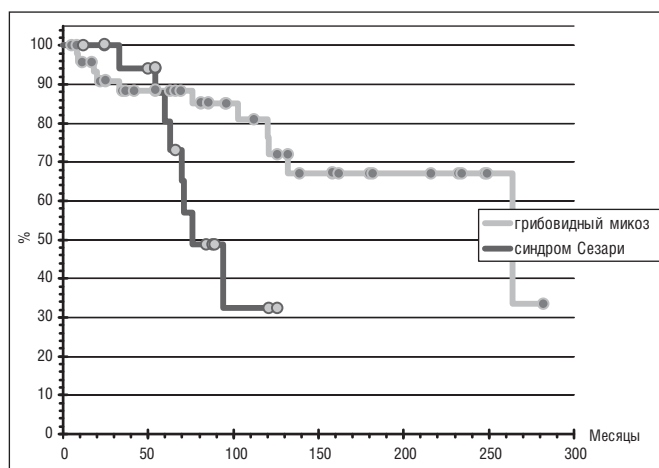


Рис. 3. Выживаемость в исследуемой группе пациентов с грибовидным микозом и синдромом Сезари

стадиях заболевания, а уровень мРНК ИЛ-10 повышался параллельно с ростом опухолевого инфильтрата Т-клеток.²⁸

Способность клеток микроокружения удерживать опухолевый клон в пределах кожи, препятствуя генерализации процесса, определяет длительность существования клона в коже без тенденции к прогрессированию и даже с периодической регрессией опухолевых проявлений. Это свидетельствует о необходимости и перспективности применения таких методов лечения, которые не будут приводить к нарушению взаимодействия здоровых и опухолевых клеток. К ним относятся топические воздействия (PUVA, местная лучевая терапия), а также интерфероны и ретиноиды. Иногда даже динамическое наблюдение за характером процесса при ограниченных очагах поражения на ранних стадиях заболевания может быть лучше для контроля за процессом, чем системная цитостатическая или кортикостероидная терапия.

При прогрессировании болезни клетки опухоли теряют рецепторы CXCR3, CCR4, наблюдается появление рецептора CCR7, способствующего их миграции через эндотелий сосудов кожи и метастазированию в лимфоузлы и другие органы.^{29,30} В этих стадиях определяется и менее выраженный эпидермотропизм. Опухолевые Т-клетки в период прогрессирования начинают экспрессировать CD25 — рецептор ИЛ-2, который в ранних стадиях на них не определяется.³¹ Возможно, на стадии прогрессии будет перспективным применять он-так — препарат, осуществляющий цитотоксическое действие на Т-клетки, имеющие рецептор ИЛ-2.

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, продуцируемые опухолевыми Th2-клетками, оказывают подавляющее влия-

ние на здоровые клетки микроокружения, особенно Th1 и Т-лимфоциты CD8+, ухудшая выработку цитокинов этими клетками. В культуре клеток опухоли при добавлении рекомбинантного ИФН- α или ИЛ-12 значительно подавлялось избыточное производство ИЛ-5, свойственное опухолевым Т-клеткам. Эти результаты экспериментально доказывают, что интерферон и ряд цитокинов могут быть полезными терапевтическими агентами. Эффективность лечения интерфероном подтверждается клиническими наблюдениями.³²

Ряд иммунодепрессивных агентов, например циклоспорин А, оказывают подавляющее действие на производство интерферонов и цитокинов здоровыми клетками микроокружения. Не исключено, что подавление активности клеток микроокружения может способствовать прогрессии опухоли при ГМ и СС.³¹

Пациенты с поражением менее 10% поверхности кожи еще могут сохранять нормальные параметры иммунного ответа. В этой стадии системный иммунный ответ не поврежден и, наряду с другими факторами, может способствовать управлению патологическим процессом, не давая ему выходить за пределы кожи.

В этот период терапевтические методы не должны включать кортикостероиды, интенсивную химио- и лучевую терапию, которые должны применяться лишь при больших объемах поражения.^{30,33,34} Лечение рекомбинантным ИФН- α или бексаротеном приводит к более продолжительному клиническому ответу.³⁵⁻³⁷

ИФН- α — один из наиболее активных биологических агентов в терапии ГМ и СС.³⁸ В сочетании с ретиноидами или PUVA-терапией ИФН- α может вызывать быстрый и продолжительный ответ у пациентов ($2/3$ больных ГМ и СС) даже с обширным поражением кожи.^{39,40}

При этом ИФН- α вызывает многие другие иммунологические эффекты: увеличивает цитотоксичность как Т-клеток CD8+, так и НК-клеток, увеличивает их активацию, подавляет производство цитокинов опухолевыми Th2-клетками.⁴¹⁻⁴³

Назначение ПХТ, особенно интенсивной ПХТ, должно быть обусловлено наличием надежных параметров, свидетельствующих о ее необходимости, к которым относится появление достаточно большого количества активированных и анаплазированных опухолевых клеток с нарастанием их пролиферативной активности, определяемой по Ki-67.²⁴

Важным клиническим признаком прогрессирования служит наличие внекожных проявлений заболевания, при которых наблюдается повышенная активность лактатдегидрогеназы, эозинофилия.⁴⁴ В прошлом было установлено, что с помощью цитостатического лечения не удается достигнуть радикального излечения КТКЛ и основной целью лечения должно быть облегчение признаков болезни. Ранняя агрессивная системная химиотерапия не заканчивалась улучшением показателей выживаемости.

Антитела анти-CD4 (Zanolimumab, прошел II фазу клинических испытаний в 2007 г.) и анти-CD52 (алемтузумаб) оказывают прямое и мощное противоопухолевое воздействие, но вызывают также выраженную иммуносупрессию.^{45,46} Применение алемтузумаба у пациентов в исследуемой нами группе свидетельствует, что его выраженный противоопухолевый эффект, к сожалению, недостаточно длительный. Уже после 2–3 курсов может развиваться резистентность, и дальнейшее использование алемтузумаба может способствовать септическим осложнениям.

Таким образом, проведенные исследования у пациентов представленной группы показали:

- лечение ИФН- α может с успехом применяться независимо от стадии заболевания в качестве монотерапии и

в сочетании с ретиноидами или МХТ, а также лучевыми методами воздействия;

- применение ПХТ оправдано при трансформации процесса в крупноклеточную опухоль (лимфосаркому);
- после ПХТ рекомендуется дальнейшее поддерживающее лечение для увеличения срока ремиссии или стабилизации болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bernengo M.G., Novelli M., Quaglini P. et al. The relevance of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sezary cells. Br. J. Dermatol. 2001; 144(1): 125–35.
2. Wood G.S., Hong S.R., Sasaki D.T. et al. Leu-8/CD7 antigen expression by CD3+ T cells: comparative analysis of skin and blood in mycosis fungoides/Sezary syndrome relative to normal blood values. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 22(4): 602–7.
3. Kinney M.C., Dan J. Cutaneous T-cell and NK-cell Lymphomas. The WHO-EORTC Classification and the Increasing Recognition of Specialized Tumor Types. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 127: 670–86.
4. Kazakov D.V., Burg G., Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004. 18: 397–415.
5. Jaffe E.S. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2006: 317–22.
6. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768–85.
7. Leboit P.E., McCalmont T.H. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Lever's histopathology of the skin. D. Elder, C. Jaworsky, B. Johnson (eds.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 820 p.
8. Girardi M., Heald P.W., Wilson L.D. The pathogenesis of mycosis fungoides. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 1978–88.
9. Fisher S.G., Fisher R.I. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Oncogene. 2004; 23: 6524–34.
10. Burg G., Kempf W., Cozzio A. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J. Cutan. Pathol. 2005; 32: 647–74.
11. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-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.
12. Weinstock M.A., Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. Am. J. Public Health. 1999; 89: 1240–4.
13. Chuang T.Y., Su W.P., Muller S.A. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. J. Am. Acad. Dermatol. 1990; 23: 254–6.
14. Duvic M., Foss F.M. Mycosis fungoides: pathophysiology and emerging therapies. Semin. Oncol. 2007; 34(6 Suppl. 5): S21–8.
15. Diamandidou E., Cohen P.R., Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Blood 1996; 88: 2385–409.
16. Bekkenk M.W., Geelen F.A.M.J., van Voorst Vader P.C. et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. Blood 2000; 95: 3653–61.
17. Vidulich K.A., Talpur R., Bassett R.L. et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. Int. J. Dermatol. 2009; 48(3): 243–52.
18. Querfeld C., Rosen S.T., Guitart J., Kuzel T.M. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. Curr. Opin. Hematol. 2005; 12(4): 273–8.
19. Siegel R.S., Pandolfino T., Guitart J. et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 2908–25.
20. Виноградова Ю.Е., Гилязитдинова Е.А., Замулаева И.А. и др. Клинико-морфологические особенности болезни Сезари и грибовидного микоза. Тер. арх. 2005; 77(10): 61–5.
21. Heald P., Mehlmauer M., Martin A.G. et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 49(5): 801–15.
22. Duvic M., Hymes K., Heald P. et al. Bexarotene Worldwide Study Group. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J. Clin. Oncol. 2001; 19(9): 2456–71.
23. Воробьев А.И. Опухолевая прогрессия в патогенезе лейкозов. Клини. мед. 1970; 4: 62–9.
24. Виноградова Ю.Е., Илюшкина Е.А., Капланская И.Б. и др. Особенности диагностики и лечения кожных Т-клеточных лимфом в стадии трансформации в лимфосаркому. Тер. арх. 2009; 81(7): 57–9.
25. Wood G.S., Tung R.M., Haeffner A.C. et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J. Invest. Dermatol. 1994; 103(1): 34–41.

- 26.** *Muche J.M., Sterry W., Gellrich S.* et al. Peripheral blood T-cell clonality in mycosis fungoides and nonlymphoma controls. *Diagn. Mol. Pathol.* 2003; 12(3): 142–50.
- 27.** *Berger C.L., Hanlon D., Kanada D.* et al. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. *Blood* 2002; 99(8): 2929–39.
- 28.** *Asadullah K., Docke W.D., Haeussler A.* et al. Progression of mycosis fungoides is associated with increasing cutaneous expression of interleukin-10 mRNA. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107(6): 833–7.
- 29.** *Lu D., Duvic M., Medeiros L.J., Luthra R.* et al. Cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(3): 413–21.
- 30.** *Kallinich T., Muche J.M., Qin S.* et al. Chemokine receptor expression on neoplastic and reactive T cells in the skin at different stages of mycosis fungoides. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(5): 1045–52.
- 31.** *Wasik M.A., Vonderheid E.C., Bigler R.D.* et al. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical and prognostic implications. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 42–7.
- 32.** *Yoo E.K., Cassin M., Lessin S.R.* et al. Complete molecular remission during biologic response modifier therapy for Sezary syndrome is associated with enhanced helper T type 1 cytokine production and natural killer cell activity. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45(2): 208–16.
- 33.** *Zackheim H.S., Koo J., LeBoit P.E.* et al. Psoriasiform mycosis fungoides with fatal outcome after treatment with cyclosporine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47(1): 155–7.
- 34.** *Kim Y.H., Martinez G., Varghese A., Hoppe R.T.* Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(2): 165–73.
- 35.** *Berthelot C., Rivera A., Duvic M.* Skin directed therapy for mycosis fungoides: a review. *J. Drugs. Dermatol.* 2008; 7(7): 655–66.
- 36.** *McGinnis K.S., Shapiro M., Vittorio C.C.* et al. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(6): 771–5.
- 37.** *McGinnis K.S., Junkins-Hopkins J.M., Crawford G.* et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50(3): 375–9.
- 38.** *Kuzel T.M., Roenigk H.H. Jr., Samuelson E.* et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(1): 257–63.
- 39.** *Olsen E.A., Bunn P.A.* Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1995; 9(5): 1089–107.
- 40.** *Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V.* et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2002; 95(3): 569–75.
- 41.** *Knobler R.M., Trautinger F., Radaszkiewicz T.* et al. Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991; 24(2 Pt 1): 247–52.
- 42.** *Wysocka M., Benoit B.M., Newton S.* et al. Enhancement of the host immune responses in cutaneous T-cell lymphoma by CpG oligodeoxynucleotides and IL-15. *Blood* 2004; 104(13): 4142–9.
- 43.** *Zhang C., Hazarika P., Ni X., Weidner D.A.* et al. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(5): 1234–40.
- 44.** *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(11): 4267–72.
- 45.** *Lundin J., Osterborg A., Brittinger G.* et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16(10): 3257–63.

