

КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (CTCL). ТЕРАПЕВТИЧНИ ОПЦИИ*Мая Йотова¹, Каляян Каляянов², Каляян Георгиев³**¹Медицински Колеж, МУ-Плевен**²Катедра по Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Фармацевтичен Факултет, МУ-София**³Катедра по Фармацевтични технологии, Факултет по Фармация, МУ-Варна***CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (CTCL). THERAPEUTIC OPTIONS***Maya Yotova¹, Kaloyan Kaloyanov², Kaloyan Georgiev³**¹Medical College, MU-Pleven**²Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, MU-Sofia**³Department of Pharmaceutical technologies, Faculty of Pharmacy, MU-Varna***РЕЗЮМЕ**

Кожния Т-клетъчен лимфом е рядка хематологична Т-клетъчна неоплазия, която засяга сравнително малко пациенти. Това затруднява установяването на ефикасно терапевтично поведение. Хетерогенния характер на заболяването представлява диагностично предизвикателство, отнасящо се най-вече за кожната му проява, тъй като наподобява псориазис. С появата на маноклоналните антитела, като Алемтузумаб и нови фармацевтични форми на медикаменти, като липозомния доксорубицин, по-ефикасни терапевтични схеми за лечение на това състояние са вече на разположение.

Ключови думи: Лимфом, патогенеза, CTCL

ABSTRACT

Cutaneous T-cell Lymphoma is rare form of Lymphoma that affect a small patient population. The rarity of the disease is a major challenge in front of the successful treatment of that condition. The heterogeneity of the disease especially of its mucousis fungoides form makes the diagnosis and therefore the proper treatment very difficult, because it is widely mistaken, by the medical specialists around the world with psoriasis. With the emerging of monoclonal antibodies like Alemtuzumab and the new pharmaceutical liposomal form of medicines like Doxorubicin, new treatment regiments for that condition are now available.

Keywords: Lymphoma, pathogenesis, CTCL

ВЪВЕДЕНИЕ

Първите данни за (CTCL), в частност за Sézary-Syndrom (SS) са получени още през 1938 година от Сезари и Боувреин. В днешно време, под абривиатурата кожен Т-клетъчен лимфом попадат няколко подтипа неходжкинови лимфоми, които се срещат изключително рядко с честота: (0,6 на 100 000) от всички лимфоми. Всяка година в САЩ се откриват около 1000 нови случая, като средната възраст на пациентите страдащи от тази неоплазия е около 50 години. При представителите на негроидната раса рискът да развият т-клетъчен лимфом е два пъти по-висок в сравнение с хората от бялата и азиатска раси. Мъжете също се оказва, че са 2,2 пъти по-склонни към заболяемост в сравнение с жените (1).

Кожният Т-клетъчен лимфом е съвкупност от хетерогенни лимфопролиферативни заболявания, които главно се проявяват като кожни метаплазии, чиито основен клетъчен състав е малигнени Т-лимфоцити. Разграничават се главно два подтипа: бавно прогресиращ тип *mucosis fungoides* (MF), който се проявява като кожна форма и бързо прогресиращ (Sézary syndrome - SS) - генерализираната форма на заболяването. (2)

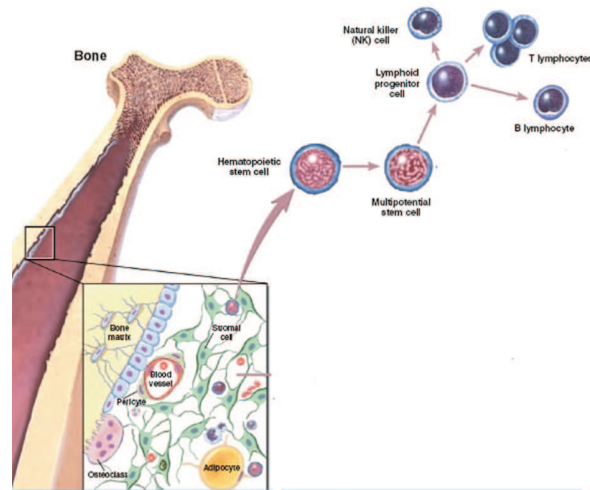
Синдромът на Сезари е левкемичната бързо прогресираща форма на (CTCL). В изолирана от пациенти кръв могат да бъдат открити до 1000 Sézary-клетки на милилитър. Тези клетки представляват видоизменени Т-хелперни лимфоцити. Със сигурност се знае, че развитието и прогресията на заболяването е свързана с прекъсване на нормалната клетъчна диференциация на Т-клетките и блокиране на проапоптотичните гени. В напредналите стадии на заболяването се наблюдава рязка смяна на цитокиния профил, характерен за Т-хелпери от първи вид (Th1) към такъв характерен за Т-хелпери втори вид (Th2) (3).

- Недиференцирани CD4+ клетки --- стимул --- >-Th1 или Th2 ефекторни клетки

- Th1 продуцират предимно (IL)-2 IFN- γ , които задействат имуен отговор спрямо вътреклетъчни патогени; докато Th2 продуцират IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, вземащи ключова роля в растежа и диференцирането на В клетките.

- В литературата е описано, че IL12 благоприятства преобразуването на Th1, а IL 4 на Th2 от недиференцираните CD4+ клетки. (4)

- Th1 \rightarrow IFN- γ \rightarrow макрофаги / Th2 \rightarrow IgE \rightarrow мастоцитна дегенерация и еозинофилна активация.



Фиг. 1. Хематопоеза (hematopoiesis)

- Балансът между Th1/ Th2 важен за определянето на изхода от имунния отговор спрямо инфекции и различни малигнени синдроми.

Известно е, че Th2 продуцират интерлевкини (IL4, IL5 и IL6), които са от първостепенно значение за продукцията на антитела, матурацията и нормалната функцията на еозинофилните клетки. Това корелира с еозинофилията, хипергаммаглобулинемията (високи нива на имуноглобулин Е) и повишаване възприемчивостта към инфекции, често срещани при болните от CTCL (5).

За клиничната изява на *mucosis fungoides* (MF) е характерно именно наличието на изменени неопластични (Th2) (CD 4+) лимфоцити, които манифестират в кожата. Както беше споменато по-горе, тази форма на заболяването обикновено може да протече протрахирано т.е. с години да няма промяна в състоянието на даден пациент. Туморните клетки са атипични лимфоцити със специфични суперспирализиращи ядра подобни на „главен мозък“ (cerebri form nuclei) (6).

MF се отличава с три стадия на протичане: **премикотичен - наподобяващ дермална микоза; инфилтративен стадий, при който се забелязват инфилтрации, подобни на големи псориазични плаки (подобни на розетка) и третия стадий - същинска туморна прогресия. Интересно е да се отбележи, че проби от пациенти с MF съдържат почти зрели Th1 лимфоцити, докато при такива с (SS) се наблюдават почти зрели Th2 клетки. Около 5% от всички болни с (MF) развиват синдром на Сезари (SS) (7).**

Клиничната картина на SS протича с метастазиране на малигнени лимфоцити от тип Th2 (CD 8+) като разликата им спрямо нормалните Т-клет-

ки е намалената или липсваща експресия на CD2+, CD3-, CD45RO+. Характерна е бързата прогресия на болестта като могат да бъдат засегнати както регионални, така и по-далечни лимфни възли. Състоянието на болните е тежко с генерализирана еритродермия и *facies leonina* (дължаща се на инфилтратията едновременно на епидермиса и дермата на лицето) (Фиг. 2). *Facies leonina* е характерна находка за по-късния етап от заболяването. Началните симптоми са много сходни с кожна инфекция, причинена от *Staphylococcus aureus* - възпалителна дерматоза, от която много трудно се различават. Разликата се установява хистопатологично като при SS се наблюдават така наречените абцеси на Pautrier, които са сигурен белег за правилната диагноза. Други симптоми са още алопеция, кератодерма, неспецифични кожни лезии, атопичен дерматит и постепенна загуба на терморегулация. (5).



Фиг. 2. *Facies leonina*

Независимо от множеството отчетени хромозомни аберации транслокации и други хромозомни аномалии до този момент не се съобщава за наличието на специфична хромозомна аномалия, която да е характерна за СТCL. Предполага се, че излъгането на радиация, работа в химическата индустрия или персистираща вирусна инфекция (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*, HTLV1) могат да доведат до нарушаване на матurationта на Т-клетките (CD8+

CD4+), като по този начин те се трансформират в малигнени Т-клетъчни клонове. Досега обаче при генерализираната форма на заболяването, вирусни агенти не са изолирани. Някои ретроспективни проучвания сочат наличието на забавена алергична реакция, отчетена с помощта на специфични тестове преди изявата на еритродермията при SS. За MF е характерно наличието на кожен лимфоцитен антиген (CLA), който регулира свързването на туморните клетки с E-selectin, намиращ се в ендотела на дермалните венули следвателно така спомага за тяхното мигриране в кръвния ток. Други агенти като цитокини или други адхезионни молекули като ICAM-1 може би са замесени по-скоро в прогресията, отколкото в началото на развитието на заболяването (7).

ТЕРАПИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Целта на терапията е постигане на пълна или поне частична ремисия на симптомите и при двата основни подвида на СТCL. Изходът от успешното лечение е мултифакторно зависим като основно влияние оказват:

- възрастта на пациента;
- до каква степен са супресирани Т-хелперните/супресорни клетки;
- наличието на вторични инфекции.
- Лечението на SS се свежда до:
 - PUVA (фотохимична терапия с UV А-лъчение) или (TSEB) (тотално облъчване на кожата с ускорени електрони)

Други медикаменти, които намират приложение са: Chlorambucil, Prednisolone, (комбинацията между двата медикамента дава успех в около 20% от случаите).

Интравенозно приложение на Methotrexate в доза 5мг/кг телесна маса всяка седмица, последван от пероланото му приложение в доза 25-30 мг за период от 23 месеца води до подобрене при 40% до 50% от случаите. Съобщава се за постигане на бързи, но кратки ремисии при болни лекувани с пуринови аналози. За момента най-успешна се оказва терапията с 8-метоксипсорален прилаган интравенозно, като по този начин се избягват страничните му ефекти *per os*. Лечението се провежда два дни всяка седмица в продължение на 4 седмици като се правят общо 6 цикъла на лечение. Европейската организация за лечение на СТCL, сочи че монотерапията с псорален плюс PUVA дава положителен ефект при 50% от пациентите. Сравнително нов медикамент е Targetin (Vexarotene) – одобрен от FDA през 1999 за лечение на всички стадии на СТCL. Той принадлежи към фармакологичната група

на ретиноидите. Те се отличават със специфичен ефект по отношение на ретиноидния рецептор X. Вехаротене взаимодейства с два рецептора: този на ретиноевата киселина (RAR) и посочения по-горе рецептор X (RXR). Това взаимодействие води до активиране на каспаза 3 и метаболизъм на PARP (cleavage) т.е до апоптоза. Терапията с Вехаротене е 300 мг/кг телесна маса е добре поносима от пациентите и води до над 50%-но повлияване. Лекарството се характеризира с ниска миелотоскичност. Други странични ефекти са хипотиреоидизъм, повишени нива на холестерол и триглицериди. (1)

Лечение на (MF)

Клинично се прилагат олеогели с Hydroxurea, Carmustin (разтворени в 1% парафин). Така се постигат до 80% ремисии, но честотата на вторичните неоплазии е много висока. Както при SS се използват PUVA и TSEB при своевременно поставена диагноза. По-късните стадии на заболяването се третират с локални глюкокортикостероиди, IFN и системна химиотерапия. Експериментално се проучва възможността за използването на m-Tor киназните инхибитори Sirolimus, Everolimus като регулатори на автофагията в комбинация с класически алкилиращи агенти. Интерес представляват и хистон-деацетилазните инхибитори - Vorinostat е показал известна активност спрямо MF и CTCL като цяло. Vorinostat не инхибира и не се метаболизира през чернодробната микрозомална система cytochrome P-450. Фаза II-клинични проучвания при пациенти със CTCL приемали Vorinostat показват значителна редукция на кожните лезии и прогресия на заболяването (9).

Алемтузумаб е моноклонално антитяло, което се произвежда в суспензионна култура от клетки на бозайници (*Chinese Hamster Ovary* - яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда чрез рекомбинантна ДНК технология. Приложението му в схеми с гемцитабин и липозомен доксоробицин показват обещаващи резултати (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още етиологията на CTCL е плод на хипотези и догадки. Главният въпрос е поради каква причина от хроничен възпалителен процес заболяването еволюира до малигнените си форми. Основна трудност пред медицинските специалисти е и изключителната рядкост на този не-ходжкинов лимфом. Поради тази причина не могат да се проведат достатъчно клинични проучвания с пациенти, страдащи както от mycosis fungoides така и от Sézary syndrome, които да хвърлят по-голяма ясно-

та върху етиологията, патогенезата и най-важното върху терапията на заболяването. Стандартните цитостатици и схеми на лечение не се увенчават с добри резултати затова използването на нови терапевтични опции в напредналите стадии на заболяването е наложително.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R & Pimpinelli N. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome—Update. *Eur J Cancer*, 2017; 30(77): 57-74.
2. Netchiporouk E et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*, 2014; 13(21): S3331-3335.
3. Van Doorn R et al. Epigenomic analysis of Sezary syndrome defines patterns of aberrant DNA methylation and identifies diagnostic markers. *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 1876-84.
4. Flores-borja F et al. Crosstalk between Innate Lymphoid Cells and Other Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Journal of immunology research*, 2016; Article ID 7803091, 14 pages.
5. Willerslev-Olsen A et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2016; 127(10): 1287-1296.
6. Muñoz-González H, Molina-Ruiz M & Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2017; 108(3): 192-207.
7. Devata S & Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: a review with a focus on targeted agents. *Am J Clin Dermatol*, 2016; 17(3): 225-237.
8. López-Lerma I & Estrach MT. Comparative analysis of the expression of cell adhesion molecules in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and inflammatory skin diseases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2010; 101(10): 866-877.
9. Kavanaugh SA, White LA & Kolesar JM. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Heal Pharm*, 2010; 67(10): 793-797.
10. Wollina U, Langner D, Hansel G, & Haroske G. Pegylated liposomal- encapsulated doxorubicin in cutaneous composite lymphoma: A case report. *Medicine*, 2016; 95(43): e4796.

✉ Адрес за кореспонденция:
Гл. ас. маг. фарм. Мая Йотова, дф
Медицински Колеж, МУ-Плевен
Ул. Климент Охридски № 1
5803 Плевен
e-mail: maya_jo@abv.bg