



# Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза (описание случаев)

Кильдюшевский А.В. • Карзанов О.В. • Александрова Н.М.

## **Кильдюшевский Александр**

**Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации<sup>1</sup>

## **Карзанов Олег Валерьевич**

– канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,

Российская Федерация.

Тел.: +7 (495) 631 46 54.

E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

## **Александрова Надежда**

**Михайловна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Цель** – оценить клиническую эффективность экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) в лечении редких типов лимфом – лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза.

**Материал и методы.** Представлены 2 клинических случая лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза у пациентов, получавших лечение методом ЭФХТ. Сроки наблюдения составили 9 и 12 лет.

Методика ЭФХТ заключается в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры больные принимали фотосенсибилизатор 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Naemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию в течение 30 минут подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ( $\lambda=320\text{--}400$  нм)

на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин и реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день.

**Результаты.** Положительный эффект в виде регресса высыпаний был получен у обоих больных после 3 курсов ЭФХТ. В последующем пациенты получали поддерживающие курсы ЭФХТ 2–3 раза в год.

**Заключение.** На примере 2 пациентов, наблюдавшихся в течение 9 и 12 лет, продемонстрирована высокая клиническая эффективность ЭФХТ в лечении лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза.

**Ключевые слова:** лимфома, лимфоматоидный папулез, фолликулотропный вариант грибовидного микоза, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез.

**Л**имфома кожи обычно представляет собой клональную пролиферацию озлокачествленных Т- и В-лимфоцитов и лишь изредка – естественных киллеров или плазматических дендритных клеток [1]. Данная патология включает группу гетерогенных заболеваний, в основе которых лежат лимфопролиферативные процессы, вызванные проникающими в кожу клональными лимфоцитами. Процесс начинается в коже и по мере прогрессирования вовлекает лимфатические узлы, периферическую кровь, внутренние органы. Самым распространенным заболеванием среди Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) является грибовидный микоз (70–93%); остальные формы встречаются значительно реже [2, 3, 4]. Если лечение грибовидного микоза не вызывает затруднений, то при редких формах ТКЛК все еще возникает много вопросов.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ, фотоферез) – метод, основанный на сочетании лейкафереза с облучением ультрафиолетовым светом типа А предварительно сенсибилизированных 8-метоксипсораленом лимфоцитов. Метод был предложен R.L. Edelson в 1987 г. для лечения ТКЛК [5]. Сегодня ЭФХТ используют также для лечения пациентов с эритродермической формой грибовидного микоза и синдромом Сезари [6]. У нас также есть опыт успешного применения ЭФХТ у больных ТКЛК [6, 7, 8].

Механизм положительного клинического эффекта ЭФХТ долгое время оставался невыясненным, пока не была уточнена роль дендритных клеток. В настоящее время известно, что в ходе ЭФХТ происходит не только индукция запрограммированной гибели опухолевых клеток, но и активация моноцитов с их трансформацией в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [6, 7, 9]. С индуцированными процессами апоптоза незрелые дендритные клетки вместе с большим количеством опухолевых клеток возвращаются в организм пациента, где они могут взаимодействовать между собой, что способствует наступлению клинической ремиссии заболевания.

Мы использовали ЭФХТ в комплексном лечении редких разновидностей лимфом кожи: фолликулотропного варианта грибовидного микоза и лимфоматоидного папулеза. Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до фотофереза больные принимали 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг. Затем они подвергались процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по

протоколу. Клетки выделяли из 2000 мл крови, что составляло в среднем  $6,2 \pm 0,8 \times 10^9$  клеток в 100 мл плазмы. Добавляли 100 мл физиологического раствора (NaCl). Гематокрит составлял не более 2%. Клеточную суспензию согласно прилагаемой инструкции в течение 30 минут подвергали облучению ультрафиолетовым светом типа А ( $\lambda = 320\text{--}400$  нм) на облучателе крови «Юлия» со скоростью 10–15 мл/мин, после чего реинфузировали больному. Курс лечения состоял из 4 процедур, проводимых через день. Приводим наши наблюдения.

#### Наблюдение 1

Больной В. 54 лет поступил в клинику с жалобами на зудящие высыпания по всему кожному покрову. Болен с 1998 г., когда при диспансеризации было обнаружено пятно в области правого бедра. С диагнозом «экзема» получал десенсибилизирующую терапию, использовал глюкокортикостероидные мази. На фоне лечения отмечалось уменьшение гиперемии, однако полностью кожный процесс не регрессировал. С мая 2002 г. после нервного стресса очаг перестал отвечать на лечение и увеличился в объеме. В августе 2003 г. стали появляться новые, в том числе крупные, очаги преимущественно в области лица, шеи, дистальных поверхностей конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом. Лечился у дерматолога по месту жительства с диагнозом «экзема» антигистаминными, десенсибилизирующими средствами, топическими глюкокортикостероидами, но эффект был незначительным: не сколько уменьшился зуд. Кожный процесс продолжал прогрессировать и к ноябрю 2004 г. приобрел характер эритродермии. На лице в области бровей бляшки приобрели опухолевидный характер, волосы на них выпали. В марте 2005 г. больной обратился к дерматологу по месту жительства, который после исключения лепры направил его в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ).

*При осмотре:* кожный процесс носит характер эритродермии и представлен множеством мелких акнеформных синюшно-розовых папул и узлов на фоне гиперемированной и инфильтрированной кожи; в области бровей – опухолевидные очаги и бляшки, волосы отсутствуют. На ладонях и подошвах – гиперкератоз. Ногти деформированы, утолщены. Подмышечные лимфатические узлы увеличены до 2 см.

*Диагноз:* на основании клинических, гистологических и иммуногистохимических данных, а также с учетом положительного анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) на Т-клеточную клональность по реаранжировке генов  $\gamma$ -цепи Т-клеточного рецептора



лимфоцитов установлен диагноз «Т-клеточная лимфома кожи 2-й стадии, грибовидный микоз, фолликулотропный вариант».

*Лечение:* больному назначены десенсибилизирующая терапия, преднизолон 20 мг/сут, проспидия хлорид (Проспидин) 100 мг/сут (30 инъекций), 4 сеанса ЭФХТ (1 курс). На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После курса терапии пропал зуд, уменьшились интенсивность гиперемии и инфильтрация в области бровей и верхних конечностей. Доза преднизолона была снижена до 10 мг/сут.

В последующем пациент прошел еще 2 курса ЭФХТ с интервалами в 1 и 3 месяца с хорошим эффектом. К концу 3-го курса значительно уменьшилась инфильтрация в области лица, конечностей, возобновился рост волос в области бровей, регрессировали лимфатические узлы в подмышечной области; оставались лишь участки гиперкератоза на ладонях и подошвах, которые разрешились через месяц после окончания лечения. Преднизолон был отменен. Побочных реакций и осложнений на фоне ЭФХТ не было.

На протяжении 9 лет 2–3 раза в год пациент получает поддерживающие курсы ЭФХТ. Периодически – каждые 6–8 месяцев – отмечались незначительные обострения кожного процесса в виде появления гиперемии в области лица, конечностей, умеренного зуда, которые быстро купировались при лечении.

## Наблюдение 2

Больной Х. 55 лет поступил в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ с жалобами на высыпания на коже верхних и нижних конечностей. Из анамнеза известно, что пациент многие годы наблюдался в различных медицинских учреждениях, где выставлялись разные диагнозы. Высыпания носили узелковый характер (некоторые – с изъязвлением) и имели тенденцию к спонтанному регрессу. Лечился глюкокортикостероидными мазями, дважды получал бетаметазон (Дипроспан) без эффекта.

*При осмотре:* высыпания носят распространенный характер и располагаются на коже верхних конечностей, бедер, передней поверхности голеностопных суставов. Они представлены папулезными элементами, часть которых имеют на поверхности язвенные дефекты. В области предплечий – эритема и слабая инфильтрация. На местах регресса крупных узелковых элементов определяются рубцовые изменения.

*Диагноз:* на основании клинических, гистологических, иммуногистохимических данных, а также положительного ПЦР-анализа на Т-клеточную клоналность по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора лимфоцитов установлен диагноз «лимфоматоидный папулез».

*Лечение:* начата терапия с применением ЭФХТ. После 3 курсов (по 4 сеанса на курс) кожный процесс практически полностью регрессировал. В последующем в течение 12 лет больной 2 раза в год получал поддерживающие сеансы ЭФХТ в качестве монотерапии. На фоне лечения изредка появлялись единичные папулы, которые впоследствии регрессировали.

На примере двух описанных случаев мы продемонстрировали эффективность ЭФХТ в лечении редко встречающихся типов лимфомы кожи: лимфоматоидного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза. Наши пациенты получали лечение методом ЭФХТ в качестве монотерапии в течение длительного времени (9 и 12 лет), что позволило избежать серьезных побочных эффектов и осложнений.

Механизм ассоциации опухолевых и дендритных антигенпрезентирующих клеток в жизненном цикле злокачественной опухоли при ТКЛК ранее не привлекал внимания исследователей, важность этого взаимодействия недооценивалась. Более ясные представления о механизмах взаимоотношений опухоли и иммунной системы позволяют глубже изучить этот вопрос.

По данным С.Л. Berger, в результате ЭФХТ моноциты, культивированные без цитокинов, экспрессировали CD83 (маркер зрелых дендритных клеток) и молекулы 2-го класса главного комплекса гистосовместимости с сопоставимой интенсивностью и были морфологически неотличимы от дендритных клеток, полученных путем стандартного культивирования с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и интерлейкином-4 [9].

Ранее на примере больных с ТКЛК мы показали, что в процессе ЭФХТ создаются важные клеточные механизмы для реализации адекватного противоопухолевого иммунного ответа. С одной стороны, это некротическое разрушение нефункциональных дендритных клеток, содержащих полный набор опухолевых антигенов, с другой – образование активированных моноцитов, которые иницированы на путь перехода в дендритные антигенпрезентирующие клетки. Результатом этих процессов является активация цитолитических Т-клеток, которые в живом организме будут нацелены на уничтожение опухолевых клеток [6, 7].

Отметим, что метод ЭФХТ прост и не требует специализированных лабораторных средств обслуживания; он безопасен и эффективен, и поэтому заслуживает дальнейшего клинического изучения при лечении злокачественных и аутоиммунных заболеваний. ©



## Литература (References)

1. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилкрест Б, Паллер ЭС, Леффель ДД. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 томах. М.: Издательство Панфилова/БИНОМ; 2012. (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist B, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In 3 vol. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova / BINOM; 2012. Russian).
2. Овсянникова ГВ. Т-клеточные лимфомы кожи: современные аспекты лечения. Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010;(3):8–13. (Ovsyannikova GV. [T-cell lymphomas: current treatment aspects]. Consilium Medicum. Dermatologiya. 2010;(3):8–13. Russian).
3. Молочков АВ, Ковригина АМ, Кильдюшевский АВ, Караулов АВ. Лимфома кожи. М.: БИНОМ; 2012. 184 с. (Molochkov AV, Kovrigina AM, Kil'dyushevskiy AV, Karaulov AV. Cutaneous lymphoma. Moscow: BINOM; 2012. 184 p. Russian).
4. Молочков ВА, Молочков АВ. Клиническая дерматоонкология. М.: Студия МДВ; 2011. 340 с. (Molochkov VA, Molochkov AV. Clinical Dermato-Oncology. Moscow: Studiya MDV; 2011. 340 p. Russian).
5. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. N Engl J Med. 1987;316(6):297–303.
6. Молочков ВА, Кильдюшевский АВ, Молочков АВ. Фотофорез в дерматовенерологии. М.: БИНОМ; 2014. 52 с. (Molochkov VA, Kil'dyushevskiy AV, Molochkov AV. Photopheresis in Dermatovenereology. Moscow: BINOM; 2014. 52 p. Russian).
7. Кильдюшевский АВ, Молочков ВА, Олшанский АЯ, Молочков АВ, Фомин АМ, Гордиевская МС, Карзанов ОВ, Петренко ЕВ. Адаптивная иммунотерапия Т-клеточных лимфом кожи на основе экстракорпорального фотофореза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1):4–10. (Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskiy AY, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. [Extra-corporeal photopheresis-based adaptive immunotherapy of T-cell skin lymphoma]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2010;(1):4–10. Russian).
8. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9:39–43. (Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. [Clinical importance of extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of malignant T-cell skin lymphomas]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006;9:39–43. Russian).
9. Berger CL, Hanlon D, Kanada D, Dhodapkar M, Lombillo V, Wang N, Christensen I, Howe G, Crouch J, El-Fishawy P, Edelson R. The growth of cutaneous T-cell lymphoma is stimulated by immature dendritic cells. Blood. 2002;99(8):2929–39.

# Extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides: case reports

Kil'dyushevskiy A.V. • Karzanov O.V. • Aleksandrova N.M.

**Aim:** To assess clinical efficacy of extra-corporeal photochemotherapy (EPCT) in the treatment of rare lymphomas – lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides.

**Materials and methods:** This is a presentation of two cases of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides treated with EPCT with duration of follow-up 9 and 12 years. Extracorporeal photochemotherapy involved administration of 8-methoxypsoralen 0.6 mg/kg 1.5–2 hours before the initiation of intermittent flow separation of mononuclear cells using Haemonetics MCS+ blood cells separator and corresponding protocol. Cell suspension was exposed to UVA-radiation ( $\lambda=320\text{--}400\text{ nm}$ )

using blood irradiator Julia (10–15 ml/min) during 30 minutes then re-infused. In total, 4 procedures were conducted every other day.

**Results:** Both patients demonstrated positive effect involving regression of the rashes after 3 EPCT cycles. Subsequently, the patients received maintenance EPCT 2–3 times a year.

**Conclusion:** High clinical efficacy of EPCT was demonstrated in 2 patients with lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides after 9 and 12 years of follow-up.

**Key words:** lymphoma, lymphomatoid papulosis, folliculotropic mycosis fungoides, extra-corporeal photochemotherapy, photopheresis.

### Kil'dyushevskiy Aleksandr

**Vadimovich** – MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department<sup>1</sup>

**Karzanov Oleg Valer'evich** – PhD, Senior Research Associate, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department<sup>1</sup>

✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.

Tel.: +7 (495) 631 46 54.

E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

**Aleksandrova Nadezhda Mikhaylovna** – MD, PhD, Associate Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation