



Лечение опухолевой стадии грибовидного микоза экстракорпоральной фотохимиотерапией (описание случая)

Молочков В.А.¹ • Кильдюшевский А.В.¹ • Карзанов О.В.¹

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Кильдюшевский Александр Вадимович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации¹

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 46 54.
E-mail: dr_karzanov@mail.ru

В статье представлен клинический опыт лечения больного опухолевой стадией грибовидного микоза методом экстракорпоральной фотохимиотерапии, продемонстрирована высокая клиническая эффективность метода. Положительный эффект в виде значительного регресса высыпаний получен после 2 курсов экстракорпоральной фотохимиотерапии. Срок

наблюдения составил 5 месяцев. Наблюдение и терапия продолжаются.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, опухолевая стадия, экстракорпоральная фотохимиотерапия, фотоферез

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106

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

Лимфома кожи представляет собой преимущественно клональную пролиферацию озлокачествленных Т- и В-лимфоцитов [1]. В основе данной патологии лежат лимфопролиферативные процессы, вызванные проникающими в кожу клональными лимфоцитами. Процесс начинается в коже, прогрессирует с течением времени, вовлекая периферическую кровь, лимфатические узлы и внутренние органы [2]. Грибовидный микоз и синдром Сезари – наиболее часто встречающиеся проявления Т-клеточной лимфомы кожи. Они характеризуются наличием злокачественных CD4⁺/CLA⁺/CCR4⁺ Т-лимфоцитов, которые также вызывают недостаток обычных поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, таких как CD7 и/или CD26. Злокачественные клетки при грибовидном микозе и синдроме Сезари являются преимущественно Т-хелперными клетками второго типа (Th2), которые синтезируют цитокины, провоцирующие дальнейший рост опухолевых клеток [3].

В лечении Т-клеточной лимфомы кожи используют как системную, так и местную терапию. Широко применяются способы лечения с использованием кортикостероидных гормонов, а также цитостатиков различных фармакологических групп: синтетических, алкилирующих, растительного происхождения, антиметаболитов и противоопухолевых антибиотиков. Данные препараты не являются высокоизбирательными и не позволяют добиться полной ремиссии заболевания, что приводит к необходимости назначения повторных курсов лечения. Для оптимизации лечения разработаны многочисленные комбинированные схемы полихимиотерапии [1], однако множественная лекарственная устойчивость, возникающая при тяжелом прогрессирующем течении, а также осложнения, связанные с длительным применением вышеуказанных средств, делают чрезвычайно актуальной разработку новых подходов к лечению пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи.

В связи с этим большой интерес во всем мире вызвали сообщения об эффективности предложенного R. Edelson метода терапии больных Т-клеточной лимфомой кожи – экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ) [4]. Сегодня ЭФХТ считается методом выбора для лечения пациентов с эритродермической формой грибвидного микоза и синдрома Сезари [4, 5]. Мы также сообщали о своем опыте успешного применения ЭФХТ при Т-клеточной лимфоме кожи [6, 7, 8].

Метод ЭФХТ основан на биологическом действии 8-метоксипсоралена и ультрафиолетового облучения А на мононуклеарные клетки, отобранные с помощью цитафереза и реинфузированные пациенту [4].

Механизм положительного клинического эффекта ЭФХТ долгое время оставался невыясненным, пока не была уточнена при этом роль дендритных клеток. Так, С. Berger и соавт. (2001) показали, что в процессе этой процедуры происходит не только индукция запрограммированной гибели опухолевых клеток, но и активация моноцитов с трансформацией их в агрессивные фагоцитарные незрелые дендритные клетки [9]. В результате ЭФХТ незрелые дендритные клетки вместе с большим количеством опухолевых клеток с индуцированными процессами апоптоза возвращаются в организм пациента, где они могут взаимодействовать между собой, что и обуславливает клиническую ремиссию заболевания.

Как правило, больные с эритематозно-сквамозной и инфильтративно-бляшечной стадиями заболевания имеют относительно благоприятное течение процесса, а опухолевый и эритродермический варианты характеризуются низкой медианой выживания, в пределах 30–50 месяцев [10].

Мы применили ЭФХТ в лечении пациента с опухолевой стадией грибвидного микоза, ранее

получавшего полихимиотерапию с недостаточным эффектом. Методика ЭФХТ заключалась в следующем: за 1,5–2 часа до процедуры пациент принимает фотосенсибилизатор 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на 1 кг массы тела. Затем он подвергается процедуре выделения мононуклеарных клеток в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе Haemonetics MCS+ по соответствующему протоколу. Клеточную суспензию в течение 30 минут подвергают облучению ультрафиолетовым светом типа А ($\lambda = 320\text{--}400$ нм) на облучателе крови «Юлия» по прилагаемой инструкции со скоростью 10–15 мл/мин и реинфузируют больному. Курс лечения состоит из 4 процедур, проводимых через день.

Клиническое наблюдение

Больной В. 73 лет поступил с жалобами на слабость, лихорадку, поражение всего кожного покрова, выраженный кожный зуд. Болен около 5 лет, когда отметил появление высыпаний на коже туловища, сопровождавшихся зудом. Неоднократно обращался к дерматологу по месту жительства. С диагнозом хронической экземы получал лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидными мазями с незначительным эффектом. Два года назад отметил появление узлов на коже предплечий и бедер. Около года назад на основании клинической картины, гистологического и иммуногистохимического исследования был установлен диагноз «грибвидный микоз, опухолевая стадия». В течение года получил 4 курса полихимиотерапии по протоколу СНОР – без эффекта.

При осмотре больного: кожный процесс симметричный, локализуется на коже туловища, конечностей, представлен множественными узлами красно-фиолетового цвета, неправильной формы, плотно-эластической консистенции. На коже боковых поверхностей туловища, локтей, ягодиц – узлы разного размера, до 15 см в диаметре, в некоторых узлах отмечается некроз с формированием глубоких язв с подрытыми краями и гнойным отделяемым (рис. 1 А, Б). Выраженная лимфоаденопатия: аксиллярные лимфоузлы до 8 см, паховые до 10 см.

Было проведено 2 курса ЭФХТ по 4 сеанса (сроки наблюдения составили 5 месяцев). На фоне проводимого лечения отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожного процесса. После 1-го курса терапии значительно уменьшился зуд, уплостились узлы в области боковых поверхностей туловища, конечностей ягодиц, наметилась тенденция к эпителизации язвенных дефектов (рис. 2 А, Б).

После 2-го курса ЭФХТ улучшилось общее самочувствие, пациент перестал жаловаться на слабость, практически прекратился зуд, узлы в значительной мере уплостились, большинство язвенных дефектов заэпителизовались (рис. 2 В; 3 А, Б). Лимфатические

Рис. 1. Больной В. до экстракорпоральной фотохимиотерапии: **А** – множественные узлы, местами с распадом, на коже груди и живота; **Б** – множественные узлы на коже спины и ягодиц



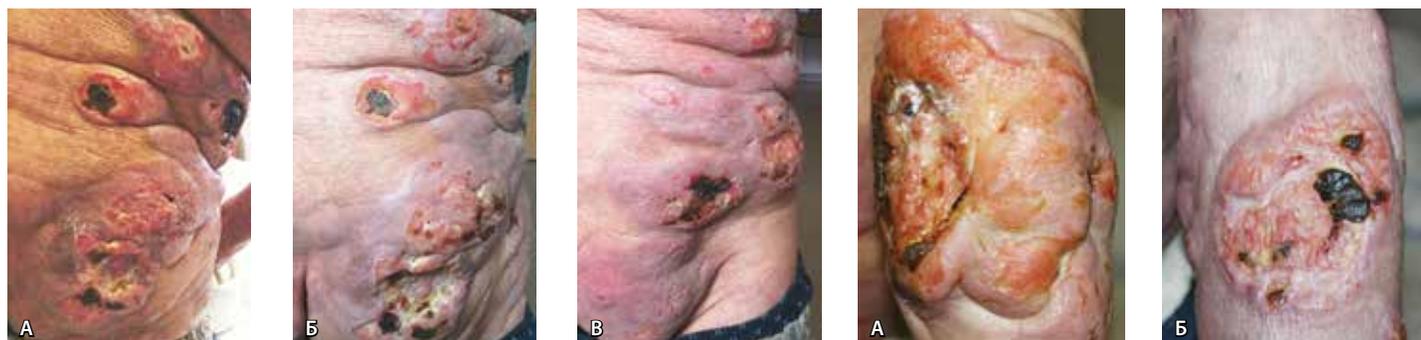


Рис. 2. Больной В. Поражение кожи в правой ягодичной области (динамика клинической картины в процессе лечения): **А** – до лечения, множественные узлы большого размера с глубокими язвенными дефектами; **Б** – после 1-го курса экстракорпоральной фотохимиотерапии наблюдается улучшение в виде уплощения узлов, отмечается тенденция к эпителизации язвенных дефектов; **В** – после 2-го курса отмечается значительное уплощение узлов, идет активная эпителизация язвенных дефектов

Рис. 3. Больной В. Узел в области правого локтевого сустава: **А** – до лечения, узел 13 см в диаметре с язвенным дефектом; **Б** – после 2-го курса экстракорпоральной фотохимиотерапии очаг поражения значительно уменьшился в размере (7 см в диаметре), идет активная эпителизация язвенного дефекта

узлы в аксиллярной и паховой области уменьшились до 4,5 см. Побочных реакций и осложнений на фоне проводимой терапии не отмечалось. Планируется продолжить лечение данного пациента методом ЭФХТ.

На данном примере мы продемонстрировали эффективность ЭФХТ в лечении пациента с опухолевой стадией грибовидного микоза, ранее безуспешно получавшего полихимиотерапию (4 курса) в течение года. Механизм взаимодействия опухолевых и дендритных антигенпрезентирующих клеток в жизненном цикле злокачественной опухоли ранее не привлекал внимания исследователей. Более глубокие представления о механизмах взаимоотношения опухоли и иммунной системы раскрывают перед нами перспективные пути поиска новых подходов к лечению Т-клеточной лимфомы кожи.

По данным С. Berger, в результате ЭФХТ моноциты экспрессировали маркер зрелых дендритных клеток (CD83) и молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости и были морфологически неотличимы от дендритных клеток, полученных в результате стандартного культивирования моноцитов в среде, содержащей

колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и интерлейкин 4 [9].

Ранее на примере больных с различными формами и стадиями Т-клеточной лимфомы кожи было продемонстрировано, что в процессе ЭФХТ создаются важные клеточные механизмы для реализации адекватного противоопухолевого иммунного ответа. С одной стороны, происходит разрушение нефункциональных дендритных клеток, содержащих полный набор опухолевых антигенов, с другой стороны, активированные моноциты инициируются на путь перехода в дендритные антигенпрезентирующие клетки. Результатом этих процессов является активация цитолитических Т-лимфоцитов, которые нацелены на уничтожение опухолевых клеток [7, 8].

Следует отметить, что эта методика проста и не требует специализированных лабораторных средств обслуживания. Поскольку метод ЭФХТ безопасен и достаточно эффективен, он заслуживает дальнейшего клинического изучения при лечении злокачественных и аутоиммунных заболеваний. ☺

Литература

1. Вольф К, Голдсмит ЛА, Кац СИ, Джилквест Б, Паллер ЭС, Леффель ДД. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. В 3 томах. М.: Издательство Панфилова/БИНОМ; 2012.
2. Казаков ДВ, Кемпф В, Самцов АВ, Бург Г. Злокачественные опухоли лимфоидной ткани с поражением кожи: современные принципы диагностики и краткая характеристика основных нозологических форм. Часть 1. Вестник дерматологии и венерологии. 2002;(1):23–33.
3. Girardi M, Berger CL, Wilson LD, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, Edelson RL. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1495–503. doi: 10.1080/10428190600581419.
4. 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. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.
5. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
6. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ, Александрова НМ. Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении лимфоматозного папулеза и фолликулотропного варианта грибовидного микоза (описание



случаев). Альманах клинической медицины. 2014;34:81–4.

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 фотофереза. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010;(1): 4–10.

8. Кильдюшевский АВ, Карзанов ОВ. Клиническое значение экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Альманах клинической медицины. 2006;9: 39–43.
9. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic

cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1073>3.0.CO;2-R.

10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8. doi: 10.1001/archderm.1995.01690210033005.

References

1. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Pallet AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2008. 1768 p.
2. Kazakov DV, Kempf W, Samtsov AV, Burg G. Zlokachestvennye opukholy limfoidnoy tkani s porazheniem kozhi: sovremennyye printsipy diagnostiki i kratkaya kharakteristika osnovnykh nozologicheskikh form. Chast' 1 [Malignant tumors of lymphoid tissue with skin involvement: current diagnostic principles and short characteristic of the main nosological forms. Part 1]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2002;(1):23–33 (in Russian).
3. Girardi M, Berger CL, Wilson LD, Christensen IR, Thompson KR, Glusac EJ, Edelson RL. Transimmunization for cutaneous T cell lymphoma: a Phase I study. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(8):1495–503. doi: 10.1080/10428190600581419.
4. 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. doi: 10.1056/NEJM198702053160603.

5. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):337–46. doi: 10.1111/j.1396-0296.2003.01646.x.
6. Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV, Aleksandrova NM. Ekstrakorporal'naya fotokhimioterapiya v lechenii limfomatoidnogo papuleza i follikulotropnogo varianta gribovidnogo mikoza (opisanie sluchaev) [Extra-corporeal photochemotherapy in the treatment of lymphomatoid papulosis and folliculotropic mycosis fungoides: case reports]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;34:81–4 (in Russian).
7. Kil'dyushevskiy AV, Molochkov VA, Ol'shanskii AYa, Molochkov AV, Fomin AM, Gordievskaya MS, Karzanov OV, Petrenko EV. Adaptivnaya immunoterapiya T-kletochnykh limfom kozhi na osnove ekstrakorporal'nogo fotofereza [Adoptive immunotherapy of T-cell skin lymphomas based on extracorporeal photopheresis]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;(1):4–10 (in Russian).
8. Kil'dyushevskiy AV, Karzanov OV. Klinicheskoe znachenie ekstrakorporal'noy fotokhimioterapii v lechenii T-kletochnykh zlokachestvennykh limfom kozhi [Clinical importance of extracorporeal photochemotherapy in the management of malignant T-cell skin lymphomas]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006;9:39–43 (in Russian).
9. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, Christensen I, Snyder E, Holloway V, Tigelaar R, Edelson RL. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer*. 2001;91(4):438–47. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1073>3.0.CO;2-R.
10. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 1995;131(9):1003–8. doi: 10.1001/archderm.1995.01690210033005.

phomas based on extracorporeal photopheresis]. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;(1):4–10 (in Russian).

Treatment of the tumor stage of mycosis fungoides with extracorporeal photochemotherapy (a case description)

Molochkov V.A.¹ • Kil'dyushevskiy A.V.¹ • Karzanov O.V.¹

The article describes treatment experience with a tumor stage of mycosis fungoides patient treated with extracorporeal photochemotherapy that showed high clinical efficacy. The patient responded with significant regression of the skin elements after two courses of extracorporeal photochemotherapy. The follow-up

period was 5 months and is ongoing, as is the treatment.

Key words: T-cell skin lymphoma, mycosis fungoides, tumor stage, extracorporeal photochemotherapy, photopheresis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-103-106

Molochkov Vladimir A. – MD, PhD, Professor, Merited Scientist, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹

Kil'dyushevskiy Aleksandr V. – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Surgical Hemocorrection and Detoxication Department¹

Karzanov Oleg V. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹

✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 46 54. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

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