

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

А.В. Кильдюшевский, О.В. Карзанов
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Т-клеточная злокачественная лимфома кожи (ТЗЛК) – низкодифференцированная, неходжкинская лимфома, характеризующаяся злокачественной пролиферацией Т-хелперных лимфоцитов, инфильтрирующих кожу [4]. Наиболее часто среди ТЗЛК встречается грибовидный микоз и синдром Сезари – лейкомический вариант эритродермической формы грибовидного микоза [5].

Как правило, инфильтративно-бляшечная форма заболевания имеет относительно благоприятное течение, а опухолевая или эритродермическая характеризуется низкой медианой выживания – в пределах 30-50 месяцев [2].

В последние годы широкое признание получила идея активного лечения ТЗЛК с применением современных химиотерапевтических препаратов в качестве моно- или полихимиотерапии, альфа-интерферона, электроимпульсной терапии на всю поверхность кожи, ПУВА-терапии или сочетания этих методов. Тем не менее, резистентность к проводимой терапии, возникающая при тяжелом прогрессирующем течении заболевания, осложнения, связанные с длительным применением агрессивных химиопрепаратов, а также низкая медиана выживания (в пределах 30 месяцев) делают чрезвычайно актуальной разработку новых подходов к лечению ТЗЛК [1, 3, 6, 7].

Большой интерес во всем мире вызывает применение различных модификаторов биологических реакций (рекомбинантные цитокины, ретиноиды и др.). В этой связи мы сосредоточили свое внимание на особенностях иммунных модификаций под воздействием нового модулятора биологических реакций – экстракорпоральной фотохимиотерапии (ЭФХТ, синоним – фотоферез). Это новая форма лечения, основанная на аферезной иммуномодуляторной терапии, при которой обогащенная лейкоцитами периферическая кровь подвергается ультрафиолетовому облучению (УФО) в экстракорпоральном контуре, чтобы фотоинициировать метоксален. В настоящее время этот метод лечения применяется примерно в 80 крупнейших медицинских центрах мира. В нашей клинике ЭФХТ как метод монотерапии и в сочетании с другими модификаторами биологических реакций применяется в течение последних 10 лет и является стандартной терапией для лечения ТЗЛК.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности ЭФХТ у больных с различными формами и стадиями ТЗЛК.

Под наблюдением находились 37 больных с различными стадиями и формами ТЗЛК, лечение которым проводилось с применением ЭФХТ. В эритематозно-эритродермической стадии классической формы гри-

бовидного микоза (ГМ) было 9 больных. Патологический процесс у них характеризовался эритематозными шелушащимися пятнами, иногда даже с явлениями везикуляции (у 2 больных), в 6 наблюдениях процесс носил распространенный характер с увеличением региональных лимфоузлов. При этом положительная динамика от гормонального лечения и химиотерапии отсутствовала.

У 11 больных была инфильтративно-бляшечная стадия классической формы ГМ, которая характеризовалась наличием бляшек застойно-красного цвета, размером от крупной монеты до ладони взрослого человека, на их поверхности отсутствовал рост волос, имелись чешуйко-корки, лихенификации.

У 11 больных была опухолевая стадия ГМ. Опухоли располагались на фоне пятнистых элементов и бляшек, размер их варьировал от вишни до кулака взрослого человека. Они имели плотно-эластическую консистенцию, плоскую или полушаровидную форму, фиолетовую окраску, у 7 больных наблюдались некроз или изъязвления в центре.

У 4 больных выявлена эритродермическая форма Аллопо – Бенне, при которой, наряду с эритродермией, отмечаются выраженная инфильтрация кожи, полилимфаденопатия, интенсивный зуд, аллопеция, ониходистрофия, гиперкератоз ладоней и подошв, гиперпигментация кожи.

У одного больного имелся синдром Сезари.

Во всех случаях заболевание характеризовалось хроническим прогрессирующим течением. У 11 пациентов очаги поражения практически не разрешились под воздействием кортикостероидной и полихимиотерапии, в том числе и у 7 пациентов с опухолевой стадией ГМ, у 3 – с эритродермической формой и у одного – с синдромом Сезари.

ЭФХТ проводили на аппарате «ПРИЗ-2». За 1,5-2 часа до процедуры больные принимали 8-methoxypsoralen (8-MOP) в дозе 0,6 мг/кг и затем подвергались прерывистой процедуре лейкофереза. Во избежание перекрытия спектральных полос излучения УФ-света белками плазмы, их удаляли дополнительным центрифугированием. Оставшиеся клетки ресуспендировали в 200 мл физиологического раствора NaCl. Таким образом, УФ-облучению подвергали приблизительно 250,0 мл обогащенной лейкоцитами крови, состоящей на 70-80% из мононуклеарных клеток. Перед реинфузией ее пропускали через стерильную одноразовую акриловую систему с внутренним просветом в 1 мм, и подвергали облучению ультрафиолетовым светом А ($\lambda = 360-420$ нм) в течение 30 мин. Экспозиция излучения составляла 2 Дж/см². Курс лечения состоял из четырех процедур, проводимых через день. Спустя 3-4 месяца курс лечения при необходимости повторяли. В качестве монотерапии ЭФХТ проводили 19 больным, в комплексе с кортикостероидной, цитостатической или полихимиотерапией – 18.

Результаты лечения оценивались нами по следующим критериям: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение.

- клиническая ремиссия – это полное разрешение очагов поражения, на месте которых оставались гиперпигментированные или депигментированные участки кожи без признаков воспаления, отсутствие зуда, значительное уменьшение в размерах лимфоузлов;
- значительное улучшение – почти полное разрешение очагов поражения, когда в оставшихся элементах наблюдалась четко выраженная тенденция к их разрешению, значительно уменьшался зуд, сокращались размеры лимфоузлов;
- улучшение – очаги поражения бледнели, отмечалось уплощение инфильтративно-бляшечных и опухолевых элементов, уменьшался зуд кожи;
- ухудшение – диссеминация процесса, дальнейший рост элементов, усиление зуда, дальнейшее увеличение лимфоузлов.

При оценке эффективности лечения учитывали также общее состояние больных.

В результате проведенного лечения у 31 больного ТЗЛК был получен положительный терапевтический эффект различной степени выраженности. При этом в 13 наблюдениях (35,1%) наблюдалась клиническая ремиссия, в 7 (18,9%) – значительное улучшение и в 11 (29,9%) – улучшение состояния больных.

Наибольший эффект был достигнут у больных с эритродермической формой и эритематозно-эритродермической стадией классической формы ГМ. Первые признаки регресса (снижение интенсивности зуда, уменьшение гиперемии и шелушения) отмечались уже после первого сеанса ЭФХТ, а полное разрешение эритродермии наступало через 3-4 недели после окончания второго курса лечения. Лимфаденопатия уменьшалась в течение 4-6 недель после окончания лечения.

Менее выраженный клинический эффект был отмечен у больных с инфильтративно-бляшечной и опухолевой стадиями заболевания. В инс филтративно-бляшечной стадии ГМ пяти пациентам в связи с недостаточной эффективностью ЭФХТ были назначены кортикостероидные препараты в дозе 30-40 мг преднизолона, а двум – в сочетании с проспидином.

При неэффективности ЭФХТ у больных с опухолевой стадией проводился курс полихимиотерапии, включавший в себя проспидин, циклофосфан и винкристин. Эффект от комплексной терапии (ЭФХТ и полихимиотерапия) был отмечен у больного синдромом Сезари. Улучшение процесса выражалось в полном разрешении эритродермии и уменьшении количества клеток Сезари. Ремиссия наблюдалась более одного года.

Обобщая данные исследования динамики и показателей клеточного иммунитета, необходимо отметить, что у всех больных, независимо от формы и стадии заболевания, до лечения отмечалось выраженное снижение общего уровня Т-клеточной популяции, причем максимальное – у больных с эритематозно-эритродермической стадией, а минимальное – у больных с опухолевой стадией.

Уровень митотической активности по экспрессии Ki-67 у большинства больных находился на низком уровне. В то же время их лимфоциты характеризовались низкой экспрессией CD₉₅⁺ антигена, ассоциированного с апоптозом. Все это указывало на преобладание в патогенезе данного заболевания лимфокумулятивных процессов над лимфопролиферативными.

После ЭФХТ у всех больных наблюдалось уменьшение дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов. При эритродермической форме заболевания существенной динамики ИРИ не происходило.

Анализируя полученные данные, нельзя не отметить следующую характерную особенность: у всех больных до лечения сумма хелперной и супрессорной субпопуляций была значительно больше, чем общее количество Т-лимфоцитов. Очевидно, это связано с наличием в периферической крови атипичных клеток, обладающих двойной экспрессией. После лечения суммарное количество этих клеток незначительно отличалось от общего количества Т-лимфоцитов. Это косвенным образом свидетельствовало об уменьшении атипичных клеток, возможно, за счет избирательного воздействия ЭФХТ на патологический клон Т-лимфоцитов.

В результате проведения ЭФХТ увеличилась экспрессия CD₉₅⁺ антигена, ассоциированного с апоптозом (с $6,7 \pm 3,5$ до $22,4 \pm 6,2\%$) ($p < 0,001$), что свидетельствовало об активации процессов естественной элиминации опухолевых клеток.

Таким образом, проведенные нами исследования дают основание полагать, что наряду с иммуносупрессией клеточного звена иммунитета, ЭФХТ оказывает и выраженное иммунокорригирующее воздействие, выражающееся в тенденции к нормализации соотношения хелперы/супрессоры у больных с различными стадиями и формами ГМ. Следует особо подчеркнуть, что положительные результаты лечения были получены на фоне нормализации клеточного иммунитета.

Анализ отдаленных результатов лечения 13 больных показал, что рецидивы наблюдались в сроки от 1 года до 3 лет после проведения лечения, еще у 13 – от 6 месяцев до 1 года, у 6 – от 3 до 6 месяцев, у 2 больных рецидив возник спустя 3-3,5 года после окончания курса терапии и лишь у 3 пациентов – спустя 3 месяца после выписки. Эти пациенты имели опухолевую стадию заболевания, получали комплексную терапию и закончили лечение без существенного улучшения. Таким образом, наиболее продолжительная ремиссия наблюдалась у больных с эритематозно-эритродермической стадией и эритродермической формой ГМ.

В течение всего времени активного наблюдения был зафиксирован только один случай перехода инфильтративно-бляшечной стадии в опухолевую, причем темп возникновения новых высыпаний при рецидивировании был значительно медленнее, чем у этих же больных до лечения.

В течение 5 лет наблюдения летальный исход был зафиксирован у 4 больных, у которых заболевание находилось в опухолевой стадии. У 2 больных летальный исход наступил через 2 года после лечения в результате сепсиса, у одного – через 4 месяца также вследствие сепсиса, еще одна больная умерла после трехлетней ремиссии вследствие астматического статуса.

По результатам наблюдения за больными в отдаленном периоде следует, что рецидивы не только возникали в более поздние сроки, но и протекали более благоприятно. Это выражалось в более полноценном ответе на проводимую терапию. Как известно, курсы стероидного лечения и полихимиотерапии при каждом последующем рецидиве дают все меньший клинический эффект. У больных, получавших ЭФХТ, последующие курсы цитостатической терапии были довольно эффективны. Более того, примерно в половине случаев лечения рецидивов использовались редуцированные курсы полихимиотерапии.

Наш опыт проведения ЭФХТ в течение 10-летнего периода свидетельствует о том, что эта терапия эффективна для лечения ТЗЛК и может явиться альтернативой к существующим методам лечения. В связи с более длительным периодом ремиссии и увеличением продолжительности жизни в отдаленном периоде, а также минимальным побочным действием, ЭФХТ должна рассматриваться как метод выбора для больных ТЗЛК. При опухолевой стадии заболевания или с недостаточно выраженным клиническим эффектом после 2-3 сеансов ЭФХТ необходимо проводить комбинированный метод лечения в сочетании с гормональной терапией, химиотерапией или с другими модификаторами биологических реакций (ИФН- α , ИЛ-12 и т.п.). Он позволяет в 97,3% случаев добиться положительного клинического эффекта различной степени выраженности и удлинения сроков ремиссии в 1,6-3 раза, в зависимости от формы и стадии ТЗЛК, а также снизить темпы прогрессирования процесса и уменьшить летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bunn P.A., Hoffman S.J., Norris D. et al. // Ann. Intern. Med. – 1994. – V. 121. – P. 592-602.
2. Kim Y.H., Bishop K., Varghese A., Hoppe R.T. // Arch. Dermatol. – 1995. – V. 131. – P. 1003-1008.
3. Kuzel T.M., Roenigk H.H. (Jr.), Samuelson E. et al. // J. Clin. Oncol. – 1995. – V. 13. – P. 257-263.
4. Lutzner M., Edelson R., Schein P. et al. // Ann. Int. Med. – 1975. – V. 83 – P. 534-552.
5. Sezary A., Bouvrain Y. // Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil. – 1939. – V. 45. – P. 254-260.
6. Stadler R., One H.G. // Cancer Res. – 1995. – V. 139. – P. 392-401.
7. Zackheim H.S. // Sem. Dermatol. – 1994. – V. 13. – P. 207-215.