

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ

Е.В. Филоненко<sup>1</sup>, В.И. Иванова–Радкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

## Резюме

В обзоре освещены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, существующих классификациях грибовидного микоза. Описаны методы диагностики и лечения патологии, важную роль среди которых играет фотодинамическая терапия (ФДТ). К основным преимуществам ФДТ грибовидного микоза относятся отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения повторных курсов лечения и хорошие косметические результаты. В настоящем обзоре собраны и проанализированы результаты клинических исследований ФДТ пациентов с грибовидным микозом. Анализ показал высокую эффективность ФДТ у пациентов с грибовидным микозом с изолированными или ограниченными пятнами и бляшками. ФДТ можно рассматривать как терапию выбора у пациентов с очагами на лице, когда одним из основных требований является хороший косметический результат, а лучевая терапия, азотный иприт или кармустин могут оставить постоянные и видимые шрамы. Бляшки, расположенные в подмышечных или паховых складках кожи, недоступные для фототерапии, также можно лечить с помощью ФДТ.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, грибовидный микоз, 5-аминолевулиновая кислота.

**Для цитирования:** Филоненко Е.В., Иванова–Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия в лечении больных грибовидным микозом // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 27–36. doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36.

**Контакты:** Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Filonenko E.V.<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich V.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

The review highlights the current understanding of the epidemiology, etiology, pathogenesis, existing classifications of mycosis fungoides. Methods for diagnosis and treatment of the pathology are described, among which photodynamic therapy (PDT) plays an important role. The main advantages of PDT for mycosis fungoides include the absence of systemic toxicity, non-invasiveness, selectivity, absence of carcinogenic potential, the possibility of repeated courses of treatment, and good cosmetic results. This review collects and analyzes the results of clinical trials of PDT in patients with mycosis fungoides. The analysis showed high efficiency of PDT in patients with mycosis fungoides with isolated or limited spots and plaques. PDT can be considered as the therapy of choice in patients with facial lesions when a good cosmetic result is one of the main requirements, and radiation therapy, nitrogen mustard or carmustine can leave permanent and visible scars. Plaques located in the axillary or inguinal skin folds that are inaccessible to phototherapy can also be treated with PDT.

**Key words:** photodynamic therapy, mycosis fungoides, 5-aminolevulinic acid.

**For citations:** Filonenko E.V., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy in the treatment of patients with mycosis fungoides, *Biomedical Photonics*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 27–36 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2022–11-1-27-36.

**Contacts:** Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. ГМ является одной из наиболее часто встречающихся форм кожных Т-клеточных лимфом. На самых ранних стадиях заболевания у пациентов обычно наблюдаются отдельные поражения кожи, напоминающие экзему или обширную эритему [1]. Термин «грибовидный микоз» ввел J.L.M. Alibert в 1832 г. в отношении описанной им в 1806 г. необычной кожной сыпи, которая переросла в опухоли в форме грибов [2].

### Эпидемиология

После желудочно-кишечного тракта кожа является вторым наиболее частым местом экстранодальной неходжкинской лимфомы с предполагаемой ежегодной заболеваемостью 1 случай на 100 тыс населения. Согласно данным четвертого издания «Синей книги» ВОЗ, по классификации опухолей кожи ГМ является наиболее часто встречающейся формой первичных кожных лимфом (кожных лимфом без признаков внекожного заболевания на момент постановки диагноза). Доля ГМ в общей структуре заболеваемости первичными кожными лимфомами составляет 53% от первичных кожных Т-клеточных лимфом и 45% от всех первичных кожных лимфом (из них 39% – классическая форма ГМ, 6% – его варианты согласно классификации WHO-EORTC, в том числе фолликулотропный ГМ – 5%, педжетоидный ретикулез – менее 1%, синдром гранулематозной дряблой кожи – менее 1%) (табл. 1). Другие 20% первичных кожных лимфом кожи приходятся на первичные кожные CD30<sup>+</sup>-лимфопролиферативные заболевания, в том числе 8% – на первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому, 12% – на лимфоматоидный папулез; 6% – на первичное кожное CD4<sup>+</sup> Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров; 2% – на синдром Сезари; 9% – на первичную В-клеточную лимфому маргинальной зоны кожи; 12% – на первичную кожную лимфому из клеток фолликулярного центра; 4% – на первичную кожную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, тип нижних конечностей. Встречаемость остальных типов первичных клеточных лимфом составляет менее 1% для каждого типа [3,4].

### Классификация

В 1876 г. Bazin описал три классические стадии развития ГМ: пятна, инфильтрированные бляшки и опухоли. Каждая из них отличается от предыдущей увеличивающейся толщиной. Стадии могут перекрываться или регистрироваться одновременно. Если присутствуют только опухоли, без предшествующих или сосуществующих пятен или бляшек, диагноз ГМ следует поставить под сомнение. ВОЗ и Европейская

организация по исследованию и лечению рака кроме классической формы ГМ Альберта-Базена, характеризующейся развитием пятен, бляшек и опухолей, выделяют три варианта заболевания: фолликулотропный ГМ, педжетоидный ретикулез и синдром гранулематозной вялой кожи [1,2,5].

### Клиника

ГМ обычно клинически проявляется в виде устойчивых пятен или бляшек, которые иногда вызывают зуд и обычно поражают участки кожи, не подверженные воздействию солнечного света. Эти очаги часто могут оставаться без изменений в течение многих лет или даже на протяжении всей жизни пациента, но может произойти прогрессирование до диссеминированных поражений, развития опухолей или поражений внутренних органов, что ухудшает прогноз и требует системного лечения [6].

### Диагностика

Диагностика ГМ обычно основана на характерных клинических проявлениях и подтверждается рутинной гистологией [2]. Золотым стандартом является световая микроскопия срезов пораженной кожи, окрашенных гематоксилин-эозином, но диагностика на ранних стадиях может быть затруднена, поскольку изначально гистологическая картина может напоминать другие хронические воспалительные дерматозы [1,2]. На сегодняшний день не существует диагностически значимых молекулярных маркеров, позволяющих достоверно отличить злокачественные Т-клетки от доброкачественных [1]. Гистологическая картина чаще является диагностически значимой на стадии бляшки. В этом случае гистология выявляет полоскообразный или лихеноидный инфильтрат мононуклеарных клеток в сосочковом слое дермы с вышележащим эпидермотропизмом (внутриэпидермальные лимфоциты с незначительным спонгиозом). Эти лимфоциты определяются по отдельности или скоплениями внутри эпидермиса, часто окруженные прозрачным ореолом (микроабсцессы Паутье). При исследовании мононуклеарных клеток при большом увеличении выявляются гиперхроматические и неправильные контуры ядер. Определяется картина псориазиформной гиперплазии эпидермиса с гиперкератозом и очаговым паракератозом [2].

### Традиционное лечение

Большинство случаев ГМ характеризуется вялотекущим течением с низким риском прогрессирования заболевания, однако при этом полная регрессия достигается редко. Поэтому основной целью лечения является минимизация симптоматической заболеваемости и ограничение прогрессирования заболевания [1].

Вариабельность клинической картины и клини-

ческого течения ГМ привела к появлению множества схем и сложных алгоритмов лечения. Важно понимать, что к настоящему времени проведено очень мало клинических исследований в отношении ГМ, поскольку это довольно редкое заболевание, и доказательства, на которых основаны существующие рекомендации по его лечению, ограничены [6].

Методы лечения, применяемые при ГМ, можно разделить на местную, кожно-направленную, и системную терапию.

Для лечения ГМ IA, IIA, IIB стадии традиционно применяют 2 вида кожно-направленной терапии: для локализованной формы (IA) и для распространенного (IIA, IIB) поражения (табл. 1).

**Таблица 1**

Рекомендации по лечению грибовидного микоза IA, IIA, IIB стадии [6,10-13]

**Table 1**

Treatments for early mycosis fungoides (stages IA, IIA, IIB) [6,10-13]

Локализованная форма Localized disease	Распространенная форма Widespread disease
Местное применение кортикостероидов Topical corticosteroids	Местное применение кортикостероидов Topical corticosteroids
Местная химиотерапия (азотный иприт, кармустин) Topical chemotherapy (nitrogen mustard, carmustine)	Местная химиотерапия (азотный иприт, кармустин) Topical chemotherapy (nitrogen mustard, carmustine)
Локальная лучевая терапия Local radiotherapy	Фототерапия: UVB, псорален–UVA Phototherapy: UVB, psoralen–UVA
Местное применение ретиноидов (бексаротен, тазаротен) Topical retinoids (bexarotene, tazarotene)	Тотальная кожная электронно-лучевая терапия Total electron-beam skin therapy
Фототерапия: UVB, псорален–UVA Phototherapy: UVB, psoralen–UVA	
Местное применение имиквимода Topical imiquimod	

Наиболее распространенным средством лечения ранних стадий ГМ (стадии IA-IIA) являются кортикостероиды для местного применения [6,14]. Чаще всего их применяют в качестве дополнения к другим местным и системным методам лечения на всех этапах. Они вызывают индукцию апоптоза, влияют на адгезию лимфоцитов к эндотелию и подавляют факторы транскрипции (ядерный фактор-кВ и активаторный белок-1), уменьшают выработку цитокинов, молекул адгезии и фактора роста. Также часто применяют терапию азотистыми ипритами и фототерапию, которые, по мнению ряда авторов, имеют одинаковую эффективность при ГМ на ранних стадиях и используются в сочетании с дополнительной поддерживающей терапией, необходимой для достижения продолжительных полных ремиссий. Фототерапия (узкополосная UVB или псорален-UVA) отдельно или в сочетании с системной терапией (бексаротен, интерферон или метотрексат) эффективна при широко распространенных бляшках [6]. ПУВА-терапия демонстрирует низкую эффективность при применении на стадии опухоли или эритродермических и фолликулотропных ГМ; однако исследования показывают ее эффективность в комбинации с низкими дозами системных

агентов, например, интерфероном-альфа [14,15]. Тотальная кожная электронно-лучевая терапия в стандартной дозе 30 Гр является эффективным средством лечения рефрактерных/рецидивирующих обширных бляшек и грибовидных опухолевых микозов, но связана со значительной кожной токсичностью. Этот вид терапии снижает количество циркулирующих патологических Т-клеток, проходящих через сосудистую сеть дермы и являющихся радиочувствительными. Однако существуют противоречивые сообщения о его эффективности при эритродермическом ГМ. При отдельных поражениях местная лучевая терапия в низких дозах также может быть полезна [14].

Системная терапия ГМ проводится как в монорежиме, так и в виде комплексного лечения. Если кожно-направленная терапия не позволяет получить адекватный ответ или в случаях запущенного заболевания, назначают однокомпонентную системную терапию (например, бексаротен). Иммуномодуляторы, такие как интерфероны и ретиноиды, также обычно используются в качестве монотерапии первой линии при запущенных формах ГМ, а также в комбинации низких доз с местными агентами. Ингибиторы гистоновой деацетилазы (вориностат или ромидеписин)

также являются эффективными агентами для монотерапии при кожных и узловых формах ГМ и формах заболевания с вовлечением крови. При грибовидном эритродермическом микозе с дефицитом популяции Т-клеток центральной памяти эффективным препаратом является алемтузумаб. Химиотерапию обычно применяют для лечения рефрактерных или быстро прогрессирующих ГМ. При запущенных формах ГМ может быть эффективна аллогенная трансплантация стволовых клеток [14].

Многие виды традиционной терапии ГМ из описанных выше показывают недостаточную эффективность и сопровождаются долгосрочными побочными эффектами. Особенно это касается поражений, расположенных в таких местах как ладони и подошвы ног. Это обуславливает необходимость поиска альтернативных вариантов лечения грибовидного микоза.

### Фотодинамическая терапия

ФДТ является эффективным и неинвазивным методом воздействия с хорошими клиническими результатами [16].

Механизм фотодинамического воздействия при ГМ до конца не изучен. Возможно, что в дополнение к прямому разрушению патологических лимфоцитов за счет генерации активных форм кислорода, вклад в терапевтический эффект вносит воспалительная реакция, вызванная ФДТ [17-20].

В 1994 г. Voehncke и соавт. продемонстрировали, как ФДТ ингибирует пролиферацию лимфоцитов в бляшках ГМ как *in vivo*, так и *in vitro* [21].

М. Lam и соавт. изучали механизмы фототоксичности кремний-фталоцианинового фотосенсибилизатора Pc 4 в отношении патологических Т-лимфоцитов в культуре клеток кожи пациентов с ГМ. Исследования показали, что ФДТ с Pc 4 преимущественно индуцирует апоптоз CD4<sup>+</sup> CD7<sup>-</sup> трансформированных Т-лимфоцитов в крови по сравнению с моноцитами CD11b<sup>+</sup> и нормальными Т-клетками, то есть селективно воздействует на патологические Т-лимфоциты. Также было показано, что ФДТ с Pc 4 снижала уровень антиапоптотического белка Bcl-2 [22].

Высокая эффективность и отсутствие системной токсичности ФДТ обусловлены селективным накоплением фотосенсибилизаторов в очагах поражения и локальным воздействием света [17].

Для ФДТ ГМ обычно применяют препараты на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и метилового эфира 5-АЛК. Метилловый эфир 5-АЛК имеет более ярко выраженные липофильные свойства, более короткое время инкубации и более высокую селективность в отношении патологических лимфоцитов по сравнению с 5-АЛК. Оба эти препарата в организме человека метаболизируют с образованием фотоактивного протопорфирина IX [17].

Избирательность накопления протопорфирина IX

в патологических лимфоцитах в очагах ГМ обусловлено рядом факторов. В трансформированных лимфоцитах активнее синтезируется протопорфирин IX. Это связано с избыточным поступлением в них железа за счет повышенной экспрессии рецептора трансферина CD71 [23], повышенной активностью порфириногендеаминазы – фермента, ограничивающего скорость синтеза гема [24], и ускорением клеточного цикла в клетках, что увеличивает их способность поглощать 5-АЛК [6,25].

Кроме того, изменения в роговом слое эпидермиса в бляшках способствуют проникновению фотосенсибилизатора в кожу [6,26].

Оценку эффективности ФДТ проводят на основании клинической картины, демонстрирующей исчезновение очагов ГМ, и гистологического исследования. Ряд авторов полагает, что оценка клинического ответа является достаточной и отражает реальную эффективность лечения. По мнению других исследователей в оценке эффективности лечения ГМ гистологический терапевтический ответ более важен, чем клинический ответ.

Гистологический ответ на лечение оценивали в ряде исследований, но небольшое число наблюдений и противоречивые данные, полученные разными исследователями, не позволяют сделать однозначный вывод о необходимости подтверждения клинического ответа гистологическим исследованием.

R. Ammann и соавт. и E. Díez-Recio и соавт. сообщили о полном гистологическом излечении и отсутствии инфильтратов атипичных лимфоцитов во всех бляшках ГМ после ФДТ с 5-АЛК у 3 пациентов, результат лечения которых по клинической картине был оценен как полная регрессия. Обе группы исследователей описали пигментные изменения с наличием меланофагов, фиброза кожи, атрофии эпидермиса и остаточных лимфоцитов в инфильтрате [27,28].

В то же время S.T. Kim и соавт. полагают, что окончательное решение об оценке эффекта лечения как полная или частичная регрессия должно определяться результатами гистологического анализа [17]. Согласно полученным результатам у 7 из 10 пациентов с односторонним ГМ было отмечено очевидное улучшение состояния. В большинстве предыдущих исследований не проводилось последующего гистологического наблюдения. В описываемом же исследовании 8 из 10 пациентов прошли гистологическое наблюдение, и только у 5 из них клинический и гистологический ответ совпадали и могли быть оценены как полная регрессия. У 2 пациентов с полным терапевтическим клиническим эффектом гистологическое заключение показало частичную регрессию очагов поражения. D.W. Edstrom и соавт. также обнаружили остаточный инфильтрат атипичных лимфоцитов у 2 пациентов после ФДТ с 5-АЛК в поражениях, показавших полный клинический ответ [29]. Возможно, эти

результаты связаны с недостаточной для избирательного воздействия на лимфоциты в бляшках ГМ глубокой проникновения света. D. Eich и соавт. пролечили 8 пациентов с опухолевой формой ГМ. Последующая биопсия показала отсутствие гистологических признаков ГМ в инфильтрате до глубины 1,5 мм, при этом в более глубоких тканях продолжали определяться атипичные лимфоциты [30]. Опубликованные данные четко не доказывают, что при полной клинической регрессии очагов ГМ после проведенной ФДТ атипичные лимфоциты в очагах были полностью устранены, в связи с чем пациенты с полным клиническим ответом после ФДТ должны находиться под динамическим наблюдением на предмет своевременного выявления возможного рецидива [6].

В табл. 2 суммированы результаты основных клинических исследований, представленных в базе данных Pubmed, по оценке эффективности ФДТ ГМ. Эти исследования включают в общей сложности данные, полученные при лечении 71 пациента с 120 очагами ГМ, которым было проведено лечение методом ФДТ с 1994 по 2018 гг. Большинство авторов использовали источники красного света (когерентного и некогерентного). В более ранних работах использовались препараты на основе 5-АЛК. После 2006 г. в большинстве исследований применяли метиловый эфир 5-АЛК. Число курсов ФДТ варьировало от 1 до 9. Преимущественно применялась световая доза 37 Дж/см<sup>2</sup>, в отдельных случаях световая доза при облучении была выше и достигала 200 Дж/см<sup>2</sup>.

**Таблица 2**

Сводные данные результативности применения фотодинамической терапии у пациентов с грибовидным микозом

**Table 2**

Summary of the effectiveness of photodynamic therapy in patients with mycosis fungoides

Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> Light dose, J/cm <sup>2</sup>	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Svanberg и соавт., 1994 [31]	4/2	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	60	1-2	Не указан Not specified	ПР 50% (1/2) CR 50% (1/2)	Не указан Not specified
Wolf и соавт., 1994 [32]	2/2	5-АЛК 5-ALA	Видимый свет Visible light	40	4-5	Бляшка Plaque	ПР 100% CR 100%	3-6
Amman и соавт., 1995 [27]	1/1	5-АЛК 5-ALA	Видимый свет Visible light	Не указана Not specified	1	Бляшка Plaque	CR 100%	Не указан Not specified
Wang и соавт., 1999 [33]	3/1	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 635 нм Laser, 635 nm	60	3-4	Бляшки Plaques	CR 100%	17-33
Markham и соавт., 2001 [35]	1/1	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 580-740 нм Noncoherent light, 580-740 nm	20	5	Опухоль Tumor	ПР 100% CR 100%	12 В течение 12 мес наблюдения возник рецидив (пятно и бляшка). During the 12 months of follow-up, a relapse occurred (patch and plaque).
Edstrom и соавт., 2001 [29]	12/10	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 600-730 нм Noncoherent light, 600-730 nm	33-180	2-11	10 бляшек 2 опухоли 10 plaques 2 tumors	Бляшки: ПР 70% (7/10) ЧР 20% (2/10) не оценен 10% (1/10) Опухоли: отсутствие эффекта 100% (2/2) Plaques: CR 70% (7/10) PR 20% (2/10) not rated 10% (1/10) Tumors: no effect 100% (2/2)	4-19



Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> Light dose, J/cm <sup>2</sup>	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Leman и соавт., 2002 [36]	2/1	5-АЛК 5-ALA	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	100	4	Пятна Patches	ПР 100% CR 100%	12
Coors и соавт., 2004 [37]	7/4	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 60-160 нм Noncoherent light, 60–160 nm	72-144	1-7	Бляшки Опухоли Plaques Tumors	ПР 100% CR 100%	14–18
Zane и соавт., 2006 [38]	5/5	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 635 нм Laser, 635 nm	37,5	1-9	Пятна Patches	ПР 80% (4/5) ЧР 20% (1/5) CR 80% (4/5) PR 20% (1/5)	12–34
Díez-Recio и соавт., 2007 [28]	2/2	5-АЛК 5-ALA	Импульсный лазер на красителе, 585 нм Pulsed dye laser, 585 nm	8 Дж/см <sup>2</sup> , длительность импульса 0,45 мс, степень перекрытия импульсов 1 Гц, количество импульсов 8-22 8 J/cm <sup>2</sup> , pulse duration of 0.45 ms, degree of pulse overlap of 1 Hz 8-22 pulses per treatment	3	Бляшки Plaques	ПР 100% CR 100%	34
Hegyi J. и соавт., 2008 [42]	1/1	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	100-200	3	Пятно Patche	ПР 100% CR 100%	16
Orenstein и соавт., 2009 [34]	6/2	5-АЛК 5-ALA	Некогерентный источник света, 580-720 нм Noncoherent light, 580–720 nm	170 (пятно) 380 (опухоли) 170 (patch) 380 (tumors)	1 (пятно) Фракционное облучение (опухоли) 1 (patch) Fractional irradiation (tumors)	1 пятно 5 опухолей 1 patch 5 tumors	ПР 100% CR 100%	24-27
Fernández-Guarino и соавт., 2010 [39]	24/12	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	37	В среднем 5,7 Mean 5,7	Бляшки Plaques	ПР 50% (6/12) ЧР 42% (5/12) CR 50% (6/12) PR 42% (5/12)	6–36
Kim и соавт., 2012 [17]	16/10	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	37,5	2-6	6 пятен 10 бляшек 6 patches 10 plaques	По очагам: ПР 13% (2/16) ЧР 31% (5/16) отсутствие эффекта 56% (9/16) CR 13% (2/16) PR 31% (5/16) no effect 56% (9/16) Или по пациентам: ПР 20% (2/10) ЧЭ 50% (5/10) отсутствие эффекта 30% (3/10) CR 20% (2/10) PR 50% (5/10) no effect 30% (3/10)	8-31

Авторы Authors	Количество очагов/ пациентов No. of lesions/ No. of patients	Фотосенсибилизатор Photosensitizer	Режим облучения Irradiation mode	Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> Light dose, J/cm <sup>2</sup>	Количество курсов ФДТ Number of PDT courses	Тип очага Type of lesion	Результат терапии, % пациентов Results of therapy, % of patients	Срок наблюдения, мес Follow-up period, month
Quéreux и соавт., 2013 [40]	29/12	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Лазер, 630 нм Laser, 630 nm	37	2-6	20 пятен 9 бляшек 20 patches 9 plaques	ПР 50% (6/12) ЧР 25% (3/12) отсутствие эффекта 25% (3/12) CR 50% (6/12) PR 25% (3/12) no effect 25% (3/12)	6-35
Kaufmann и соавт., 2017 [16]	1/1	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	Не указана Not specified	8	Пятно Patche	ПР 100% CR 100%	48
Pileri и соавт., 2017 [41]	4/4	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Диодная лампа, 630 нм LED lamp, 630 nm	37	4-9	Пятна Patches	ПР 50% (2/4) ЧР 50% (2/4) CR 50% (2/4) PR 50% (2/4)	6-120
Jang и соавт., 2018 [43]	2/2	Метилловый эфир 5-АЛК 5-ALA methyl ester	Светодиод, 630 нм LED, 630 nm	37,5	2	Пятна Patches	ПР 100%	47-87

Примечания: ПР – полная регрессия, ЧР – частичная регрессия.  
Note: CR – complete regression, PR – partial regression.

Проведенные исследования показывают перспективность применения ФДТ в качестве одного из вариантов локализованной кожно-направленной терапии. На поздних стадиях распространенного ГМ (IIB стадия и выше) ФДТ представляет меньший интерес в связи со сложностью воздействия на генерализованный процесс, однако может быть использована в качестве лечения для отдельных бляшек или опухолей [6].

В связи с незначительным количеством наблюдений и отсутствием масштабных клинических исследований эффективности ФДТ пациентов с ГМ в настоящее время не определены оптимальные режимы проведения ФДТ [17]. Можно отметить, что высокая эффективность лечения была достигнута при использовании препаратов на основе как 5-АЛК, так и метилового эфира 5-АЛК. Световая доза и частота курсов значительно различались в разных исследованиях, в связи с чем сложно определить имеется ли корреляция между этими показателями и эффективностью лечения, хотя большинство авторов указывали на необходимость проведения нескольких курсов ФДТ.

Пациенты обычно хорошо переносят ФДТ, хотя в большинстве исследований отмечено легкое жжение во время процедуры. После ФДТ у части пациентов возникали эритема и отек на месте обработки, гораздо реже – струпья и эрозии. Исследования показали, что в очагах поражения могут развиваться легкие пигментные изменения, чаще всего гиперпигментация или выпадение волос [16,17,27-29,31-43].

Было проведено несколько исследований, в которых оценивали эффективность флуоресцентной диагностики ГМ.

Картина флуоресценции очагов ГМ была описана А. Orestein и соавт. как слабая и диффузная в пятнах, интенсивная с четко определенными границами в бляшках и опухолях [34]. Авторы сообщили, что при облучении во время сеанса ФДТ интенсивность флуоресценции снижалась быстрее в пятнах и бляшках, чем в опухолях.

В исследованиях Svanberg К. и соавт. флуоресцентная контрастность очагов ГМ после экспозиции 20% мази с 5-АЛК составила 5,0 [31].

## Заключение

К основным преимуществам ФДТ пациентов с ГМ относятся отсутствие системной токсичности, неинвазивность, избирательность действия, отсутствие канцерогенного потенциала, возможность проведения нескольких курсов лечения и хорошие косметические результаты. ФДТ показывает высокую эффективность у пациентов с изолированными или ограниченными пятнами и бляшками. Метод ФДТ можно рассматривать как терапию выбора у пациентов с очагами на лице, когда одним из основных требований является хороший косметический результат, а лучевая терапия, азотный иприт или кармустины могут оставить постоянные и видимые шрамы. Бляшки, расположенные в подмышечных

или паховых складках кожи, недоступные для фототерапии, также можно лечить методом ФДТ [6].

Исследования показывают, что для лечения больных ГМ обычно требуется несколько курсов ФДТ, хотя точная частота курсов остается неопределенной. Большинство авторов проводили курсы каждые 2–4 нед с частотой, позволяющей устранить корки до следующего курса. Общее количество курсов зависит от клинического ответа и значительно варьирует в исследованиях разных авторов (диапазон от 2 до 11 курсов) [16,17,27–29,31–43]. По данным М. Fernández-Guarino и соавт. в случае отсутствия ответа на ФДТ проведение 6 курсов можно считать достаточными, прежде чем прерывать лечение и рассматривать другие варианты терапии [6].

В некоторых случаях сообщалось о неэффективности лечения пациентов с большими бляшками, в связи с чем авторы не рекомендуют ФДТ для поражений диаметром более 7,5 см [6]. Другие клинические исследования показывают, что эффективность ФДТ не зависит от размера поражения, но может быть связана с количеством поражений, толщиной рогового слоя, степенью инфильтрации опухолевыми клетками и глубиной инвазии [17].

Несмотря на небольшое количество исследований и отсутствие четких рекомендаций по режимам проведения ФДТ у пациентов с ГМ, ФДТ является эффективным и перспективным методом лечения для этих пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Larocca C., Kupper T., Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2019. – Vol. 33(1). – P.103–120. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
2. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides // *Cancer Control.* – 2007. – Vol. 14(2). – P.102–111.
3. Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149(11). – P.1295–1299.
4. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management // *Am J Hematol.* – 2019. – Vol. 94(9). – P.1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* – 2005. – Vol. 105(10). – P. 3768–3785.
6. Fernández-Guarino M., Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides // *Actas Dermosifiliogr.* – 2013. – Vol. 104(5). – P. 393–399. doi:10.1016/j.adengl.2012.11.017
7. Glusac E.J. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* – 2003. – Vol. 25. – P. 264–269.
8. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M. et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update // *Curr Oncol Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 376–386.
9. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome // *Eur J Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – P. 1014–1030.
10. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 1713–1722. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-05574+9>
11. Olsen E., Whittaker S., Kim Y., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphoma, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2598–2607. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>
12. Sausville E.A., Eddy J.L., Makuch R.W. Histopathologic diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 109. – P. 372–382.

## REFERENCES

1. Larocca C., Kupper T., Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, Vol. 33(1), pp.103–120. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.001
2. Keehn C.A., Belongie I.P., Shistik G. et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*, 2007, Vol. 14(2), pp.102–111.
3. Korgavkar K., Xiong M., Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*, 2013, Vol. 149(11), pp.1295–1299.
4. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Wilcox Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am J Hematol*, 2019, Vol. 94(9), pp.1027–1041. doi: 10.1002/ajh.25577
5. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, Vol. 105(10), pp. 3768–3785.
6. Fernández-Guarino M., Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr*, 2013, Vol. 104(5), pp. 393–399. doi:10.1016/j.adengl.2012.11.017
7. Glusac E.J. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*, 2003, Vol. 25, pp. 264–269.
8. Kim E.J., Lin J., Junkins-Hopkins J.M. et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: an update. *Curr Oncol Rep*, 2006, Vol. 8, pp. 376–386.
9. Trautinger F., Knobler R., Willemze R. et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006, Vol. 42, pp. 1014–1030.
10. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous task force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007, Vol. 110, pp. 1713–1722. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-03-05574+9>
11. Olsen E., Whittaker S., Kim Y., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphoma, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011, Vol. 29, pp. 2598–2607. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>
12. Sausville E.A., Eddy J.L., Makuch R.W. Histopathologic diagnosis of mycosis fungoides and Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups // *Ann Intern Med*, 1998, Vol. 109, pp. 372–382.



13. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2008. – Vol. 6. – P.436-442.
14. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol. 70(2). – P. 223–240. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033
15. Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V., Soraru M., Alaibac M., Ferrazzi E. et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – P. 569-575.
16. Kaufmann F., Kettelhack N., Hilty N., Kempf W. Unilesional plantar mycosis fungoides treated with topical photodynamic therapy - case report and review of the literature // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2017. – Vol. 31(10). – P. 1633-1637. doi: 10.1111/jdv.14160.
17. Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S., Baek J.W., Jeon Y.S., Suh K.S. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides // *Acta Derm Venereol*. – 2012. – Vol. 92(3). – P. 264-268. doi: 10.2340/00015555-1261
18. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y., Groves R., Morken T., Goulden V. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial // *Arch Dermatol*. – 2004. – Vol. 140. – P. 17-23.
19. Fritsch C., Homey B., Stahl W., Lehmann P., Ruzicka T., Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester // *Photochem Photobiol*. – 1998. – Vol. 68. – P. 218-221.
20. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study // *J Dermatolog Treat*. – 2003. – Vol. 14. – P. 99-106.
21. Boehncke W.H., Koeing K., Ruck A., Kauffman R., Sterry W. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma // *Acta Derm Venereol*. – 1994. – Vol. 74. – P. 201-205.
22. Lam M., Lee Y., Deng M., Hsia A.H., Morrissey K.A., Yan C., Azzizudin K., Oleinick N.L., McCormick T.S., Cooper K.D., Baron E.D. Photodynamic therapy with the silicon phthalocyanine pc 4 induces apoptosis in mycosis fungoides and sezary syndrome // *Adv Hematol*. – 2010. – Vol. 896161. doi: 10.1155/2010/896161
23. Rittenhouse-Diakun K., Van Leengoed H., Morgan J., Hryhorenko E., Paszkiewicz G., Whitaker J.E. et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA) // *Photochem Photobiol*. – 1995. – Vol. 61. – P. 523-528.
24. Leibovici L., Shoenfeld N., Yehoshua H.A. et al. Activity of porphobilinogen deaminase in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic cancer // *Cancer*. – 1988. – Vol. 62. – P. 2297-2300.
25. Lopez R.V., Lange N., Guy R., Bentley M.V. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters // *Adv Drug Del Rev*. – 2004. – Vol. 56. – P. 77-94.
26. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial // *J Am Acad Dermatol*. – 2003. – Vol. 17. – P. 45-56.
27. Ammann R., Hunziker T.H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid // *J Am Acad Dermatol*. – 1995. – Vol. 33. – P. 541.
28. Díez-Recio E., Zambrano B., Alonso M.L., De Eusebio E., Martín M., Cuevas J., Jaén P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature // *Int J Dermatol*. – 2008. – Vol. 47. – P. 410-413. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03177.x>.
13. Horwitz S.M., Olsen E.A., Duvic M., Porcu P., Kim Y.H. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*, 2008, Vol. 6, pp.436-442.
14. Jawed S.I., Myskowski P.L., Horwitz S., Moskowitz A., Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*, 2014, Vol. 70(2), pp. 223 - 240. doi: 10.1016/j.jaad.2013.08.033
15. Chiarion-Sileni V., Bononi A., Fornasa C.V., Soraru M., Alaibac M., Ferrazzi E. et al. Phase II trial of interferon-alpha-2a plus psolaren with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2002, Vol. 95, pp. 569-575.
16. Kaufmann F., Kettelhack N., Hilty N., Kempf W. Unilesional plantar mycosis fungoides treated with topical photodynamic therapy - case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, Vol. 31(10), pp. 1633-1637. doi: 10.1111/jdv.14160.
17. Kim S.T., Kang D.Y., Kang J.S., Baek J.W., Jeon Y.S., Suh K.S. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*, 2012, Vol. 92(3), pp. 264-268. doi: 10.2340/00015555-1261
18. Rhodes L.E., de Rie M., Enstrom Y., Groves R., Morken T., Goulden V. et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*, 2004, Vol. 140, pp. 17-23.
19. Fritsch C., Homey B., Stahl W., Lehmann P., Ruzicka T., Sies H. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol*, 1998, Vol. 68, pp. 218-221.
20. Freeman M., Vinciullo C., Francis D., Spelman L., Nguyen R., Fergin P. et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat*, 2003, Vol. 14, pp. 99-106.
21. Boehncke W.H., Koeing K., Ruck A., Kauffman R., Sterry W. Sterry In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol*, 1994, Vol. 74, pp. 201-205.
22. Lam M., Lee Y., Deng M., Hsia A.H., Morrissey K.A., Yan C., Azzizudin K., Oleinick N.L., McCormick T.S., Cooper K.D., Baron E.D. Baron Photodynamic therapy with the silicon phthalocyanine pc 4 induces apoptosis in mycosis fungoides and sezary syndrome. *Adv Hematol*, 2010, Vol. 896161. doi: 10.1155/2010/896161
23. Rittenhouse-Diakun K., Van Leengoed H., Morgan J., Hryhorenko E., Paszkiewicz G., Whitaker J.E. et al. The role of transferrin receptor (CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol*, 1995, Vol. 61, pp. 523-528.
24. Leibovici L., Shoenfeld N., Yehoshua H.A. et al. Activity of porphobilinogen deaminase in peripheral blood mononuclear cells of patients with metastatic cancer. *Cancer*, 1988, Vol. 62, pp. 2297-2300.
25. Lopez R.V., Lange N., Guy R., Bentley M.V. Photodynamic therapy of skin cancer: controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Del Rev*, 2004, Vol. 56, pp. 77-94.
26. Pariser D.M., Lowe N.J., Stewart D.M. et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*, 2003, Vol. 17, pp. 45-56.
27. Ammann R., Hunziker T.H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol*, 1995, Vol. 33, pp. 541.
28. Díez-Recio E., Zambrano B., Alonso M.L., De Eusebio E., Martín M., Cuevas J., Jaén P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2008, Vol. 47, pp. 410-413. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03177.x>.

29. Edstrom D.W., Portwit A., Ros A.M. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response // *Acta Derm Venereol.* – 2001. – Vol. 81. – P. 184-188.
30. Eich D., Eich H.T., Otte T.H., Ghilescu H.G., Stadler R. Photodynamische Therapie künftiger T-Zell-Lymphome in besonderer Lokalisation // *Hautarzt.* – 1999. – Vol. 50. – P. 109-114.
31. Svanberg K., Andersson T., Killander D., Wang I., Stenram U., Anderson-Engels S., Berg R., Johansson J., Svanberg S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation // *Br J Dermatol.* – 1994. – Vol. 130. – P. 743-751.
32. Wolf P., Fink-Puches R., Cerroni L., Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after photosensitization with 5-aminolevulinic acid // *J Am Acad Dermatol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 678-680.
33. Wang I., Bauer B., Anderson-Engels S. Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periorcular skin // *Acta Ophthalmol Scand.* – 1999. – Vol. 77. – P. 182-188.
34. Orestein A., Haik J., Tamir J. et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application // *Dermatol Surg.* – 2000. – Vol. 26. – P. 765-769.
35. Markham T., Sheehan K., Collins P. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides // *Br J Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 1262.
36. Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A. Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma // *Clin Exp Dermatol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 516-518.
37. Coors E.A., Von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 50. – P. 363-367. <http://dx.doi.org/10.1016/S0190>
38. Zane C., Venturini M., Sala R., Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma // *Photodermatol Photoinmunol Photomed.* – 2006. – Vol. 22. – P. 254-258.
39. Fernández-Guarino M., Harto A., Pérez-García B., Montull C., Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients // *Actas dermosifilogr.* – 2010. – Vol. 9. – P. 785-791.
40. Quéreux G., Brocard A., Saint-Jean M., Peuvrel L., Knol A., Allix R., Khammari A., Renaut J., Dréno B. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature // *J Am Acad Dermatol.* – 2013. – Vol. 69(6). – P. 890-897. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.047.
41. Pileri A., Sgubbi P., Agostinelli C., Salvatore D.I., Vaccari S., Patrizi A. Photodynamic therapy: an option in mycosis fungoides // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2017. – Vol. 20. – P. 107-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.004>
42. Hegyi J., Frey T., Arenberger P. Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2008. – Vol. 17(2). – P. 75-78.
43. Jang M.S., Jang J.Y., Park J.B., Kang D.Y., Lee J.W., Lee T.G., Hwangbo H., Suh K.S. Erratum: Folliculotropic Mycosis Fungoides in 20 Korean Cases: Clinical and Histopathologic Features and Response to Ultraviolet A-1 and/or Photodynamic Therapy // *Ann Dermatol.* – 2018. – Vol. 30(4). – P. 510. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.510.
29. Edstrom D.W., Portwit A., Ros A.M. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol*, 2001, Vol. 81, pp. 184-188.
30. Eich D., Eich H.T., Otte T.H., Ghilescu H.G., Stadler R. Stadler Photodynamische Therapie künftiger T-Zell-Lymphome in besonderer Lokalisation. *Hautarzt*, 1999, Vol. 50, pp. 109-114.
31. Svanberg K., Andersson T., Killander D., Wang I., Stenram U., Anderson-Engels S., Berg R., Johansson J., Svanberg S. Svanberg Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol*, 1994, Vol. 130, pp. 743-751.
32. Wolf P., Fink-Puches R., Cerroni L., Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol*, 1994, Vol. 31, pp. 678-680.
33. Wang I., Bauer B., Anderson-Engels S. Anderson-Engels Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periorcular skin. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999, Vol. 77, pp. 182-188.
34. Orestein A., Haik J., Tamir J. et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg*, 2000, Vol. 26, pp. 765-769.
35. Markham T., Sheehan K., Collins P. Collins Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for tumor-stage mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2001, Vol. 144, pp. 1262.
36. Leman J.A., Dick D.C., Morton C.A. Morton Topical 5-ALA photodynamic therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*, 2002, Vol. 27, pp. 516-518.
37. Coors E.A., Von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2004, Vol. 50, pp. 363-367. <http://dx.doi.org/10.1016/S0190>
38. Zane C., Venturini M., Sala R., Calzavara-Pinton P. Calzavara-Pinton Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoinmunol Photomed*, 2006, Vol. 22, pp. 254-258.
39. Fernández-Guarino M., Harto A., Pérez-García B., Montull C., Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results in 12 patients. *Actas dermosifilogr*, 2010, Vol. 9, pp. 785-791.
40. Quéreux G., Brocard A., Saint-Jean M., Peuvrel L., Knol A., Allix R., Khammari A., Renaut J., Dréno B. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013, Vol. 69(6), pp. 890-897. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.047.
41. Pileri A., Sgubbi P., Agostinelli C., Salvatore D.I., Vaccari S., Patrizi A. Photodynamic therapy: an option in mycosis fungoides. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2017, Vol. 20, pp. 107-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.004>
42. Hegyi J., Frey T., Arenberger P. Arenberger Unilesional mycosis fungoides treated with photodynamic therapy. A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2008, Vol. 17(2), pp. 75-78.
43. Jang M.S., Jang J.Y., Park J.B., Kang D.Y., Lee J.W., Lee T.G., Hwangbo H., Suh K.S. Erratum: Folliculotropic Mycosis Fungoides in 20 Korean Cases: Clinical and Histopathologic Features and Response to Ultraviolet A-1 and/or Photodynamic Therapy. *Ann Dermatol*, 2018, Vol. 30(4), pp. 510. doi: 10.5021/ad.2018.30.4.510.