

Первичные кожные лимфомы

Первичные лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) Т/НК- и В-клеточной природы, которые на момент постановки диагноза локализуются только в коже. Они занимают второе место по частоте среди экстранодальных неходжкинских лимфом и представляют собой отдельный клинический и гистопатологический подтип опухоли, часто отличающийся от соответствующих им нодальных аналогов не только по характеру течения и прогнозу, но и по наличию специфических хромосомных aberrаций и экспрессии онкогенов.

Классификация

В 1997 году Европейской Организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) была предложена первая классификация ЛК, которая содержала наиболее полную клиническую, морфоиммунологическую и молекулярно-биологическую информацию, касающуюся первичных ЛК и нескольких ЛПЗ, часто начинающихся с поражения кожи. Впоследствии она была интегрирована в ВОЗ-классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. При последнем пересмотре данной классификации (2016 г.) в нее вошли все основные варианты первичных ЛК, несколько новых нозологических форм были включены с пометкой «временные» и требующие дальнейшей доработки (табл. 1)

Таблица 1

Наиболее часто встречающиеся ЛК, вошедшие в последний вариант ВОЗ-классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (2016 г.).

Т- и НК-клеточные ЛК
Вакциноформное гидроа-подобное ЛПЗ
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Грибовидный микоз
Варианты грибовидного микоза
Фолликулотропный грибовидный микоз
Синдром гранулематозной вялой кожи
Педжетоидный ретикулез
Синдром Сезари
Первичные кожные CD30+ ЛПЗ
Лимфоматоидный папулез
Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома
Первичная кожная gamma-delta Т-клеточная лимфома
Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома*
Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома*
EBV+ слизисто-кожная язва*
Первичное кожное CD4+ Т-клеточное ЛПЗ из клеток малых/средних размеров*

В-клеточные лимфомы кожи
Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра
Первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей
Другие лимфомы с частым первичным вовлечением кожи
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT лимфома)
Интраваккулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Экстранодальная НК/Т клеточная лимфома, назальный тип
* варианты, временно выделенные в классификации, однако до сих пор не имеющие достаточно оснований для однозначного признания в качестве нозологической формы

Грибовидный микоз

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная ЛК, характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Термин «ГМ» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения болезни «Алибера-Базена», характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением. Если заболевание проявляется только наличием узлов (опухолей) без предшествующих или сопутствующих им пятен и бляшек, диагноз ГМ маловероятен. ГМ обычно течет благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. На поздних стадиях могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы.

ГМ является наиболее распространенной формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжскинских лимфом, 50% первичных ЛК и 65% Т-клеточных ЛК. Заболеваемость ГМ в мире равна 0,6-0,7 случаев на 100 000 человек, с тенденцией к регулярному повышению в последние десятилетия. Более 75% ГМ диагностируется у лиц старше 50 лет, средний возраст дебюта заболевания составляет 55-60 лет. ГМ может также поражать детей и подростков (1% случаев). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1, с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1).

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Диагноз ГМ устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора.

Клиническими симптомами, характерными для ранних стадий ГМ, являются:

- высыпания варибельной формы, размеров и цвета;
- феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний;
- пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиоэктазии, атрофия кожи);
- множественность высыпаний, несколько зон вовлечения;
- характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению;
- кожный зуд, часто сопровождающий высыпания.

Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение. Основными диагностическими критериями ГМ являются:

- наличие в инфильтрате плеоморфных («церебриформных») лимфоидных клеток малых и средних размеров;
- наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном ряду эпидермиса (3 и более);
- наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком (haloed lymphocytes);
- повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза («диспропорциональный эпидермотропизм»);
- размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- внутриэпидермальные скопления лимфоцитов (микроабсцессы Потрие);
- фиброз и/или отек сосочковой части дермы.

Для повышения достоверности гистологического исследования необходимо отменять лечение любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессорами за 2 недели до проведения биопсии. В неясных случаях рекомендуется проведение нескольких биопсий из разных очагов и повторных биопсий через 2-4 недели (без назначения наружной терапии).

При выполнении иммуногистохимического исследования рекомендовано включать в панель следующие антитела: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD20, CD30, CD56, TIA1, гранзим В, β F1, TCR- γ , CD45RO. ГМ характеризуется инфильтратом из α/β Т-хелперов, которые имеют следующий иммунофенотип: β F1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+. Реже встречаются Т-цитотоксический (β F1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+) и γ/δ (β F1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+) фенотипы. В этих случаях требуется клинико-морфологическая корреляция для исключения CD8+ агрессивной эпидермотропной Т-клеточной лимфомы и γ/δ Т-клеточной лимфомы. В поздних стадиях ГМ может наблюдаться полная или частичная потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3 и CD5, появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA-1, гранзима В и перфорина, а также aberrantный CD4+/CD8+ или CD4-/CD8- фенотип. Отсутствие экспрессии пан-Т-клеточного антигена CD7 на опухолевых клетках не является информативным, так как может обнаруживаться и при воспалительных дерматозах.

ПЦР-исследование для определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора (ТКР) является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий ГМ, но в пятнистой стадии – лишь в 50-60%.

2. Стадирование и план обследования

Стадирование ГМ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака для ГМ и синдрома Сезари (CC) (ISCL-EORTC staging system for MF/SS) (табл. 2).

План обследования варьирует в зависимости от стадии ГМ.

- При IA и IB стадиях достаточно проведения физикального осмотра с картированием кожи, рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов (л/у).
- Пациенты с II, III и IV стадиями должны быть обследованы в соответствии со стандартами обследования больных нодальными лимфомами. Кроме того, при наличии пятен/бляшек необходимо определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи.

Таблица 2

Стадирование ГМ/СС согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа	
T₁	Ограниченные пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова
	T _{1a} – только пятна
	T _{1b} – бляшки ± пятна
T₂	Пятна, папулы, и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова
	T _{2a} – только пятна
	T _{2b} – бляшки ± пятна
T₃	Один или более узлов (≥1 см в диаметре)
T₄	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела
Лимфатические узлы	
N₀	Нет увеличения периферических л/у, их биопсия не требуется
N₁	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI LN ₀₋₂
	N _{1a} – клон-негативны
	N _{1b} – клон-позитивны
N₂	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN ₃
	N _{2a} – клон-негативны
	N _{2b} – клон-позитивны
N₃	Периферические л/у увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI LN ₄ , клон-позитивны или негативны
N_x	Периферические л/у увеличены, нет гистологического подтверждения
Внутренние органы	
M₀	Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением) Кровь B₀ Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови B _{0a} – клон-негативны B _{0b} – клон-позитивны B₁ Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови B _{1a} – клон-негативны B _{1b} – клон-позитивны B₂ Значительное вовлечение крови: ≥1000/мкл клеток Сезари с позитивным клоном				
Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Лечение

Тактика лечения

При назначении терапии ГМ рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии;
- по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа;
- при необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии;
- комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапия более эффективна, чем любая монотерапия;
- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента;
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

Наиболее важным фактором при планировании лечения и определении прогноза является установление стадии заболевания. Согласно пересмотренной для ГМ/СС TNM классификации, 4

клинические стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA₁, IVA₂, IVB). В большинстве случаев у пациентов, у которых диагностированы ранние стадии, генерализация процесса не происходит. Средняя выживаемость для этой группы равна 12 годам. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением л/у и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость составляет 5 лет. Прогноз у пациентов с узлами (T3) хуже, чем у пациентов с эритродермией (T4). Внутренние органы при ГМ вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом не превышает 2,5 лет.

Пациенты со стадиями IB/IIA, имеющие фолликулярную форму ГМ, а также пациенты с очень толстыми бляшками имеют более плохой прогноз из-за сниженной чувствительности к наружным видам терапии, что необходимо учитывать при назначении лечения. В поздних стадиях наличие множественных узлов, крупноклеточной трансформации и снижения количества CD8+ Т-клеток в дермальном инфильтрате и/или крови также ассоциировано со снижением выживаемости.

Терапия ранних стадий (IA-IIA) ГМ

Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.

У пациентов с IA, IB и IIA стадиями используются следующие виды наружной терапии (НТ):

1. Топические кортикостероиды (класс I, бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения.
2. Узкополосное ультрафиолетовое облучение (УФО) спектра В. Облучение проводится 2-3 раза в неделю, первая экспозиция должна быть не более 70% от ранее определенной минимальной эритемной дозы. Последующие экспозиции проводятся следующим образом: при отсутствии эритемы – время экспозиции увеличивается на 40%, при слабой эритеме – на 20%, при выраженной эритеме – остается тем же. Рекомендовано для пятен и тонких бляшек. Непосредственные побочные эффекты – эритема, зуд, ощущение жжения.
3. ПУВА-терапия (псорален + УФО спектра А). За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг/кг, начальная доза облучения зависит от типа кожи (0,25-1,0 Дж/см²), затем с каждым сеансом доза повышается на 0,25-0,5 Дж/см² или более в зависимости от выраженности эритемы. Лечение проводится 3-4 раза в неделю до разрешения высыпаний (30-35 сеансов). Общая доза варьирует от 50 до 80 Дж/см², что бывает достаточным для достижения клинической ремиссии. Применяется при распространенных и более инфильтрированных элементах, фолликулярной форме ГМ. Побочные эффекты включают эритему, тошноту, зуд, фотодерматит и фотокарциногенез.
4. Локальная лучевая терапия используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10-20 Гр на курс)
5. Тотальное облучение кожи (ТОК) обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии больным с T₂ и T₃ стадиями с отсутствием эффекта от топической терапии. ТОК проводится с использованием

нескольких (чаще всего шести) электронных полей (переднее, заднее, правое и левое передние косые поля, правые и левые задние косые поля). Во время лечения экранируются глаза и ногти. РОД – 1-1,2-1,5 Гр, СОД – 30-40 Гр. Необходимо помнить о лучевых повреждениях – эритема кожи, частичная или полная алопеция, дистрофия ногтей, выраженная сухость кожи. У большинства больных эти проявления обратимы (<2 лет). ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК.

При отсутствии или недостаточном эффекте всего вышеперечисленного в качестве **второй линии** при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1. Интерферон-α (IFN-α) также может использоваться как препарат первой линии для IIB, III стадии ГМ и СС и эффективен в умеренно высоких дозах: 3-10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю. Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией.
2. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC): вориностат назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
3. Метотрексат назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN-α.
4. Brentuximab vedotin: назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.

Терапия поздних стадий (IIB-IVB) ГМ

Для лечения поздних стадий применяются:

1. Ингибиторы HDAC: вориностат назначается перорально по 400 мг ежедневно. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности.
2. Brentuximab vedotin: назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.
3. Электронно-лучевая терапия является крайне эффективным методом лечения ГМ/СС и может применяться как при ранних, так и при поздних стадиях как терапия первой линии и при рецидивах/прогрессировании заболевания
4. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.
5. В качестве системной химиотерапии может применяться монотерапия циклофосфамидом или гемцитабином или режимы, применяемые для лечения нодальных лимфом: CHOP, EPOCH, CMED/ABV, пентостатин, флударабин + IFN-α.

Рецидивы и последующее наблюдение

При рецидиве или прогрессировании ГМ необходимо выполнять повторную биопсию кожи для исключения крупноклеточной трансформации, при необходимости – повторную процедуру стадирования. Тактика лечения рецидивов также базируется на определении стадии заболевания, учитывается развитие резистентности к предыдущим видам терапии.

Больные ГМ должны проходить регулярные обследования:

- больные с ранними стадиями – ежегодно (физикальный осмотр с картированием кожи, рентгенография органов грудной клетки и УЗИ периферических л/у);
- больные с поздними стадиями – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических л/у, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза).

Определение эффективности лечения

Ответ на лечение определяется в соответствии с критериями, предложенными ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC).

1) Кожные покровы

Полная ремиссия (ПР): 100% исчезновение очагов кожного поражения.

Частичная ремиссия (ЧР): 50%-99% разрешения очагов кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Стабилизация заболевания: от <25% увеличения до <50% разрешения очагов кожного поражения от исходного уровня, отсутствие появления новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями.

Прогрессирование заболевания: $\geq 25\%$ увеличения очагов кожного поражения от исходного уровня; или появление новых узлов (T_3) у пациентов с T_1 , T_2 или T_4 стадиями; или отсутствие ответа – увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% от исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

2) Лимфатические узлы

ПР: все л/у $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также - л/у N_3 и $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре и >1 см в наименьшем диаметре должны быть ≤ 1 см в наименьшем диаметре или гистологически негативны

ЧР: суммарное снижение $\geq 50\%$ СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимального поперечного размера каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для полной, частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных размеров, или новый л/у $> 1,5$ см в диаметре по длинной оси или > 1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $> 50\%$ от максимального эффекта у пациентов в ЧР

Рецидив: появление новых гистологически доказанных N_3 л/у $> 1,5$ см в наибольшем диаметре

3) Висцеральные органы

ПР: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии (биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы).

ЧР: $\leq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органов при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $> 50\%$ увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $> 50\%$ от максимального эффекта у пациентов в частичной ремиссии

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР

4) Периферическая кровь

ПР: B_0

ЧР: у больных со стадией заболевания B_2 - снижение количественных параметров поражения крови $> 50\%$ от исходного уровня

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $B_0 \rightarrow B_2$; или повышение $> 50\%$ от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/ μL)

Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с ПР $\geq B_1$

Учитывая критерии ответа для кожи, л/у, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (табл. 3).

Таблица 3

Схема определения общего ответа на лечение

	Определение	Кожа	Л/у	Кровь	Внутренние органы
ПР	Полное исчезновение всех клинических симптомов болезни	ПР	Все категории в ПР/интактны		
ЧР	Регресс измеряемых показателей	ПР	Все категории не в ПР/интактны и нет ПБ		
		ЧР			

			Для всех категорий нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, по крайней мере одна из них должна быть в ПР или ЧР
СБ	Не достигнута ПР, ЧР или ПБ	ЧР СБ	Ни в одной категории нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧР ПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПБ
ПБ	Прогрессирование заболевания	ПБ	ПБ
Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив

Сокращения: ПР – полная ремиссия; ЧР – частичная ремиссия; СБ – стабилизация болезни; ПБ – прогрессирование болезни

Синдром Сезари

СС представляет собой Т-клеточную лимфому кожи, характеризующуюся эритродермией, генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих злокачественных Т-лимфоцитов (клеток Сезари).

СС составляет менее чем 5% от всех первичных кожных лимфом. Болеют преимущественно люди пожилого возраста с преобладанием пациентов мужского пола, средний возраст начала заболевания составляет 60-65 лет.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

ISCL и EORTC выработали следующие критерии диагностики СС:

- отсутствие предшествующего ГМ;
- генерализованная эритродермия (диффузная эритема, покрывающая не менее 80% поверхности тела с/без шелушения);
- наличие в крови доминантного клона Т-лимфоцитов (определяется при помощи ПЦР или Southern blot);
- наличие одного или более следующих признаков:
 - абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/ мм^3 ;

- повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8 ≥ 10 (определяется при помощи проточной цитометрии);
- повышено содержание CD4+ клеток периферической крови с aberrантным иммунофенотипом, включающем отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клеток).

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и л/у (в случае их увеличения $\geq 1,5$ см) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

2. Стадирование и план обследования

Стадирование СС проводится согласно пересмотренной TNM классификации, предложенной Международным обществом по лимфомам кожи и Европейской организацией по изучению и лечению рака (ISCL-EORTC staging system) (табл. 2, раздел «Грибовидный микоз»). Так как для пациентов с СС характерны эритродермия (T₄) и B₂–вовлечение крови, они расцениваются как имеющие IVA или IVB стадию заболевания.

Пациентам с СС показано обследование в соответствии с планом обследования для больных ГМ. Кроме того, необходимо выполнять следующие диагностические исследования:

- Определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи
- Определение абсолютного количества клеток Сезари в крови, проточная цитометрия (включая CD4+CD7- и CD4+CD26-), определение реаранжировки гена ТКР в крови

Лечение

1. Лечебная тактика

Различными исследованиями было показано, что факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются:

- возраст пациента;
- повышение уровня ЛДГ крови;
- поражение л/у;
- степень тяжести вовлечения крови.

Выбор вида терапии при СС должен базироваться на определении степени тяжести заболевания (учитываются степень инфильтрации кожи, наличие/отсутствие кожных узлов, выраженность

лимфаденопатии, степень интенсивности вовлечения крови, уровень ЛДГ и лейкоцитов в периферической крови), скорости его прогрессирования и влияния на качество жизни пациента. При назначении терапии рекомендовано соблюдать те же принципы, которые лежат в основе лечения ГМ:

- подходы к лечению определяются массой опухоли и скоростью прогрессии;
- по возможности необходимо избегать подавления иммунного ответа;
- при необходимости системного лечения предпочтительно назначение иммуномодулирующей терапии, а не химиотерапии;
- комбинированная или мультимодальная (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапия более эффективна, чем любая монотерапия;
- своевременная диагностика и лечение инфекционных осложнений (иногда даже при отсутствии клинических признаков инфекционного процесса на коже) приводит к улучшению состояния пациента;
- большое значение имеет лечение зуда, значительно снижающего качество жизни.

2. Терапия первой линии.

Наиболее эффективным методом первой линии терапии в настоящее время у пациентов с СС является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ). Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т-лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением л/у и висцеральных органов (стадии IVA и IVB). Сеансы проводят один раз в день в течение 2-х дней с 4-х недельным перерывом. Преимуществами метода ЭКФ являются его хорошая переносимость больными и отсутствие выраженных побочных явлений. Для устранения отрицательного воздействия на организм фотоокисленных продуктов в период проведения фотофереза рекомендуется назначение антиоксидантов (токоферола, бета-каротина, селена).

Интерферон-α (IFN-α) также может использоваться как препарат первой линии для СС, он эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ: 9-18 млн МЕ ежедневно в течение 3-х месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначают 3-6 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю.

Терапия низкими дозами метотрексата (<100 мг/нед.) может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проведения других видов лечения.

Виды комбинированной терапии, рекомендованные для лечения СС, приведены в таблице 4.

Таблица 4

Виды комбинированной терапии, используемые при лечении СС (терапия первой линии)

1) Комбинация	
системной терапии	наружной терапии

IFN- α	ПУВА
Метотрексат	Кортикостероидные кремы
ЭКФ	ТОК
IFN- α	ТОК
2) Комбинация	
системной терапии	системной терапии
ЭКФ	IFN- α
ЭКФ	Метотрексат
IFN- α	Метотрексат

ПУВА – псорален + ультрафиолетовое облучение спектра А

ЭКФ – экстракорпоральный фотоферез

ТОК – тотальное облучение кожи

3. Терапия второй линии.

Вторая линия терапии применяется при отсутствии ответа на лечение, рефрактерном течении заболевания или его прогрессировании, несмотря на проведенное лечение первой линии. Выбор лечения зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих методов.

В терапии второй линии при лечении СС используются следующие препараты:

1. Хлорамбуцил в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2-12 мг/день + преднизолон 20 мг/день.
2. Ингибиторы HDAC: вориносат назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
3. Брентуксимаб ведотин: назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.
4. Гемцитабин: 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6 курсов).
5. Деоксикоформицин (пентостатин): 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28 дней.
6. Сочетание флударабина (25 мг/м² каждые 3-4 недели) и циклофосфамида (250 мг/м²/день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3-6 месяцев.
7. АллоТГСК может рассматриваться как потенциально возможный вид лечения у пациентов с СС с агрессивным течением и отсутствием эффекта от стандартных режимов терапии.

4. Поддерживающая терапия

Наружные глюкокортикостероиды используются в виде поддерживающей терапии у пациентов с СС. При длительном применении их отмена обычно ассоциирована с рецидивом заболевания. Побочные эффекты включают атрофию кожи (при длительном наружном применении) и подавление функции надпочечников и/или остеопороз (при распространенной аппликации).

К дополнительным видам терапии относится фототерапия: ПУВА-терапия и узкополновое УФО спектра В (311 нм) (см. главу «Грибовидный микоз»).

Применение лейкафереза улучшает результаты стандартных видов терапии, уменьшает зуд и количество клеток Сезари в крови.

ТОК в дозе 20-40 Гр рекомендовано комбинировать с другими видами системной терапии или применять как монотерапию с паллиативными целями.

Большое значение в ведении пациентов с СС имеет терапия, направленная на снижение интенсивности зуда и различных нейропатий (ощущений жжения, боли, стягивания кожи, парестезий). Для уменьшения этих ощущений используются увлажняющие кремы и антигистаминные препараты. Известно, что кожа больных СС избыточно колонизирована *S.aureus*, поэтому антибиотикотерапия приводит не только к снижению зуда, но и к улучшению течения заболевания. При выраженном зуде рекомендовано назначение габапентина – препарата, используемого для лечения нейропатических болей. Начинают с дозы 900 мг/день в 3 приема и постепенно увеличивают дозу до 3600 мг/день. Побочный седативный эффект позволяет пациентам нормализовать ночной сон. Для усиления снотворного эффекта в ночное время к терапии можно добавить 7,5-15 мг миртазапина на ночь.

5. Определение эффективности лечения

При СС используются критерии ответа на лечение, предложенные ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) (см. главу «Грибовидный микоз»).

CD30+ лимфоопролиферативные заболевания кожи: лимфоматоидный папулез, первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома

Группа первичных кожных CD30+ ЛПЗ включает лимфоматоидный папулез и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи.

Лимфоматоидный папулез (ЛП) – хроническое, рецидивирующее ЛПЗ кожи, которое характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов с гистологическими признаками злокачественной лимфомы.

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (АКЛК) – Т-клеточная опухоль, характеризующаяся быстро растущими узлами и клональной пролиферацией в коже крупных анапластических лимфоидных клеток, экспрессирующих CD30 антиген.

Группа первичных кожных CD30+ ЛПЗ является второй по частоте регистрации после ГМ и составляет 25% всех первичных лимфом кожи. Заболеваемость Лип и АКЛК в мире составляет 0,1-0,2 случая на 100 000 населения. Лип и АКЛК могут возникать во всех возрастных категориях, средний возраст дебюта заболевания для Лип 35-45 лет, для АКЛК 50-60 лет. Соотношение заболевших Лип мужчин и женщин составляет 1,5:1, АКЛК – 2-3:1.

Клиническая картина

Лип характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов. Количество высыпаний может варьировать от единичных до нескольких десятков (иногда сотен), характерен эволюционный полиморфизм элементов. Наиболее частая локализация – кожа туловища и проксимальных отделов конечностей. Описаны случаи появления высыпаний на ладонях и подошвах, лице, волосистой части головы и в области промежности.

Клиническая картина обычно представлена быстрорастущими бессимптомными папулами красного или синюшно-красного цвета до 2 см в диаметре, которые существуют от трех недель до нескольких месяцев, затем разрешаются бесследно или изъязвляются, оставляя после себя гиперпигментные пятна или атрофические рубчики.

Клиническая картина АКЛК обычно представлена солитарными, сгруппированными или множественными узлами (в том числе подкожными), имеющими тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний – верхние и нижние конечности.

В большинстве случаев Лип характеризуется хроническим доброкачественным течением без влияния на продолжительность жизни, однако пациенты с Лип имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных ЛПЗ, включая ГМ, сочетание Лип и ГМ, кожную или нодальную анапластическую крупноклеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Эти Лип-ассоциированные лимфомы развиваются в 4-25% случаев у пациентов с Лип и могут предшествовать, возникать одновременно или после начала Лип, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза.

АКЛК также характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76% и 96%.

До настоящего времени остается открытым вопрос, могут ли при Лип поражаться л/у и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопролиферативного процесса в л/у и висцеральных органах рекомендовано расценивать, как ассоциированную с Лип вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ).

Диагностика

Диагноз CD30+ ЛПЗ устанавливается на основании комплексной оценки характерной клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи.

Для диагностики ЛиП используются следующие диагностические критерии:

1. Клинические критерии

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимают спонтанную регрессию каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний). В некоторых случаях папулезные элементы могут развиваться в быстро растущие некротические язвы диаметром 1-4 см, которые самостоятельно разрешаются с образованием рубца (ЛиП тип Е).
- В случае одновременного развития ЛиП и ГМ клиническая картина ЛиП будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ).

2. Гистологические критерии

Гистологические признаки ЛиП вариабельны и зависят от стадии развития элемента. В последнее время было выделено более 7 клиничко-морфологических вариантов ЛиП, из них в ВОЗ-классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани вошли только 6: тип А, тип В, тип С, тип Е, тип D и ЛиП с реаранжировкой бр25.3. Необходимо учитывать, что разные подтипы могут наблюдаться у одного и того же пациента одновременно в разных высыпаниях.

- ЛиП тип А (наиболее часто встречающийся): дермальный очаговый «клинообразный» инфильтрат, состоящий из отдельных или сгруппированных CD30+ опухолевых клеток с примесью многочисленных малых лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов.
- ЛиП тип В (подобный грибовидному микозу): эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30- лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ)
- ЛиП тип С (подобный АККЛ): сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна
- ЛиП тип D (подобный кожной агрессивной эпидермотропной CD8+ Т-клеточной лимфоме): эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ и CD30+ лимфоидных клеток малых и средних размеров (гистологическая картина напоминает первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ цитотоксическую Т-клеточную лимфому)

- Лип тип Е (ангиоцентрический/ангиодеструктивный): ангиоцентрический и ангиодеструктивный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ (реже CD4+) и CD30+ лимфоидных клеток малых, средних и крупных размеров.
- Лип с реаранжировкой 6p25.3 (реаранжировка локуса DUSP22-IRF4 на хромосоме 6p25.3): нодулярный интрадермальный инфильтрат с «педжетоидным» эпидермотропизмом; в периаднексальном и внутриэпидермальном компонентах инфильтрата доминируют плеоморфные CD30+ лимфоидные клетки малых и средних размеров, в дермальной части – крупные и средние атипичные клетки, большинство случаев с CD8+ фенотипом. Болеют преимущественно пациенты пожилого возраста (≈75 лет) с регионарным расположением элементов.

3. Иммуногистохимические критерии

- В большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже могут наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы.
- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5).
- Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях.

Для диагностики АКЛК используются следующие диагностические критерии:

1. Клинические критерии

- солитарные, сгруппированные, или множественные высыпания;
- отсутствие клинических признаков Лип, ГМ или других Т-клеточных лимфом кожи;
- отсутствие внекожных очагов поражения.

2. Гистологические критерии:

- плотный очаговый или диффузный инфильтрат, состоящий из крупных плеоморфных, анапластических клеток или клеток с иммунобластной морфологией;
- в инфильтрате могут обнаруживаться скопления малых реактивных лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов.

3. Иммуногистохимические критерии:

- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток;
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5);
- в отличие от нодальной формы, при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется ЕМА;

- в отличие от нодальной формы, экспрессия ALK-1 и транслокация t(2;5) обычно отсутствуют при АКЛК.

Стадирование и план обследования

Стадирование CD30+ ЛПЗ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака, которые были разработаны для лимфом кожи, отличных от ГМ/СС (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS) (табл. 5).

Таблица 5

Стадирование первичных лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, согласно рекомендациям ISLE-EORTC

Кожа

T₁ Одиночный элемент кожной сыпи

T_{1a} – кожный элемент <5 см в диаметре

T_{1b} – кожный элемент >5 см в диаметре

T₂ Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами

T_{2a} – все высыпания располагаются в зоне <15 см в диаметре

T_{2b} – все высыпания располагаются в зоне ≥15 см <30 см в диаметре

T_{2c} – все высыпания располагаются в зоне ≥30 см в диаметре

T₃ Генерализованное поражение кожи

T_{3a} – множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны

T_{3b} – множественные высыпания, занимающие ≥3 зоны

Лимфатические узлы

N₀ Нет увеличения л/у, их биопсия не требуется

N₁ Поражение 1 группы периферических л/у, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₂ Поражение 2 или более групп периферических л/у, или поражение любых периферических л/у, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₃ Поражение медиастинальных и/или абдоминальных л/у

Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с морфологическим подтверждением)

План обследования пациентов с CD30+ ЛПЗ включает:

1. Тщательный сбор анамнеза:
 - рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП);
 - предшествующие или сопутствующие ЛПЗ (болезнь Ходжкина, нодальная АККЛ, ГМ);
 - В-симптомы (повышение температуры тела >38°, проливные ночные поты, потеря веса более 10% за последние 6 месяцев).
2. Физикальный осмотр:
 - количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ);
 - определение увеличенных л/у и органов.
3. Лабораторные исследования:
 - клинический и биохимический анализы крови (включая ЛДГ).
4. Радиологическое обследование:

- ЛиП: рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза или компьютерная томография (для пациентов с отсутствием увеличенных л/у, гепатоспленомегалии и В-симптомов);
 - АКЛК: компьютерная томография с контрастированием (грудная клетка, брюшная полость, малый таз).
5. Биопсия кожи
 - гистологическое и иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, гранзим В, перфорин).
 6. Биопсия л/у (при увеличении >1,5 см в диаметре и/или плотной, неравномерной консистенции)
 7. Трепанобиопсия костного мозга
 - ЛиП: не выполняется;
 - АКЛК: выполняется у пациентов с множественными высыпаниями и поражением регионарных л/у.

Определение эффективности лечения

ISCL, EORTC и USCLC были предложены следующие критерии ответа на лечение при CD30+ ЛПЗ:

1. Кожа

А. ЛиП:

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

Частичная ремиссия (ЧР): 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний > 2 см в диаметре.

Стабилизация заболевания: от <50% увеличения до <50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний > 2 см в диаметре.

Утрата ответа: увеличение высыпаний на 50% от наименьшего до исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Прогрессирование заболевания: появление новых более крупных и персистирующих узелковых высыпаний > 2 см в диаметре или внекожное распространение заболевания.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.

В. АКЛК:

ПР: 100% разрешения высыпаний.

ЧР: 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых узлов.

Стабилизация заболевания: от <25% увеличения до <50% разрешения высыпаний от исходного уровня.

Прогрессирование заболевания: увеличение высыпаний более чем на 25% от исходного уровня, или увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.

2. Лимфатические узлы

ПР: все л/у <1,5 см в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того л/у, которые на момент постановки диагноза были менее 1,5 см и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.

ЧР: кумулятивное снижение $\geq 50\%$ СПР и отсутствие новых л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных размеров л/у, или новый л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального уменьшения у пациентов в ЧР.

Рецидив: появление новых гистологически доказанных л/у >1,5 см в наибольшем диаметре у пациентов с ПР.

3. Висцеральные органы

ПР: отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии, биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы.

ЧР: $\geq 50\%$ регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов.

Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР, ЧР и прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания: >50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от максимального уменьшения у пациентов с ЧР.

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР.

Лечение Лип

Лечебная тактика

Проведенные исследования эффективности разных видов лечения Лип показали, что на настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение заболевания или предотвратить возникновение Лип-ассоциированных вторичных лимфом, поэтому тактика воздержания от активных терапевтических воздействий является предпочтительной.

Учитывая благоприятный прогноз Лип и высокую частоту рецидивов практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Терапия, рецидивы и последующее наблюдение

Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяется ПУВА-терапия (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение малыми дозами метотрексата (5-30 мг/нед. с 1-4-недельными перерывами). Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое разрешение высыпаний у большинства пациентов, но ПР достигается редко, после прекращения лечения (или снижения дозы) быстро возникают рецидивы. Из-за склонности Лип к рецидивированию может потребоваться поддерживающая терапия для контроля течения заболевания. При этом необходимо учитывать, что длительное применение ПУВА-терапии может привести к повышенному риску возникновения рака кожи, а метотрексата – к развитию фиброза печени.

У пациентов с узелковыми высыпаниями >2 см в диаметре, не разрешающимися в течение нескольких месяцев, может выполняться хирургическое удаление элементов или локальная лучевая терапия как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди».

Длительное персистирование узелковых высыпаний >2 см в диаметре без отсутствия их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной АККЛ.

Пациенты с Лип должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных ЛПЗ (4-25% случаев) даже через несколько десятилетий после начала Лип и при отсутствии кожных высыпаний Лип. Рекомендованы ежегодные осмотры с проведением рентгенографии грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости и малого таза.

Лечение АККЛ

Ведение пациентов с АККЛ зависит от размера, количества и степени распространения кожных высыпаний и наличия внекожного распространения заболевания.

1. Для АККЛ с солитарными или сгруппированными высыпаниями хирургическое удаление или лучевая терапия являются предпочтительным лечением первой линии с достижением ПР в 95% случаев. Рецидивы возникают у 40% пациентов с одинаковой частотой после обоих видов лечения. При рецидивах, ограниченных кожей, не наблюдается ухудшения прогноза, и они не требуют других видов лечения
2. Для АККЛ с множественными распространенными высыпаниями рекомендовано:
 - брентуксимаб ведотин: назначается в дозе 1,8 мг/кг внутривенно каждый 21 день. Лечение проводят в течение 8 циклов, при достижении частичного ответа допускается проведение

еще 8 циклов. При появлении побочных эффектов (наиболее часто – периферическая полинейропатия) допустимо снижение дозы до 1,2 мг/кг и увеличение интервала между циклами.

- лечение малыми дозами метотрексата (5-25 мг в неделю), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с интерфероном-α
3. Для АКЛК с внекожным распространением рекомендована полихимиотерапия, наиболее часто применяется режим CHOP

Библиография

1. 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 lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110:1713-1722
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105:3768-3785
3. Белоусова И.Э., Казаков Д.В, Криволапов Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению первичных лимфом кожи на основе новой ВОЗ-EORTC классификации. Т-клеточные лимфомы кожи. Архив патологии. 2007;69(5):11-17
4. Lutzner M, Edelson R, Schein P, et al: Cutaneous T-cell lymphomas: The Sézary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. Ann Intern Med. 1975;83:534-552
5. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005;53(6):1053-63
6. Братцева Е.В., Ротанов С.В. Современные подходы к диагностике грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;6:16-22
7. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. J Clin Invest. 2005;115(4):798-812
8. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2007;57(5):782-90
9. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6(4):436-42.
10. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther. 2003;16(4):283-7
11. Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. J Am Acad Dermatol. 2003;48(2):215-9
12. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2002;47(2):191-7
13. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(6):716-21

14. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*. 2005;141(3):305-11
15. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):347-54
16. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(2 Suppl 1):18-23
17. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control*. 2007;14(2):102-11
18. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):264-71
19. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):311-21
20. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):873-8
21. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*. 2007;109(1):31-9
22. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3109-15
23. Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9(6):412-6
24. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, et al. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(8):982-90
25. Duarte RF, Canals C, Onida F, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4492-9
26. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53
27. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumor stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (COP, CHOP, CAVOP): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(6):542-544
28. Akpek G, Koh HK, Bogen S, O'Hara C, Foss FM. Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 1999;86(7):1368-1376
29. Duvic M, Apisarnthanarax N, Cohen DS, et al. Analysis of long-term outcomes of combined modality therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):35-49
30. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*. 2003;98(5):993-1001
31. Tsimberidou AM, Giles F, Duvic M, et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies: update of an M.D. Anderson Cancer Center series. *Cancer*. 2004;100(2):342-349

32. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol.* 1994;12(10):2051-2059
33. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):1010-1015
34. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(13):2603-2606
35. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, 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; 29: 2598-607
36. Kempf W, Willemze R, Jaffe ES, et al. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. In: LeBoit P, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours.* Lyon, France: IARC Press; 2006;179-181.
37. Ralfkiaer E, Willemze R, Paulli M, Kadin ME. Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed).* Lyon, France: IARC Press; 2008;300-301.
38. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
39. Guitart J, Querfeld C. Cutaneous CD30 lymphoproliferative disorders and similar conditions: a clinical and pathologic prospective on a complex issue. *Semin Diagn Pathol.* 2009;26(3):131-140.
40. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(2):479-484.
41. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000; 95(12):3653-3661.
42. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, et al. CD30+cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(6):1049-1058.
43. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(6):687-690.
44. Lange Wantzin G, Thomsen K. Methotrexate in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1984; 111(1):93-95.
45. Fujita H, Nagatani T, Miyazawa M, et al. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma successfully treated with low-dose oral methotrexate. *Eur J Dermatol.* 2008;18(3):360-361.
46. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol.* 2015;10(33(32)):3750-8.

47. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;5(390(10094)):555-566.