

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ КОЖИ

Москва - 2015

Персональный состав рабочей группы по подготовке федеральных клинических рекомендаций по профилю "Дерматовенерология", раздел «Лимфомы кожи»:

1. Белоусова Ирина Эдуардовна – доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, г. Санкт-Петербург.
2. Самцов Алексей Викторович - заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург.

Эксперты-патоморфологи:

Байков В.В., Ковригина А.М., Криволапов Ю.А., Мационис А.Э., Петров С.В.

Эксперты-радиологи:

Ильин Н.В., Сотников В.М., Трофимова О.П.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами.

Комментарии, полученные от экспертов, систематизированы и обсуждены членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не были внесены, то зарегистрированы причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для обсуждения на сайте ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России для того, чтобы лица, не участвующие в разработке рекомендаций, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–D) приводится при изложении текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Первичные лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, включающую кожные Т- и В-клеточные лимфомы, которые возникают в коже без обнаружения внекожных мест локализации на момент постановки диагноза. Первичные ЛК занимают второе по частоте встречаемости место среди экстранодальных неходжкинских лимфом (после лимфом желудочно-кишечного тракта) и представляют собой отдельный клинический и гистопатологический подтип экстранодальных лимфом, часто отличаясь от соответствующих им нодальных гистологических аналогов не только по характеру течения и прогнозу, но и по наличию специфических хромосомных транслокаций и экспрессии различных онкогенов.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В 2005 году Всемирная организация здравоохранения совместно с Европейской Организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) создали ВОЗ-EORTC классификацию ЛК, которая содержит наиболее полную клиническую, гистологическую, иммунофенотипическую, молекулярно-биологическую и генетическую информацию, касающуюся первичных ЛК и нескольких лимфопролиферативных заболеваний, часто начинающихся с поражения кожи.

ВОЗ-EORTC-классификация кожных лимфом.

Т- и НК-клеточные лимфомы кожи
Грибовидный микоз Подтипы грибовидного микоза Фолликулотропный грибовидного микоза Педжетоидный ретикулез Синдром гранулематозной вялой кожи Синдром Сезари Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи лимфоматоидный папулез Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома Кожная γ/δ +Т-клеточная лимфома Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров.
В-клеточные лимфомы кожи
Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
Гемодермии из клеток-предшественников
CD4+/CD56+ гемодермия (бластная НК-клеточная лимфома)

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
C84.0

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи (ЛК), характеризующаяся пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. Термин «ГМ» в настоящее время принято использовать только для классического варианта течения «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.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ГМ является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжскинских лимфом, 50% первичных лимфом кожи и 65% кожных Т-клеточных лимфом. Заболеваемость ГМ в мире равна 6-7 случаев/10⁶ с регулярным повышением в последние десятилетия. Этот показатель значительно варьирует в различных географических регионах: в США заболеваемость ГМ составляет 0,46 случаев на 100 000 человек, в странах Европы этот показатель колеблется от 0,26 до 1,0 на 100 000 человек в год (55% мужчин и 45% женщин). Более 75% случаев ГМ наблюдается у пациентов 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 2,0:1, с преобладанием пациентов с темным цветом кожи (1,7:1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При классическом варианте ГМ заболевание протекает стадийно и делится на 3 клинических фазы: пятнистая (эритематозная), бляшечная и опухолевая.

Заболевание начинается с пятен разных размеров, с четкими краями, которые расположены несимметрично и чаще локализуются на ягодицах и участках кожи, защищенных от солнечного облучения – молочных железах, нижних отделах живота, в подмышечных и паховых складках, на внутренней поверхности бедер и плеч. Цвет пятен варьирует от розовато-красного до желтовато-оранжевого и коричневого оттенков. Поверхность пятен может быть морщинистой (псевдоатрофичной) и слегка лихенифицированной, в случае появления телеангиоэктазий и участков пигментации развивается пойкилодемия. В эритематозной стадии болезнь может проявляться разнообразными и нехарактерными эритемами, уртикарноподобными, псориазо- и парapsориазоподобными, экземоподобными высыпаниями.

Для бляшечной стадии характерно образование инфильтрированных бляшек различной величины, желтовато-красной или синюшной окраски. Поверхность их может быть гладкой, слегка шелушащейся или лихенифицированной. Образование бляшек протекает бессимптомно или сопровождается очень сильным зудом, иногда их рост идет неравномерно за счет периферической части, в результате чего образуются дугообразные очаги. Разрешаются бляшки медленно и неравномерно, при разрешении в центре они приобретают кольцевидную форму.

В опухолевой стадии у больного обычно обнаруживается сочетание пятен, бляшек и узлов. Узлы могут формироваться как в области существующих бляшек, так и на непораженной ранее коже. Их локализация и количество могут варьировать от единичных до множественных. В опухолевой стадии могут поражаться лимфатические узлы и внутренние органы.

ДИАГНОСТИКА

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. В настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев ГМ, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза ГМ.

Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике начинающегося ГМ, так как дает возможность не только заподозрить ГМ, но и определить разновидность и стадию этого заболевания, а также определить оптимальное место для получения биоптата кожи. При клиническом обследовании необходимо оценить вид кожных высыпаний (пятна, бляшки, узлы или их сочетание) и площадь поражения кожных покровов. Клиническими симптомами, характерными для ранних стадий ГМ, являются:

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

Для повышения достоверности *гистологического исследования* необходимо отмена лечения любыми наружными препаратами, особенно содержащими кортикостероиды, а также системными кортикостероидами и иммуносупрессантами 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). Гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав дермального инфильтрата и его расположение. Основными диагностическими критериями, используемыми для диагностики 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.

При морфологическом исследовании для пятнистой (эритематозной) стадии характерны эпидермотропные поверхностные мелкоочаговые периваскулярные инфильтраты, для бляшечной – эпидермотропный плотный полосовидный инфильтрат в верхней части дермы, для опухолевой – плотный очаговый или диффузный инфильтрат, занимающий всю дерму и проникающий в подкожную жировую клетчатку, эпидермотропизм может отсутствовать.

ГМ характеризуется инфильтратом из α/β Т-хелперов – зрелых клеток памяти, которые имеют следующий *иммунофенотип*: $\beta F1+ CD3+ CD4+ CD5+ CD7+ CD8- CD45RO+$. Реже встречаются Т-цитотоксический ($\beta F1+ CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) и γ/δ ($\beta F1- CD3+ CD4- CD5+ CD8+$) фенотипы. В этих случаях необходима клиничко-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 $CD3$, $CD5$ и $CD7$, появление экспрессии цитотоксических протеинов TIA-1, гранзима В и перфорина, а также aberrантный $CD4+/CD8+$ или $CD4-/CD8-$ фенотип.

Исследование методом ПЦР для определения реарранжировки гена Т-клеточного рецептора (ТКР) является вспомогательным методом, так как моноклональность инфильтрата обнаруживается в 90% случаев бляшечной и опухолевой стадий ГМ и лишь в 50-60% - в пятнистой стадии. Результаты молекулярно-биологического исследования необходимо оценивать в комплексе с другими диагностическими методами, так как доминантный клон Т-лимфоцитов может обнаруживаться в группе так называемых «клональных» дерматозов.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ, предложенный Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), содержит систему количественных показателей (таблица 4), однако в большинстве случаев диагноз ГМ может быть установлен при тщательной клиничко-морфологической корреляции.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ.

Признаки	Критерии оценки	Количество баллов
Клинические		
<p>Основные: Наличие стабильных и/или прогрессирующих пятен или «тонких» бляшек.</p> <p>Дополнительные:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Локализация высыпаний в областях, не подвергающихся инсоляции. 2. Вариабельность формы и размеров высыпаний. 3. Пойкилодермия. 	<p>2 балла за основной и два дополнительных критерия</p> <p>1 балл за основной и 1 дополнительный критерий</p>	
Гистопатологические		
<p>Основные: Поверхностный лимфоидный инфильтрат.</p> <p>Дополнительные:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Эпидермотропизм без спонгиоза. 2. Лимфоидная атипия (клетки с гиперхромными увеличенными ядрами или неправильным или cerebriformным контуром ядра). 	<p>2 балла за основной и два дополнительных признака</p> <p>1 балл за основной и 1 дополнительный признак</p>	
Молекулярно-биологические		
Клональная перестройка гена Т-клеточного рецептора	1 балл	
Иммунопатологические		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ Т-клеток < 50%. 2. Количество CD7+ Т-клеток < 10%. 3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе). 	1 балл за один или более признаков	
Итого		*

* Диагноз ГМ считается правомерным при общей сумме ≥ 4 баллов из любых разделов таблицы.

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) (таблица 5). Однако на практике используется более простая клиническая система стадирования, учитывающая тип кожных высыпаний, наличие/отсутствие крупноклеточной трансформации и/или внекожных очагов.

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 лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или NCI

LN₀₋₂

N_{1a} – клон-негативны

N_{1b} – клон-позитивны

N₂ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN₃

N_{2a} – клон-негативны

N_{2b} – клон-позитивны

N₃ Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI

LN₄, клон-позитивны или негативны

N_x Периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения

Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

Кровь

V₀ Отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови

V_{0a} – клон-негативны

V_{0b} – клон-позитивны

V₁ Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови

V_{1a} – клон-негативны

V_{1b} – клон-позитивны

V₃ Значительное вовлечение крови: ≥1000/μL клеток Сезари с позитивным клоном

Стадии	T	N	M	B
Ранние	1	0	0	0,1
IA	2	0	0	0,1
IB	1,2	1,2	0	0,1
IIA				
Поздние				
IIIB	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

Клиническая система стадирования пациентов с ГМ

Стадия	
Ia	Пятна <10% поверхности тела
Ib	Пятна >10% поверхности тела
IIa	Бляшки
IIb	Узлы (опухоли)
IIc	Эритродермия
IId	Крупноклеточная морфология
III	Вовлечение лимфатических узлов и/или внутренних органов

План обследования варьирует от стадии ГМ. При Ia и Ib стадиях достаточно проведения физикального осмотра с картированием кожи, рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ периферических лимфатических узлов.

План обследования пациентов с II, III и IV стадиями включает:

- при наличии пятен/бляшек – определение площади поражения кожного покрова, при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи;
- идентификация пальпируемых лимфатических узлов и органомегалии при физикальном осмотре;
- биопсия кожи (гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, определение реарранжировки гена ТКР);
- клинический и биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота (маркеры агрессивного течения заболевания), печеночные ферменты);
- определение маркеров вируса гепатита В (HbsAg, anti-HbcAg, anti-HbsAg), гепатита С, ВИЧ и HTLV-1;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- при выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам. Рекомендуется проведение биопсии лимфатических узлов > 1,5 см в диаметре и/или с плотной, неравномерной консистенцией (гистологическое исследование, проточная цитометрия, определение реарранжировки гена ТКР), биопсия выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией;
- при выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам. Трепанобиопсия костного мозга выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами).

Дополнительно может использоваться магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ГМ необходимо дифференцировать с атопическим дерматитом, контактным дерматитом, токсикодермией, розовым лишаем, псориазом, вторичным сифилисом.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности С-D.

Наиболее важным фактором при планировании лечения и определения прогноза является установление стадии заболевания. У большинства пациентов с ранними стадиями не происходит прогрессирования в поздние, средняя выживаемость для этой группы равна 12 лет. В поздних стадиях у пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением лимфатических узлов и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость равна 5 годам. Пациенты с узлами (Т3) имеют более плохой прогноз, чем с эритродермией (Т4). Внутренние органы вовлекаются редко, средняя выживаемость при этом меньше 2,5 лет.

Пациенты со стадиями IV/IIA, имеющие фолликулярную форму ГМ или 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.

Схемы лечения

Терапия ранних стадий (IA-IIA) ГМ

В настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии (НТ) является предпочтительным лечением первой линии. Для пациентов в IA стадии с небольшими очагами поражения кожи допускается тактика «наблюдай и жди» под строгим наблюдением врача.

У пациентов с IA, IV и IIA стадиями используются следующие виды НТ:

1. *Топические глюкокортикостероидные препараты* (бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения (С-D) [1-3].
2. *Узкополновое ультрафиолетовое облучение спектра В 311 нм* (С-D) [4-6].

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, отсутствуют выраженные побочные эффекты.

3. *ПУВА-терапия* (С-D) [4,6-7].

За 2 часа до облучения пациент принимает перорально 8-метоксипсорален в дозе 0,6 мг на кг массы тела, 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, фоточувствительность и фотокарциногенез.

4. Локальная лучевая терапия (С-D) [8-10].

Используется у пациентов с небольшим количеством высыпаний (10-20 Gy на курс)

5. Тотальное облучение кожи (ТОК) (С-D) [8-10].

Проводится пациентам с распространенными высыпаниями и может назначаться как терапия первой или второй линии в дозе 20-30 Gy с Т2 и Т3 стадиями с отсутствием эффекта от топической терапии (максимальная доза на курс 36 Gy). 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. Сеанс лечения обычно длительный и трудоемкий. РОД 1-1,2-1,5 Гр, СОД 30-40 Гр. Необходимо помнить о лучевых повреждениях (эритема кожи, алопеция, дистрофия ногтей, выраженная сухость кожи), которые у большинства больных являются обратимыми (<2 лет). ПУВА-терапия используется в виде поддерживающего лечения после ТОК.

При отсутствии или недостаточном эффекте НТ для терапии второй линии при ранних стадиях ГМ могут использоваться:

1. *Ретиноиды* (изотретиноин, этретинат) 0,5–1 мг на кг массы тела в течение 2–3 месяцев (С-D) [11].
2. *Интерферон-α* (IFN-α) также может использоваться как препарат первой линии для ПВ, III и СС и эффективен в умеренно высоких дозах: 3-10 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования). Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией (С-D) [12].
3. *Метотрексат* 25-75 мг в неделю. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С-D) [13]. Можно комбинировать с IFN-α.

Терапия поздних стадий (ПВ-IVB) ГМ

Терапия поздних стадий ГМ является более проблематичной и требует многопрофильного подхода. Рандомизированные исследования показали, что применение комбинированной химиорадиотерапии не только не улучшает среднюю выживаемость пациентов по сравнению с «консервативной» терапией, а даже увеличивает частоту рецидивов, поэтому предпочтительно использовать НТ, биологические препараты или их комбинацию [14].

1. *Ингибиторы гистондеацетилаз (вориностат)* 200-400 мг перорально ежедневно (С-D). Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения,

анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности [15-17].

2. Электронно-лучевая терапия (С-D). Является 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 [8-10].
3. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (С-D) Может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии [18, 19].

Режимы системной химиотерапии, которые применяются для лечения поздних стадий ГМ

Терапия	Эффективность	Комментарии
СНОР (циклофосфамид доксорубицин винкристин преднизолон)	ОУО* в стадии ПВ 66%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, очень короткий период ремиссии
ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубицин, циклофосфамид, пероральный преднизолон)	ОУО в стадии ПВ- IV 80%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, короткий период ремиссии
СМЕД/АВУ (циклофосфамид, метотрексат, этопозид, доксорубицин, блеомицин, винбластин)	ОУО в стадии III- IV 81%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений
Пегилированный липосомальный доксорубицин	ОУО в стадии IA- IV 88%	Хорошо переносится, вводится в дозе 30 мг/м ² в/в
Пентостатин	ОУО в стадии ПВ 75% III – 58%, IV – 50%	Рекомендован для лечения СС, требуется продолжительная терапия, лимфопения
Флударабин + IFN-α	ОУО в стадии ПВ- III 58% IVB – 40%	Нейтропения
Флударабин+ циклофосфамид	ОУО в стадии ПВ- III 55%	Лимфопения и пролонгированная миелосупрессия
Гемцитабин	ОУО в стадии ПВ- III 70%	Нейтропения

*ОУО - общий уровень ответа на лечение

Критерии эффективности лечения

ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) были предложены следующие критерии ответа на лечение:

1. Кожный покров

Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.

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

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

Прогрессирование заболевания: 25% и более увеличения высыпаний 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

Полная ремиссия: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также – лимфатические узлы N_3 и 1,5 см и менее в наибольшем диаметре и более 1 см в наименьшем диаметре должны быть 1 см и менее в наименьшем диаметре или гистологически негативны.

Частичная ремиссия: кумулятивное снижение 50% и более СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимальный поперечный размер каждого пораженного лимфатического узла) и отсутствие новых лимфатических узлов $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси.

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

Прогрессирование заболевания: повышение 50% и более СПР от исходных лимфатических узлов, или новый лимфатический узел $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: появление новых гистологически доказанных N_3 лимфатических узлов $>1,5$ см в наибольшем диаметре.

3. Висцеральные органы

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

Частичная ремиссия: 50% и менее 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 полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более чем 50% от низшего уровня у пациентов в частичной ремиссии

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с полной ремиссией

4. Кровь

Полная ремиссия: V_0

Частичная ремиссия: у больных со стадией заболевания V_2 - снижение количественных параметров поражения крови >50% от исходного уровня

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

Прогрессирование заболевания: $V_0 \rightarrow V_2$; или повышение >50% от исходного уровня (5000 опухолевых клеток/мкл)

Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с $PR \geq V_1$

Учитывая критерии ответа для кожи, лимфатических узлов, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение

Схема определения общего ответа на лечение

	Определение	Кожа	Лимфатические узлы 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	Недостигнута ПР, ЧР или ПБ	ЧР	Ни в одной категории нет ПБ, если какая-либо категория вовлечена исходно, в них не достигнута ПР или ЧР
		СБ	ПР, ЧР, СБ в любой категории, ни в одной нет ПБ
ПБ	Прогрессирование заболевания	ПБ	ПБ во всех категориях
Рецидив	Повторное появление болезни в ПР	Рецидив	Рецидив во всех категориях

Сокращения:

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

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 лимфатических узлов);
- больные с поздними стадиями – каждые 6 месяцев (физикальный осмотр с картированием кожи, УЗИ периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза).

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10**C84.1****ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

СС начинается с развития эритродермии, которая сопровождается сильным зудом и шелушением. Впоследствии присоединяется ладонно-подошвенный гиперкератоз, алоpecia и ониходистрофия. Увеличение периферических лимфатических узлов может происходить за счет дерматопатической лимфаденопатии или вовлечения их в опухолевый процесс. При лабораторных исследованиях обнаруживается поражение периферической крови.

ДИАГНОСТИКА

Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL) и Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) выработаны 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:
 - 1) абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³;
 - 2) повышено содержание CD3+ или CD4+ клеток периферической крови с коэффициентом отношения CD4/CD8 ≥ 10 (определяется при помощи проточной цитометрии);
 - 3) 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 реарранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и лимфатических узлов (в случае их увеличения $\geq 1,5$ см) являются дополнительными методами диагностики в неясных диагностических ситуациях у пациентов с хронической эритродермией неясной этиологии.

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) (см. раздел «Грибовидный микоз»). Так как пациенты с СС характеризуются эритродермией (Т₄) и В₂–вовлечением крови, они расцениваются как имеющие IVA или IVB стадию заболевания.

Для пациентов с СС рекомендован следующий план обследования:

- при наличии узлов – определение их общего количества, размеров наибольшего узла и вовлеченных областей кожи;
- идентификация пальпируемых лимфатических узлов и органомегалии при физикальном осмотре;
- определение абсолютного количества клеток Сезари в крови, проточная цитометрия (включая CD4+CD7- и CD4+CD26-), определение реарранжировки гена ТКР в крови;
- клинический и биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевая кислота (маркеры агрессивного течения заболевания), печеночные ферменты);
- определение маркеров вируса гепатита В (HbsAg, anti-HbcAg, anti-HbsAg), гепатита С, ВИЧ и HTLV-1;
- УЗИ периферических лимфатических узлов;
- компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- биопсия кожи (гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, определение реарранжировки гена ТКР);
- биопсия лимфатических узлов > 1,5 см в диаметре и/или с плотной, неравномерной консистенцией (гистологическое исследование, проточная цитометрия, определение реарранжировки гена ТКР);
*выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией. При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.
- трепанобиопсия костного мозга.
*выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами). При выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологами.

Дополнительно может использоваться магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

СС необходимо дифференцировать от других видов эритродермических кожных Т-клеточных лимфом и эритродермий другой этиологии:

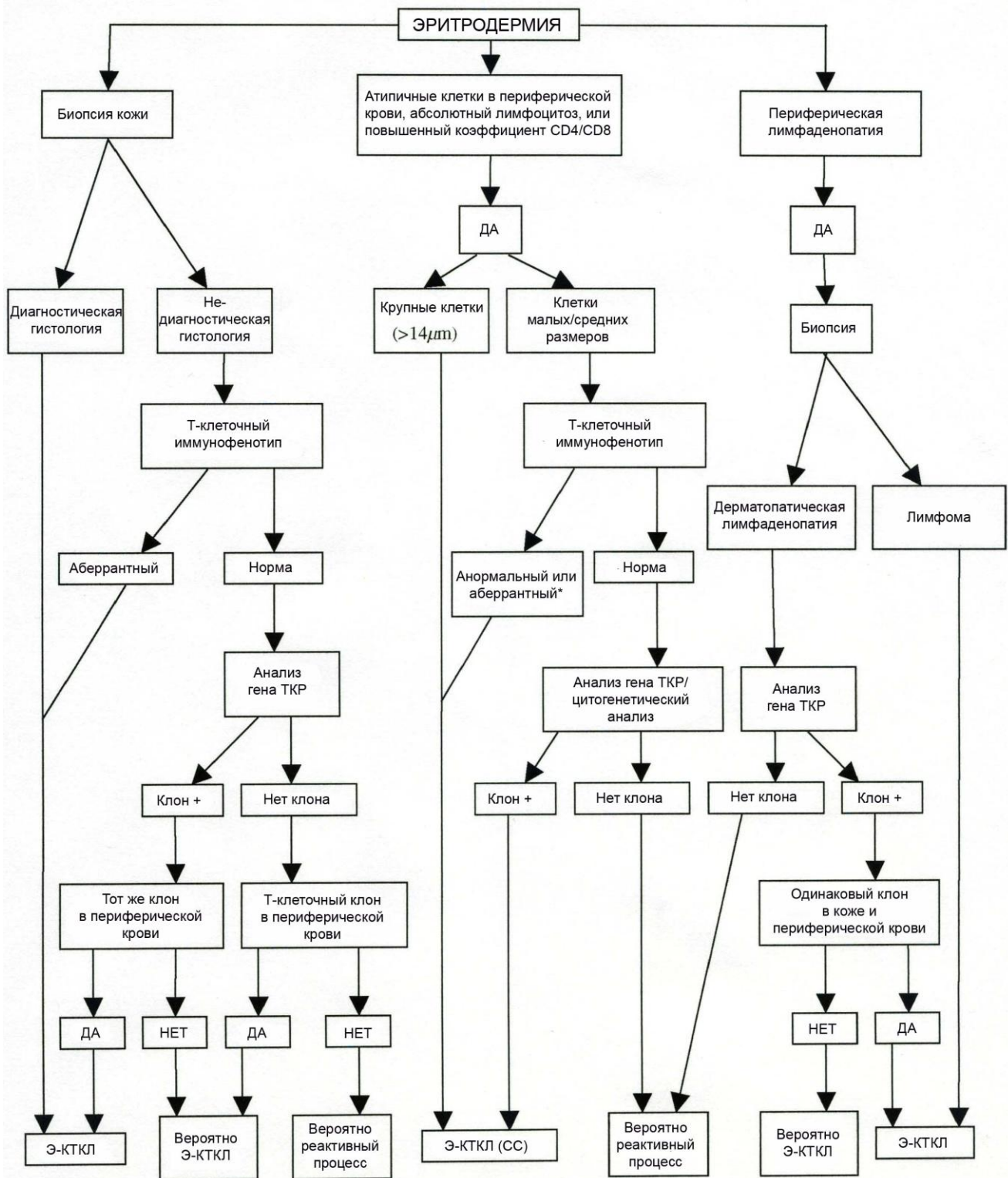
1) Эритродермическая форма ГМ (Э-ГМ): эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома, развившаяся на фоне течения ГМ с отсутствием вовлечения крови. При развитии поражения крови и наличии выше перечисленных диагностических критериев для СС такие случаи рекомендовано обозначать как «СС с предшествующим ГМ» или «вторичный СС».

2) Эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома, другая: случаи, которые не удовлетворяют диагностическим критериям СС и Э-ГМ.

3) Доброкачественные воспалительные дерматозы, характеризующиеся эритродермией и повышением количества клеток Сезари в периферической крови (например, актинический ретикулоид или синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы). Если абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³ или коэффициент отношения CD4/CD8 ≥ 10 , такие случаи рекомендовано обозначать как «псевдо-СС».

Для дифференциальной диагностики различных видов эритродермических состояний, перечисленных выше, рекомендуется следующий алгоритм.

Алгоритм дифференциальной диагностики эритродермической кожной Т-клеточной лимфомы, синдрома Сезари и доброкачественных эритродермий



ТКР – Т-клеточный рецептор

Э-КТКЛ – эритродермическая кожная Т-клеточная лимфома

*Аномальный фенотип: повышенная популяция CD4+ клеток в периферической крови; аберрантный фенотип: отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клеток)

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения: достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

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

- возраст пациента;
- повышение уровня ЛДГ в крови;
- поражение лимфатических узлов;
- 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 тяжести поражения крови, уровень повышения ЛДГ и лейкоцитов в периферической крови), скорости его прогрессирования и влияния на качество жизни пациента. При назначении терапии рекомендовано соблюдать следующие принципы:

- по возможности избегать подавления иммунного ответа, назначение иммуномодулирующей терапии является предпочтительным;
- проведение комбинированной или мультимодальной (например, сочетание системной иммуномодулирующей и наружной) терапии приводит к более эффективным результатам, чем проведение любой монотерапии;
- 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.

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности С-D.

Схемы лечения

Терапия первой линии.

1. Наиболее эффективным методом лечения первой линии на настоящее время у пациентов с СС является *экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ)* - сочетание лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320 - 400 нм) (С-D).

Перед проведением ЭКФ необходимо определить циркулирующий клон Т-лимфоцитов в крови. ЭКФ не показан пациентам с поражением лимфатических узлов и висцеральных органов. Сеансы проводятся один раз в день в течение 2 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) [20, 21].

2. *Интерферон-α-2а (IFN-α-2а)* 9-18 млн МЕ ежедневно в течение 3 месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначается 3-6 млн МЕ ежедневно или 3 раза в неделю (С-D) [14, 20].
3. *Метотрексат* <100 мг в неделю может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проведения других видов лечения (С-D) [14, 20].

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

Комбинация	
системной терапии	наружной терапии
IFN-α	ПУВА
Метотрексат	Топические глюкокортикостероидные препараты
ЭКФ	ТОК
IFN-α	ТОК
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

Терапия второй линии.

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

1. *Хлорамбуцил в сочетании с системными глюкокортикостероидными препаратами:* хлорамбуцил 2-12 мг в сутки + преднизолон 20 мг в сутки. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С-D) [20, 23].

Основным побочным эффектом является лейкопения, к ранним побочным эффектам относятся миело- и иммуносупрессия, гиперурикемия, к отсроченным – аменорея, инфертильность, интерстициальный фиброз легких, цистит, гепатотоксичность, периферическая нейропатия.

2. *Пегилированный липосомальный доксорубицин* 20-30 мг/м² внутривенно каждые 2-4 недели (С-D) [20, 24].
3. *Вориностав* 400 мг перорально ежедневно. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствия

признаков дальнейшего прогрессирования) или до появления признаков неприемлемой токсичности (С-D) [15, 20, 25].

4. *Гемцитабин* 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6 курсов) (С-D) [20, 26].

Препарат хорошо переносится, из побочных эффектов наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения и анемия.

5. *Деоксикоформицин (Пентостатин)*: 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28 дней [20,27]. Побочные эффекты: гематологические, гастроинтестинальные.
6. *Флударабин* 25 мг/м² каждые 3-4 недели + *циклофосфамид* 250 мг/м² в сутки (С-D) 3 дня 1 раз в месяц в течение 3-6 месяцев (С-D) [20, 28].
7. *Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток* может рассматриваться как потенциально возможный вид лечения у пациентов с СС с агрессивным течением и отсутствием эффекта от стандартных режимов терапии [20].

Адьювантная терапия.

Наружные и системные глюкокортикостероидные препараты (10-20 мг преднизолон в сутки) 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 наружных или длительном приеме системных глюкокортикостероидных препаратов).

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

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

Тотальное облучение кожи (ТОК) в дозе 20-40 Гр рекомендовано комбинировать с другими видами системной терапии или в виде монотерапии 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 в сутки в 3 приема и постепенно увеличивают дозу до 3600 мг в сутки. Побочный эффект в виде седации позволяет пациентам нормализовать ночной сон. Для усиления снотворного эффекта в ночное время к терапии можно применять 7,5-15 мг миртазапина на ночь.

Критерии эффективности лечения

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

**CD30+ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ:
ЛИМФОМАТОИДНЫЙ ПАПУЛЕЗ
ПЕРВИЧНАЯ КОЖНАЯ АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ
CD30+КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА**

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10
нет (можно включить в С84.5)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Группа первичных кожных CD30+ лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) включает лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

Лимфоматоидный папулез (ЛиП) - хроническое, рецидивирующее лимфопролиферативное заболевание кожи, которое характеризуется повторными высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов с гистологическими признаками злокачественной лимфомы.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Группа первичных кожных CD30+ ЛПЗ является второй по частоте регистрации (после грибовидного микоза) и составляет 25% всех первичных лимфом кожи.

Заболеваемость ЛиП и АКЛК в мире составляет 0,1-0,2 случая на 100000 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 аногенитальной области.

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 выживаемость, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных лимфопролиферативных заболеваний, включая грибовидный микоз (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%.

На настоящий момент остается неразрешенным вопрос, могут ли при ЛиП поражаться лимфатические узлы и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопролиферативного процесса в лимфатических узлах и висцеральных органах рекомендовано расценивать как ассоциированную с ЛиП вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому.

ДИАГНОСТИКА

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

Диагностика ЛиП

Клиническое обследование пациента имеет большое значение в диагностике ЛиП, так как дает возможность не только заподозрить ЛиП, но и определить оптимальный элемент кожной сыпи для получения биоптата кожи.

Клинические критерии:

- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимается спонтанная регрессия каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний);
- в случае одновременного развития ЛиП и ГМ клиническая картина ЛиП будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ).

Для *гистологического исследования* рекомендовано выполнять полное удаление наиболее выраженного узелкового элемента (при ЛиП) или инцизионную биопсию узла (при АКЛК).

Гистологические признаки ЛиП переменны и зависят от стадии развития элемента. Выделяют 4 гистологических подтипа ЛиП. 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: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30- лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ);
- ЛиП тип С: сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна;
- ЛиП тип D: 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).

Иммуногистохимические критерии:

- в большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже может наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы;
- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с вариательной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5);

Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях.

Диагностика АКЛК

Клинические критерии:

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

Гистологические критерии:

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

Иммуногистохимические критерии:

- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток;
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с вариательной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5);
- в отличие от нодальной формы при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется EMA;
- в отличие от нодальной формы экспрессия ALK-1 и t(2;5) транслокация 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 для лимфом кожи, отличных от ГМ/синдрома Сезари (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS).

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 периферических и центральных лимфатических узлов, их биопсия не требуется

N₁ Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₂ Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов, или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний

N₃ Поражение центральных лимфатических узлов

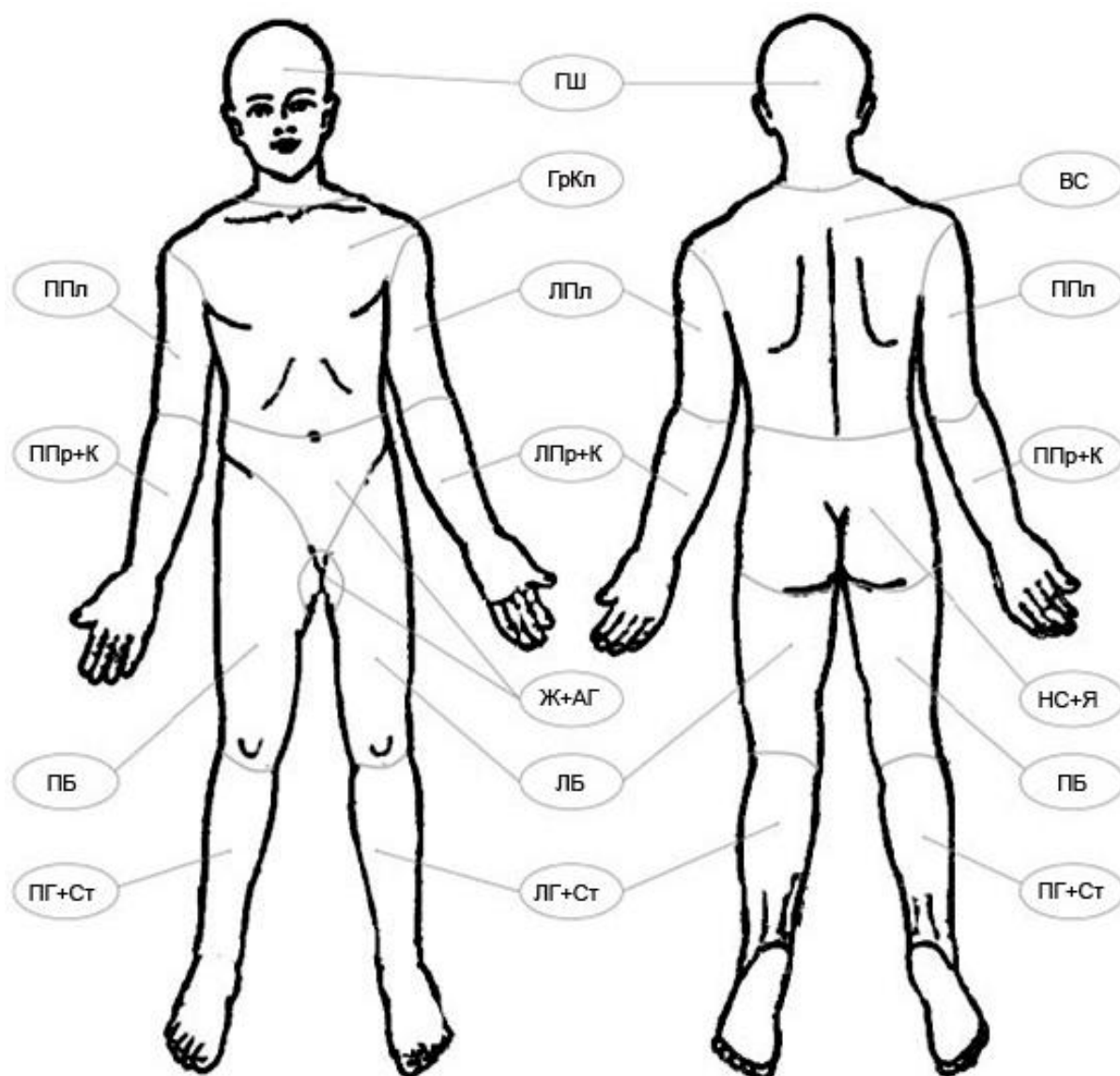
Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

M₁ Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

*Деление кожного покрова на зоны приведено на схеме

Зоны кожного покрова



ГШ – голова и шея; ГрКл – грудная клетка; ВС – верхняя часть спины; НС+Я – нижняя часть спины и ягодицы; Ж+АГ – живот и аногенитальная область; ППл – правое плечо; ППр+К – правое предплечье и кисть; ЛПл – левое плечо; ЛПр+К – левое предплечье и кисть; ПБ – правое бедро; ПГ+Ст – правая голень и стопа; ЛГ+Ст – левая голень и стопа.

План обследования пациентов с CD30+ЛПЗ включает:

1. Сбор анамнеза:
 - рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП);
 - предшествующие или сопутствующие лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ);
 - В-симптомы (повышение температуры $> 38^0$, 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);
 - идентификация пальпируемых лимфатических узлов и органомегалии.
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 исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, granzim B, perforin)
6. Биопсия лимфатических узлов: при увеличении $> 1,5$ см в диаметре и/или с плотной, неравномерной консистенцией.
 - *выполняется врачами-специалистами с хирургической специализацией. При выявлении специфического поражения лимфатических узлов пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам.
7. Трепанобиопсия костного мозга
 - ЛиП: не выполняется;
 - АКЛК: выполняется у пациентов с множественными высыпаниями и поражением регионарных лимфатических узлов.
 - *выполняется врачами-специалистами, владеющими методикой забора трепанобиоптата костного мозга (хирургами или гематоонкологами). При выявлении специфического поражения костного мозга пациент передается для дальнейшего ведения и лечения гематоонкологам.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛиП необходимо дифференцировать с папуло-некротическим васкулитом, острым и вариолиформным пситириазом (болезнью Муха-Габермана), узловатым пруриго.

АКЛК необходимо дифференцировать с другими заболеваниями, характеризующимися наличием кожных узлов (в случае подкожной локализации – с заболеваниями из группы панникулитов кожи).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения: достижение полной (частичной) ремиссии с последующим контролем течения заболевания.

Общие замечания по терапии

Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности С-D.

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 прекрасный прогноз ЛиП и высокую частоту рецидивов практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Схемы лечения ЛиП

Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяется *ПУВА-терапия* (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение низкими дозами *метотрексата* (5-30 мг в неделю с 1-4-недельными перерывами) (С-D) [29, 30]. Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое разрешение высыпаний у большинства пациентов, но полная ремиссия 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, метотрексата – к развитию фиброза печени.

У пациентов с узелковыми высыпаниями > 2см в диаметре, не разрешающихся в течение нескольких месяцев, может выполняться *хирургическое удаление* элементов или *локальная лучевая терапия* как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди» (С-D) [29].

Длительное персистирование узелковых высыпаний > 2см в диаметре без отсутствия их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной анапластической крупноклеточной лимфомы [29].

Схемы лечения АКЛК

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

1. Для АКЛК с солитарными или сгруппированными высыпаниями *хирургическое удаление* или *лучевая терапия* являются предпочитаемым лечением первой линии с достижением ПР в 95% случаев (С-D) [29, 31].

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 АКЛК с множественными распространенными высыпаниями применяется *метотрексат* (5-25 мг в неделю), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с *интерфероном-α* (С-D) [31, 32].
3. Для АКЛК с внекожным распространением рекомендована *полихимиотерапия*, наиболее часто применяется режим CHOP (С-D) [29, 31].

Критерии эффективности лечения

ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (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 появления новых более крупных узелковых высыпаний > 2см в диаметре.

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

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

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

Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в полной ремиссии.

В: АКЛК:

ПР: 100% разрешения высыпаний.

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

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

Прогрессирование заболевания: увеличения 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 ПР.

2. Лимфатические узлы

ПР: все лимфатические узлы $\leq 1,5$ см в наибольшем диаметре (длинная ось) или гистологически негативные, также – лимфатические узлы, которые на момент постановки диагноза были менее 1,5 см в наибольшем диаметре и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.

ЧР: кумулятивное снижение 50% и более СПР (сумма произведений максимального продольного размера \times максимальный поперечный размер каждого пораженного лимфатического узла) и отсутствие новых лимфатических узлов $>1,5$ 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 50% и более СПР от исходных лимфатических узлов, или новый лимфатический узел $>1,5$ см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР $>50\%$ от низшего уровня у пациентов в ЧР.

Рецидив: появление новых гистологически доказанных лимфатических узлов $>1,5$ 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: 50% и более 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: более 50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на более 50% от низшего уровня у пациентов в ЧР.

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР.

РЕЦИДИВЫ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с ЛиП должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных лимфопролиферативных заболеваний (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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.*2005;115(4):798-812
2. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J NatlComprCancNetw.* 2008;6(4):436-42;
3. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *DermatolTher.* 2003;16(4):283-7
4. 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 AcadDermatol.* 2003;48(2):215-9
5. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am AcadDermatol.* 2002;47(2):191-7
6. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J EurAcadDermatolVenereol.* 2010;24(6):716-21
7. 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
8. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *DermatolTher.* 2003;16(4):347-54;
9. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park).* 2007;21(2 Suppl 1):18-23
10. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, et al. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14(2):102-11
11. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *DermatolTher.* 2006;19(5):264-71
12. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *DermatolTher.* 2003;16(4):311-21.
13. 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
14. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2009;114:4337-53
15. Duvic M, Talpur R, Ni X, Zhang C, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilidehydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2007;109(1):31-9
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, Wood G, Demierre MF, Pittelkow M, Wilson LD, Pinter-Brown L, Advani R, Parker S, Kim EJ, Junkins-Hopkins JM, Foss F, Cacchio P, Duvic M. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):352-404
 21. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E, McCormack C. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):589-95
 22. Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009;114:4337-53
 23. Coors EA, von den Driesch P. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with intermittent chlorambucil and fluocortolone therapy. *Br J Dermatol* 2000;143:127-31
 24. 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
 25. 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
 26. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7:51-8
 27. 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
 28. Quaglino P, Fierro MT, Rossotto GL, Savoia P, Bernengo MG. Treatment of advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 2004;150:327-36
 29. 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. *Blood*. 2011;118(15):4024-4035
 30. Wantzin GL, Thomsen K. PUVA-treatment in lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1982; 107(6):687-690
 31. Kadin ME. Current management of primary cutaneous CD30_ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology (Williston Park)* 2009;23(13):1158-1164
 32. 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