

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
РОССИЙСКОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОГЕМАТОЛОГОВ**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
первичных кожных лимфом**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко, профессора И.В.Поддубной

Авторы клинических разделов:

Аль-Ради Л.С., Белоусова И.Э., Барях Е.А., Бессмельцев С.С., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б., Моисеева Т.Н., Никитин Е.А., Османов Е.А., Пивник А.В., Поддубная И.В., Поспелова Т.И., Птушкин В.В., Самойлова О.С., Самочатова Е.В., Стадник Е.А., Стефанов Д.Н., Тумян Г.С., Шатохин Ю.В.

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.

Российские консультанты:

Афанасьев Б.В., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Франк Г.А., Чиссов В.И., Чойнзонов Е.Л., Абдулкадыров К.М., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Бакиров Б.А., Булавина И.С., Вильданова Л.Р., Виноградова Е.Ю., Волкова С.А., Володичева Е.М., Гладков О.А., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Данилова Л.А., Демидова И.А., Домникова Н.П., Дубов С.К., Зарицкий А.Ю., Захаров О.Д., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Канин В.С., Капорская Т.С., Киселев И.Л., Кокосадзе Н.В., Коновалов Д.М., Константинова Т.С., Копп М.В., Королева И.А., Король В.В., Косинова М.В., Ксензова Т.И., Кучма Г.Б., Лазарев И.Е., Лапин В.А., Лееман Е.Е., Логинов А.Б., Манихас Г.М., Махсон А.Н., Медведева Н.В., Мейке Г.Н., Молостцова В.З., Москаленко О.А., Мошнина С.М., Мюльбергер Е.Т., Мякова Н.В., Пройдаков А.В., Савелов Н.А., Савинова М.Т., Савкова Р.Ф., Салогуб Г.Н., Талалаев А.Г., Тупицын Н.Н., Тюрина Н.Г., Хуажева Н.К., Чагорова Т.В., Шамрай В.С., Шинкарев С.А., Шнейдер Т.М.

Европейские консультанты:

Borchmann P. (Германия), Cavalli F. (Швейцария), Coiffier B. (Франция), Dreyling M. (Германия), Hallek M. (Германия), Kersten M.J. (Нидерланды), Mateos M.V. (Испания), Pfreundschuh M. (Германия), Terpos E. (Греция), Zinzani P.L. (Италия)

Эксперты NCCN:

Hochberg E.P. (США), Zelenetz A.D. (США)

Рекомендации обсуждены на совещании ведущих экспертов (2012г, 2013), заседании Профильной комиссии по гематологии (2013г).

Рекомендации утверждены на II Конгрессе гематологов России (апрель 2014г).

Рекомендации утверждены и рекомендованы для внедрения в клиническую практику ведущими учреждениями и организациями России:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г.Москва

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г.Томск

ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г.Санкт-Петербург

НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г.Самара

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», г.Новосибирск

Рекомендации внедрены в практику внештатными гематологами России:

Главный внештатный гематолог МЗ Красноярского края Виноградова Е.Ю.

Главный внештатный гематолог МЗ Самарской области, д.м.н., проф. Давыдкин И.Л.

Главный внештатный онколог МЗ Иркутской области, главный онколог Сибирского федерального округа, д.м.н., проф. Дворниченко В.В.

Главный внештатный гематолог МЗ Кировской области, д.м.н. Загоскина Т.П.

Главный специалист по гематологии ДЗ г. Москвы Иванова В.Л.

Главный внештатный гематолог МЗ Волгоградской области, к.м.н. Капланов К.Д.

Главный внештатный гематолог-трансфузиолог МЗ Иркутской области, к.м.н. Капорская Т.С.

Главный внештатный гематолог МЗ Свердловской области, к.м.н. Константинова Т.С.

Главный врач Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера, заслуженный врач России, чл.-кор. РАЕН, проф. Манихас Г.М.

Главный внештатный патологоанатом Росздравнадзора по Южному федеральному округу, акад. РАЕН, проф. Мационис А.Э.

Главный внештатный гематолог и трансфузиолог Новосибирской области по г. Новосибирску, заслуженный врач России, д.м.н., проф. Пospelова Т.И.

Главный внештатный гематолог Министерства обороны РФ, д.м.н., проф. Рукавицын О.А.

Главный внештатный онколог МЗ Московской области, к.м.н. Савкова Р.Ф.

Главный внештатный гематолог МЗ Ленинградской области Шнейдер Т.В.

Главный внештатный онколог МЗ Приволжского федерального округа, д.м.н., проф. Хасанов Р.Ш.

Руководитель отдела патоморфологии Регионального центра Новых медицинских технологий Новосибирска, д.м.н., проф. Агеева Т.А.

Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заслуженный врач России Гладков О.А.

Оглавление

Методология	5
Грибовидный микоз	7
1. Заболеваемость	7
2. Диагностика	8
2.1. Критерии диагноза	8
2.2. Стадирование и план обследования	10
3. Лечение	14
3.1. Лечение ранних стадий ГМ	15
3.2. Лечение поздних стадий ГМ	17
3.3. Рецидивы и последующее наблюдение	17
3.4. Определение эффективности лечения	19
Синдром Сезари	22
1. Диагностика	22
1.1. Критерии диагноза	22
1.2. Стадирование и план обследования	23
2. Лечение	25
2.1. Лечебная тактика	25
2.2. Терапия I линии СС	26
2.3. Терапия II линии СС	27
2.4. Поддерживающая терапия	28
2.5. Определение эффективности лечения	29
CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи:	30
лимфоматоидный папулез (ЛиП)	
первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (АКЛК)	
1. Диагностика	30
1.1. Клинические критерии	33
1.2. Гистологические критерии	33
1.3. Иммуногистохимические критерии	34
2. Стадирование и план обследования	35
3. Определение эффективности лечения	36
4. Лечение ЛиП	38
4.1. Лечебная тактика	38
4.2. Терапия, рецидивы, наблюдение	39
5. Лечение АКЛК	40
Литература	40

Методология написания рекомендаций

В России рекомендации по лечению онкогематологических заболеваний до недавнего времени не были разработаны, хотя быстрое развитие современной онкогематологии требует от специалистов знания актуального алгоритма диагностики и лечения, постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов в практику. В этой связи необходимы клинические рекомендации, которые должны быть динамическим документом, совершенствующимся, развивающимся и обновляющимся в соответствии с научными открытиями и новыми требованиями специалистов, непосредственно занимающихся лечением больных.

В 2012 году в книге «Программное лечение заболеваний крови» под редакцией академика РАН Савченко В.Г. были опубликованы практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови и выбору оптимальных терапевтических подходов с детализацией сложных клинических ситуаций, критических состояний и возникающих осложнений. В том же году Российское профессиональное общество онкогематологов (под руководством член-корреспондента РАН Поддубной И.В.) и Национальное гематологическое общество (под руководством академика РАН Савченко В.Г.) начали работу по подготовке Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний.

По каждой нозологии были созданы рабочие группы, включавшие ведущих российских и европейских экспертов по лечению данной нозологии. После подготовки предварительного варианта рекомендаций было проведено расширенное заседание, в котором приняли участие Российские и зарубежные авторы, а также широкий круг Российских экспертов, включавший в себя практикующих онкологов и гематологов, а также патоморфологов, радиологов и организаторов здравоохранения из всех регионов России, которые высказали свои замечания и предложения по оптимизации документа. После совещания текст рекомендаций был выслан всем его участникам, их письменные и устные комментарии послужили основой для существенной доработки многих разделов документа. Подготовленные рекомендации были рассмотрены и обсуждены российскими и зарубежными экспертами, одобрены экспертами NCCN, в 2013 году опубликованы в журнале «Современная онкология» и выложены на сайтах обоих обществ

Обновление Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний планируется на ежегодной основе. Участниками рабочей группы будут как эксперты из ведущих научных центров России, так и специалисты из крупнейших клиник страны.

Уровни доказательности

В настоящих клинических рекомендациях в квадратных скобках приведены уровни доказательности рекомендаций, в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Степень	Градация
А	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности
В	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными
С	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые
Д	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

Первичные кожные лимфомы

Грибовидный микоз

Заболеваемость

Грибовидный микоз (ГМ) является наиболее часто встречающейся формой кожной Т-клеточной лимфомы и составляет 1% всех неходжкинских 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). У жителей Северо-западного региона заболеваемость ГМ составляет 0,34 случая на 100 000 населения. 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).

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. Необходимо отметить, что 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 оптимальное место для получения биоптата кожи. При оценке клинической картины необходимо определить вид кожных высыпаний (пятна, бляшки, узлы или их сочетание) и площадь поражения кожных покровов. 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

Для повышения достоверности **гистологического исследования** необходимо отменять лечение 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 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 необходимо указывать характер расположения инфильтрата: 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.

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи необходимо использовать следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30. При необходимости для дифференциальной диагностики с другими Т-клеточными лимфомами кожи целесообразно дополнить панель антителами к CD56, TIA-1, Granzyme B, perforin, TCR (bF1).

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 требуется 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 перфорины, а также aberrантный CD4+/CD8+ или CD4-/CD8- фенотип.

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 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 (табл. 1), однако в большинстве случаев диагноз ГМ может быть установлен при тщательной клинико-морфологической корреляции.

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 (СС) (ISCL-EORTC staging system for MF/SS) (табл. 2). Однако на практике многими центрами, специализирующимися по лимфомам кожи, используется более простая клиническая система стадирования, учитывающая тип кожных высыпаний, наличие/отсутствие крупноклеточной трансформации и/или внекожных очагов (табл. 3).

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.

- 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 1.

Алгоритм диагностики ранних форм ГМ.

Признаки	Критерии оценки	Количество баллов
Клинические		
<p>Основные:</p> <p>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:</p> <p>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 T-клеточного рецептора	1 балл	
Имунопатологические		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Количество CD2+, CD3+, и/или CD5+ T-клеток < 50%. 2. Количество CD7+ T-клеток < 10%. 	1 балл за один или более признаков	

3. Эпидермально/дермальное несоответствие экспрессии CD2, CD3, CD5 и CD7 (дефицит экспрессии в эпидермисе).		
Итого		*

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

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 $\geq 80\%$ 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 LN ₀₋₂
	N _{1a} – клон-негативны
	N _{1b} – клон-позитивны
N₂	Периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN ₃
	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 $\leq 5\%$ 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

V₂ Значительное вовлечение крови: $\geq 1000/\mu\text{L}$ 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				
IIIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0

ШВ	4	0-2	0	1
IV _{A1}	1-4	0-2	0	2
IV _{A2}	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Таблица 3

Клиническая система стадирования пациентов с ГМ

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

Лечение¹

Ведение пациентов с ГМ зависит от стадии заболевания (“stage-based”). Согласно пересмотренной для ГМ/СС TNM классификации, 4 клинических стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA₁, IVA₂, IVB) (табл.2).

Наиболее важным фактором при планировании лечения и определении прогноза является установление стадии заболевания. У большинства пациентов с ранними стадиями не происходит прогрессирования в поздние, средняя выживаемость для этой группы равна 12 годам. В поздних стадиях у

¹ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

пациентов с узлами, эритродермией, вовлечением л/у и крови, но без поражения внутренних органов средняя выживаемость составляет 5 лет. Прогноз у пациентов с узлами (Т3) хуже, чем у пациентов 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.

1. Лечение ранних стадий (IA-IIA) ГМ

В настоящее время для ранних стадий ГМ консервативный подход с применением наружной терапии 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 кортикостероиды (класс I, бетаметазона дипропионат 0,05% или мометазона фуорат 0,1%) наносятся на поверхность высыпаний 2 раза в день до полного разрешения.
2. Узковолновое 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, отсутствуют выраженные побочные эффекты.
3. ПУВА-терапия (псорален + ультрафиолетовое облучение (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, фоточувствительность 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 больных с Т₂ и Т₃ 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. Сеанс лечения обычно длительный и трудоёмкий. 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 года). ПУВА-терапия используется в качестве поддерживающего лечения после ТОК.

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

1. проспидин: 100 мг/сут в/м или в/в, на курс 3-6 г
2. ретиноиды (13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин, этретинат) в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в течение 2–3 месяцев), могут назначаться в комбинации с ПУВА, IFN- α
3. интерферон- α (IFN- α) также может использоваться как препарат первой линии для ПВ, III и СС и эффективен в умеренно высоких дозах: 3-10 МУ ежедневно или 3 раза в неделю. Можно комбинировать с ПУВА, ретиноидами и химиотерапией.
4. метотрексат назначают в дозах от 25 до 75 мг в неделю, можно комбинировать с IFN- α

2. Лечение поздних стадий (IIВ-IVВ) 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.

Для лечения поздних стадий применяются:

1. ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы. Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.
2. 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
3. Аллогенная трансплантация стволовых клеток может быть рекомендована пациентам молодого возраста в поздних стадиях заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.
4. Режимы системной химиотерапии, применяемые для лечения нодальных лимфом (табл. 4).

3. 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).

Таблица 4

Режимы системной химиотерапии, которые применяются для лечения поздних стадий ГМ

Терапия	Эффективность	Комментарии
СНОР	ОУО в стадии IIВ 66%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, очень короткий период ремиссии
ЕРОСН (etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, пероральный prednisolon)	ОУО в стадии IIВ-IV 80%	Миелосупрессия, повышен риск инфекционных осложнений, короткий период ремиссии
СМЕD/ABV (cyclophosphamide, methotrexate, etoposide, decadron/ adriamycin, bleomycin, vinblastine)	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 IIВ 75% III – 58%, IV – 50%	Рекомендован для лечения СС, требуется продолжительная терапия, лимфопения
Флударабин + IFN-α	ОУО в стадии IIВ-III 58%	Нейтропения

	IVB – 40%	
Флударабин + циклофосфамид	ОУО в стадии IIВ-III 55%	Лимфопения и пролонгированная миелосупрессия
Гемцитабин	ОУО в стадии IIВ-III 70%	Нейтропения

ОУО - общий уровень ответа на лечение (overall response rate)

4. Определение эффективности лечения

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

1) Кожные покровы

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 <25% увеличения до <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: $\geq 25\%$ 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 - 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

Частичная ремиссия: кумулятивное 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 и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: повышение $\geq 50\%$ СПР от исходных 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 низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: появление новых гистологически доказанных N_3 л/у $> 1,5$ 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: $\leq 50\%$ 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 полной и частичной ремиссии и прогрессирования заболевания

Прогрессирование заболевания: $> 50\%$ увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на $> 50\%$ 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/ μL)

Рецидив: повышение уровня опухолевых лимфоцитов в крови у пациентов с $\text{ПР} \geq V_1$

Учитывая критерии ответа для кожи, л/у, висцеральных органов и крови, определяется общий критерий ответа на лечение (табл. 5).

Таблица 5

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 ЧР	Все категории не в ПР/интактны и нет ПБ 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 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

Синдром Сезари

Синдром Сезари (СС) составляет менее 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

Международным обществом лимфом 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:
 - абсолютное количество клеток Сезари в крови ≥ 1000 клеток/мм³
 - 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 aberrantным иммунофенотипом, включающим отсутствие экспрессии CD7 ($\geq 40\%$ CD4+CD7- клеток) или CD26 ($\geq 30\%$ CD4+CD26- клеток)

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

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

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

Гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора методом ПЦР) исследования кожи и лимфатических узлов (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. Для дифференциальной диагностики различных видов эритродермических состояний, перечисленных выше, рекомендуется следующий алгоритм (схема 1).

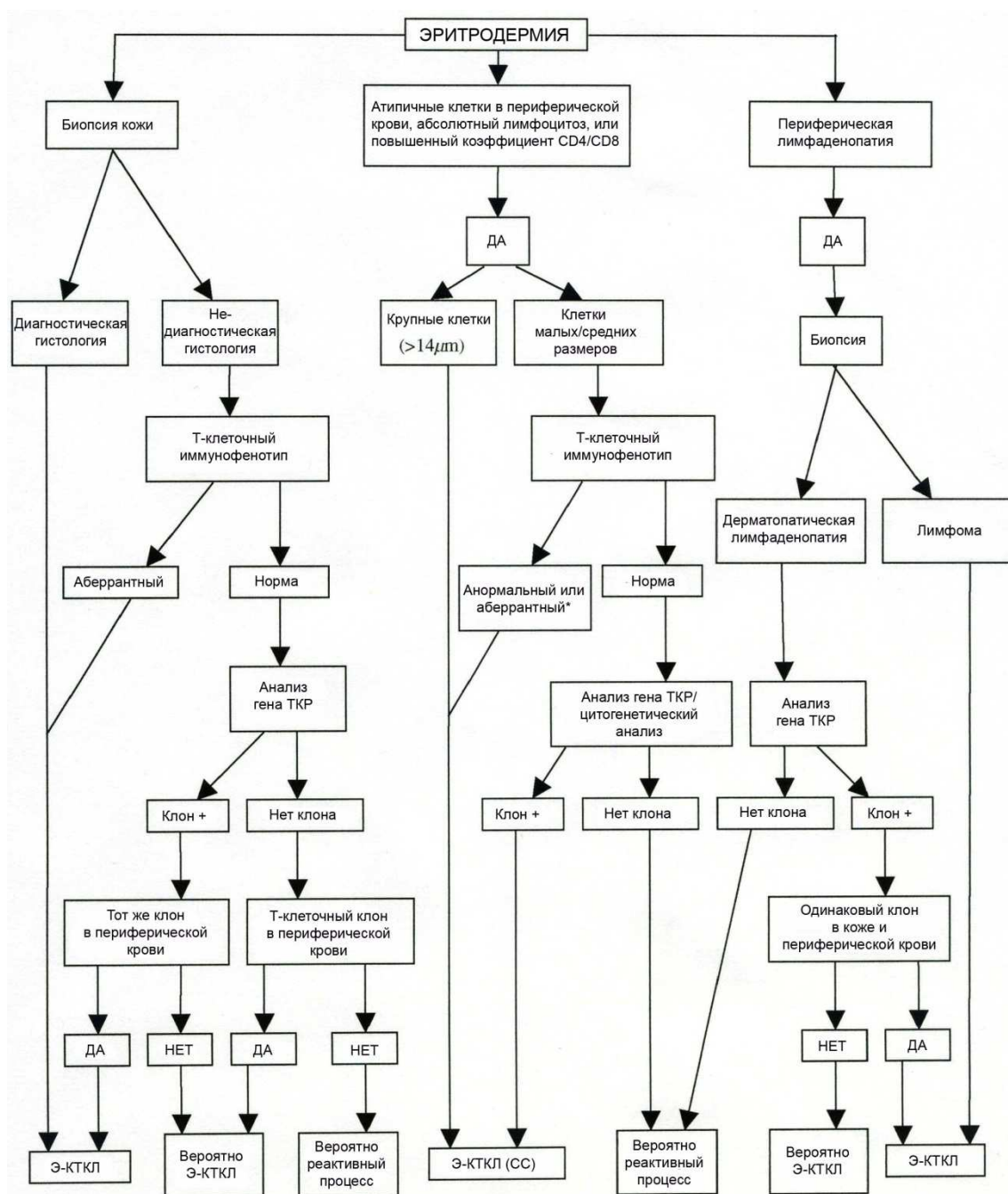
2. Стадирование и план обследования

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 В₂–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

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 или аберрантный 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)

Лечение²

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 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.

² Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

2. Терапия первой линии.

Наиболее эффективным методом первой линии терапии в настоящее время у пациентов с СС является **экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ)**, основанный на сочетании лейкофереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320 - 400 нм). 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 -2а (IFN- α -2а) также может использоваться как препарат первой линии для СС, он эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ: 9-18 МУ ежедневно в течение 3-х месяцев, затем 3 раза в неделю. При непереносимости высоких доз назначают 3-6 МУ ежедневно или 3 раза в неделю.

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

Виды комбинированной терапии, рекомендованные для лечения СС, приведены в таблице 1.

Таблица 6

Виды комбинированной терапии, используемые при лечении синдрома Сезари (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 препарата зависит от возраста пациента, степени тяжести поражения крови, общего соматического статуса и предыдущих видов лечения.

В терапии второй линии при лечении СС используются следующие препараты:

1. Хлорамбуцил (Лейкеран) в сочетании с системными глюкокортикостероидами: хлорамбуцил 2-12 мг/день + преднизолон 20 мг/день. Основным побочным эффектом является лейкопения, к ранним побочным эффектам относятся миело- и иммуносупрессия, гиперурикемия, к отсроченным – аменорея, бесплодие, интерстициальный фиброз легких, цистит, гепатотоксичность, периферическая нейропатия.
2. Пегилированный липосомальный доксорубин: вводится в дозе 20-30 мг/м² в/в каждые 2-4 недели.
3. Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) (вориностат). Назначается перорально по 400 мг ежедневно до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности. Из побочных эффектов встречаются тромбоцитопения, анемия, анорексия, тошнота, мышечные спазмы.
4. Гемцитабин (Гемзар): 1200 мг/м² в 1, 8 и 15 день 28-дневного цикла (3-6 курсов). Препарат хорошо переносится, из побочных эффектов наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения и анемия.
5. Деоксикоформицин (Пентостатин): 4-8 мг/м²/день 3 дня каждые 28 дней. Побочные эффекты: гематологические, гастроинтестинальные.
6. Сочетание флударабина (25 мг/м² каждые 3-4 недели) и циклофосфида (250 мг/м²/день 3 дня 1 раз в месяц) в течение 3-6 месяцев.
7. Аллогенная трансплантация костного мозга 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 и системные (10-20 мг преднизолон/сут) 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 наружных или длительном приеме системных глюкокортикостероидов).

К дополнительным видам терапии относится фототерапия: ПУВА-терапия и узковолновое 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 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 н/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+ лимфопрлиферативные заболевания кожи:

лимфоматоидный папулез,

первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи

Группа первичных кожных CD30+ лимфопрлиферативных заболеваний (ЛПЗ) является второй по частоте возникновения (после грибовидного микоза) и составляет 25% всех первичных лимфом кожи. Она представляет собой спектр заболеваний, включающий лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

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.

Диагностика

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

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

В большинстве случаев ЛиП характеризуется хроническим доброкачественным течением и не влияет на выживаемость, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных лимфопрлиферативных 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 ЛиП, возникать одновременно с ним или после его начала, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза. АКЛК также характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76% и 96%.

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

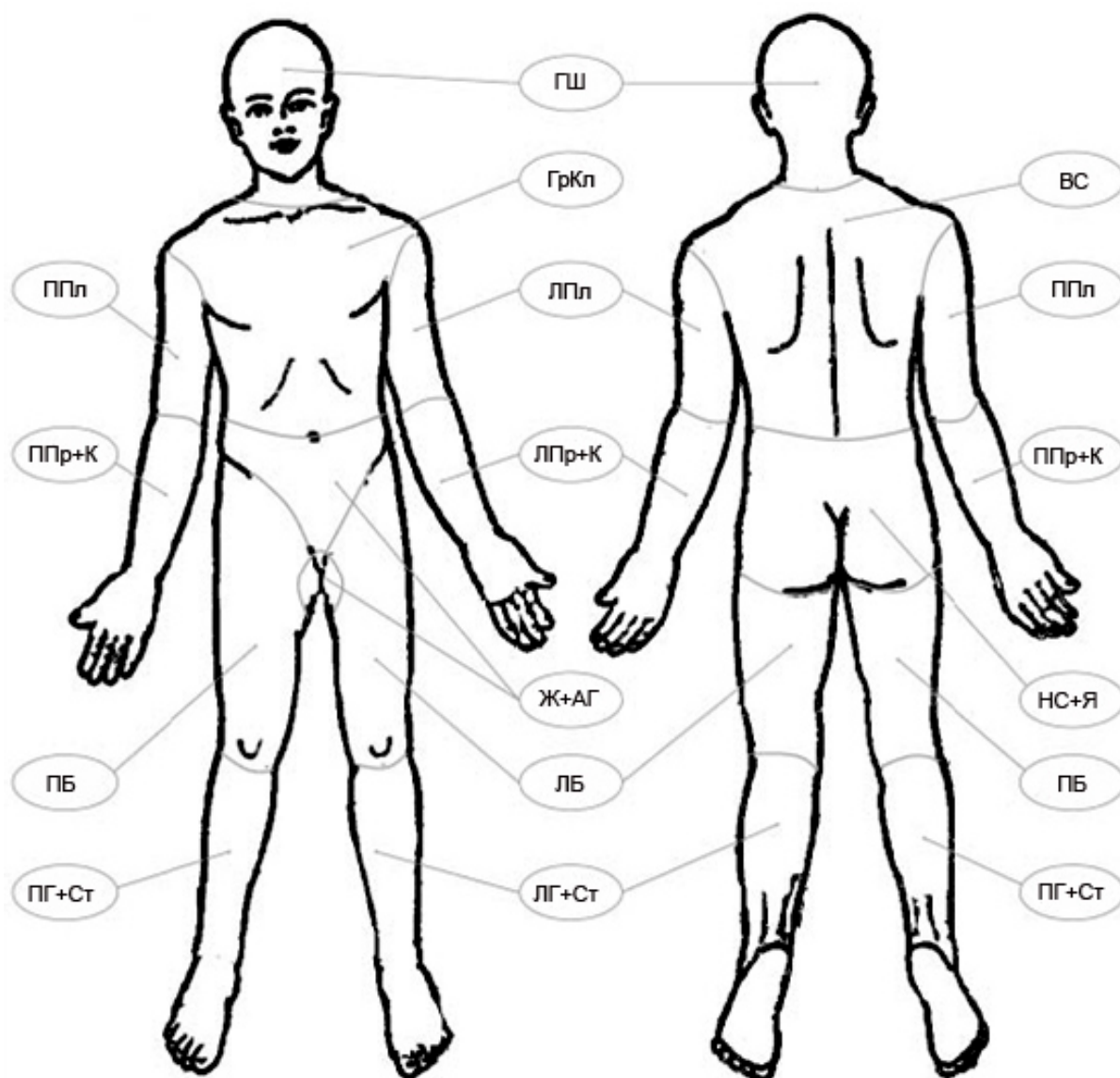
Внутренние органы

M₀ Нет вовлечения внутренних органов

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

* Деление кожного покрова на зоны приведено на схеме 2

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.

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 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 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)

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 переменной 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 переменной 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, которые были разработаны для лимфом кожи, отличных от ГМ/синдрома Сезари (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS) (табл. 1).

Проводить стадирование по схемам Ann Arbor или TNM не рекомендуется, так как пациенты с диссеминированными высыпаниями попадают в категорию IV, что подразумевает позднюю стадию, плохой прогноз и может привести к назначению неадекватного лечения.

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 лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ)
- В-симптомы (повышение температуры тела $> 38^{\circ}$, 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 л/у 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 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 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 новых более крупных узелковых высыпаний > 2см в диаметре.

Стабилизация заболевания: от <50% увеличения до <50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие 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 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 лимфатические узлы $<1,5$ см в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того, лимфатические узлы, 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 (сумма произведений максимального продольного размера \times максимальный поперечный размер 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 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 низшего уровня 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 низшего уровня у пациентов в ЧР

Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР

На настоящий момент остается неразрешенным вопрос, могут ли при ЛиП поражаться л/у и висцеральные органы. Возникновение CD30+ лимфопрролиферативного процесса в л/у и висцеральных органах рекомендовано расценивать как ассоциированную с ЛиП вторичную анапластическую крупноклеточную лимфому.

Лечение ЛиП³

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.

³ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

Учитывая прекрасный 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 низкими дозами метотрексата (5-30 мг/неделю, с 1-4-недельными перерывами). 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».

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

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.

Лечение АКЛК⁴

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 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 АКЛК с множественными распространенными высыпаниями рекомендовано лечение низкими 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 СНОР.

Литература

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

⁴ Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D

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 Sezary 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 longterm 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.