



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО  
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва  
2010**

# Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первичных лимфомах кожи

R. Willemze<sup>1</sup> & M. Dreyling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands;

<sup>2</sup>Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

## Заболеваемость

- Первичные лимфомы кожи (ПЛК), согласно определению являются неходжкинскими лимфомами не имеющими внекожных проявлений на момент диагноза.
- После гастроинтестинальных, ПЛК являются вторыми по частоте встречаемости среди экстранодальных неходжкинских лимфом с заболеваемостью равной 1/100 тыс. в год. ПЛК должны всегда быть четко отдифференцированы от вторичного поражения кожи при диссеминации лимфом с первичной нодальной или экстранодальной внекожной локализацией, отличающихся клинически, прогностически и требующих иных терапевтических подходов. В последней классификации ПЛК представлены отдельными нозологиями, подразделяющимися на Т- (ТКЛК) и В-клеточные варианты (ВКЛК).
- В Европе ТКЛК составляют 75-80% всех ПЛК; ВКЛК, соответственно, 20- 25%. В других частях земного шара ПЛК представлены в других соотношениях.

## Диагноз

- Диагноз ПЛК всегда должен быть основан на совокупности клинических, морфологических и иммуногистохимических данных. Обнаружение клонального Т-клеточного рецептора (TCR) или реаранжировки Ig генов может быть ценным диагностическим дополнением, однако решение о терапевтической тактике может быть принято только на основании клинической картины.
- Основной рабочей классификацией для ПЛК является классификация Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по исследованию и лечению рака (World Health Organization – European Organization for Research and Treatment of Cancer — WHO – EORTC).

## Стадирование

- Во всех случаях, за исключением ранних стадий и подвариантов грибовидного микоза (ГМ), а также лимфоматоидного папуллоза должно быть проведено адекватное стадирование для исключения экстракожных проявлений.
- Стадирование должно включать тщательное физикальное обследование, клинический анализ крови с подсчетом формулы, развернутый биохимический анализ, применение лучевых методов, а также биопсию и пункцию костного мозга при необходимости.

## Лечение

- Терапевтическая тактика зависит от типа и стадии ПЛК. По причине гетерогенности и редкости ПЛК крупные контролируемые клинические исследования в настоящее время отсутствуют, исключение составляют ряд текущих исследований новых фармакологических препаратов. Рекомендации, таким образом, основаны на ретроспективном анализе когортных исследований и комментариях экспертов, представленных на рабочем совещании Группы Кожных Лимфом EORTC и Международного сообщества Кожных Лимфом

(EORTC Cutaneous Lymphoma Group and the International Society for Cutaneous Lymphomas, ISCL).

### **Грибовидный микоз (ГМ) и его подварианты**

- Так как раннее применение агрессивной химиотерапевтической тактики связано с существенными побочными эффектами, рекомендован консервативный терапевтический подход с учетом стадии ГМ и его подвариантов.
- Для пациентов с ограниченными пятнами и бляшками может быть рекомендовано местное применение стероидов или наблюдение (wait and watch). Для более распространенного процесса (стадия IB) рекомендуется местное использование стероидов, PUVA-терапии (псорален + фототерапия UVA-спектра), фототерапии узкого спектра, UVB (только для пятен), а также местных цитостатических агентов типа мехлорэтамину или кармустина (BCNU). При наличии единичного или нескольких опухолевых образований (стадия II) возможно также сочетанное применение локальной лучевой терапии. Локальная лучевая терапия может приводить к излечению при локализованном ГМ, а также при педжетоидном ретикулезе.
- В случаях более распространенного бляшечного или опухолевидного процессов, а также случаях резистентности к местной терапии могут быть применены комбинации PUVA-терапии с интерферонами или ретиноидами, включая Бексаротин, а также тотальное облучение кожи электронным пучком.
- При рецидивах альтернативные подходы включают применение Denileukin diftitox, вориноста. Полихимиотерапия рекомендована только при поражении лимфоузлов и висцеральных метастазах (стадия IV), а также у пациентов с распространенной опухолевидной формой, неконтролируемой местной или иммуномодулирующей терапией.

### **Синдром Сезари (СС)**

- Представляя собой системный процесс (лейкоз) по определению, требует системной терапии. Местное лечение типа PUVA или стероидов может быть использовано в качестве адъювантной терапии.
- Терапией выбора при СС и эритродермоидном варианте ГМ может быть экстракорпоральный фотоферез (ЕСР) в монотерапии или в комбинации с другими методами, позволяющий получать ответ в 30-80% и полные ремиссии в 14-25% случаев. Доказательств преимущества ЕСР в сравнении со стандартной химиотерапией в низких дозах в контролируемых рандомизированных исследованиях на настоящий момент пока еще получено не было.
- Длительная терапия хлорамбуцилом в комбинации с преднизолоном эффективно контролирует болезнь, однако получение полного ответа маловероятно. Низкие дозы Метотрексата, Бексаротена, полихимиотерапия (ПХТ) и Алемтузумаб рекомендованы к применению во второй линии при СС. Альтернативные подходы включают вориностат, ингибиторы деацетилазы гистонов (особенно в эритродермических стадиях). Следует подчеркнуть, что сравнение результатов лечения разных исследований практически невозможно из-за разницы диагностических критериев, используемых для СС.

**Таблица №1. Классификация WHO-EORTC.**

<b>Т-клеточные лимфомы кожи</b>	<b>В-клеточные лимфомы кожи</b>
Грибовидный микоз (ГМ)	Первичная кожная лимфома маргинальной зоны
Варианты ГМ	Первичная кожная фолликулярная лимфома
Фолликулотропный ГМ	Первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ножной тип
Педжетоидный ретикулез	
Свисающий гранулематоз кожи	
Синдром Сезари	
Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания	
Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома	
Лимфоматоидный папулез	
Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки, паникулитоподобная	
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома , назальный тип	
Первичная Т-клеточная лимфома кожи, неспецифицированная	
Агрессивная эпидермотропная CD8+ ТКЛК*	
Кожная $\gamma/\delta$ Т-клеточная лимфома*	
Первичная кожная CD4+ мелкосреднеклеточная плеоморфная Т-клеточная лимфома*	
*- предварительные нозологии	

**Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания**

- Данная группа включает первичную кожную крупноклеточную анапластическую лимфому (К-АКЛ) и лимфоматоидный папулез (ЛП). К-АКЛ обычно манифестирует единичными или локализованными изъязвляющими опухолями или узлами, поддерживаемыми лучевой терапией или хирургическому иссечению. Пациенты с мультифокальными кожными проявлениями, так же как и ЛП могут также быть лечены лучевой терапией (при наличии небольшого количества образований) или Метотрекатом в низких дозах. ПХТ рекомендована только при исходном наличии внекожных очагов или их образовании при диссеминации процесса, а также в редких случаях быстрого кожного прогрессирования болезни.

**Т-клеточная паникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки (ТПЛК)**

- Термин используется в настоящее время для  $\alpha/\beta$  Т-клеточного типа, который обладает прекрасным прогнозом, если не сочетается с гемофагоцитарным синдромом (ГФС), имеющим крайне агрессивное клиническое течение и требующим немедленной терапии. Данные последнего исследования ТПЛК показали

5-ти летнюю выживаемость равную 91% без и 46% при наличии ГФС, соответственно. При ТПМК без ГФС рекомендованы системные стероиды или другие виды иммуносупрессивной терапии, в случае единичных кожных проявлений- радиотерапия. Полихимиотерапия (ПХТ) рекомендуется только в случае прогрессии, отсутствии ответа на иммуносупрессивную терапию или при сопутствующем ГФС.

#### **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип**

- Данный вариант практически всегда ассоциирован с вирусом Эпштейн-Барра и характеризуется язвенно-некротическим поражением центральной части лица при отсутствии поражений других участков кожи.
- Лимфома имеет агрессивное клиническое течение и подлежит лечению системной полихимиотерапией. При наличии единичных кожных проявлений или противопоказаний для применения ПХТ показана радиотерапия.

#### **Первичная Т-клеточная лимфома кожи, неспецифицированная**

- В группе первичных неспецифицированных лимфом кожи вошли три предварительных типа (таблица №1). Все случаи болезни имеют схожее агрессивное клиническое течение, низкую выживаемость и, таким образом, подлежат лечению системной ПХТ. Так как результаты лечения как правило оказываются неудовлетворительными, показано проведение аллогенной трансплантации на ранних сроках болезни. Единственным исключением является первичная кожная CD4+ мелкосредноклеточная плеоморфная Т-клеточная лимфома. Болезнь, как правило, проявляется единичным опухолевым узлом в области головы, подлежащим локальной радиотерапии или иссечению и имеет превосходный прогноз.

#### **Кожные В-клеточные лимфомы**

- В классификации WHO-EORTC различаются три основных варианта первичная кожная лимфома маргинальной зоны (ПМКЗ), первичная кожная фолликулярная лимфома (ПКФЛ), первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ножной тип (ПК-ДВКЛ-НТ). ПМКЗ и ПКФЛ являются индолентными лимфомами с 10-ти летней выживаемостью более 90%, в то время как ПК-ДВКЛ-НТ имеет худший прогноз и 5-ти летнюю выживаемость около 50%.
- На недавнем рабочем совещании EORTC Cutaneous Lymphoma Group и International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) были пересмотрены и утверждены терапевтические подходы, суммированные в Таблице №2. Интенсивность терапии существенно варьирует и лечение должно назначаться с учетом ECOG статуса пациента и наличия сочетанной патологии.

**Таблица №2. Рекомендации начальной терапии кожных В-клеточных лимфом.**

	<b>Распространенность процесса</b>	<b>Терапия первой линии</b>	<b>Альтернативная терапия</b>
ПЛМЗ	Единичные или ограниченные очаги	Локальная ЛТ Иссечение	IFN $\alpha$ в/о Ритуксимаб в/о (Антибиотики) <sup>а</sup> Внутриопухолевое введение стероидов
	Мультифокальное поражение	Wait-and-see Локальная ЛТ Хлорамбуцил Ритуксимаб <sup>б</sup> в/в	IFN $\alpha$ в/о Ритуксимаб в/о Местное или в/о применение стероидов
ПКФЛ	Единичные или ограниченные очаги	Локальная ЛТ Иссечение	(Антибиотики) <sup>а</sup> IFN $\alpha$ в/о Ритуксимаб в/о
	Мультифокальное поражение	Wait-and-see Локальная ЛТ Ритуксимаб в/в	R-CVP/СНОР <sup>с</sup>
ПК-ДВКЛ-НТ	Единичные или ограниченные очаги	R-СНОР+/-IFN $\alpha$	Локальная ЛТ Ритуксимаб в/в
	Мультифокальное поражение	R-СНОР	Ритуксимаб в/в

<sup>а</sup> В случае подтверждения наличия *B. Burgdorferi*; <sup>б</sup> Или другие препараты в монорежиме в течении ограниченного количества времени; <sup>с</sup> Исключительно в случаях распространенного процесса; в/в — внутривенное (системное) введение; в/о- внутриопухолевое введение

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785.
2. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
3. 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 Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
4. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 784–790.
5. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–1107.
6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–1030.
7. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
8. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
9. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.

11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of 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: 1713–1722.
12. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
13. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92: 784–794.
14. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
15. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
16. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
17. Grange F, Maubec E, Bagot M et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009; 145: 329–330.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: декабрь 2006 г.

Обновленная версия: декабрь 2009 г.

Перевод с английского: к.м.н. Е. В. Чигринова