

T-cell lymphomas: therapeutic possibilities for a limited choice

V.A. Doronin

ABSTRACT

Peripheral and cutaneous T-cell lymphomas (PTCLs and CTCLs) are a group of distinct non-Hodgkin's lymphomas (NHLs) with wide variation of molecular and genetic features, symptom patterns, and clinical manifestations. The diversity and rarity of these hematological disorders make clinical studies difficult, and treatment is improving slower than in more common B-cell NHLs. Thus, no standard therapies have been established for T-cell lymphomas so far. Treatment is often conducted within the frame of clinical trials. This article offers perspectives regarding the tailoring of treatment for patients with PTCL and CTCL. Novel therapies are also discussed.

Keywords: T-cell lymphomas, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, cutaneous T-cell lymphomas.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

V.A. Doronin, Scientific worker
vadim_doronin@mail.ru

Correspondence should be sent to

129336, ul. Chelyuskinskaya, d. 12, k. 1, kv. 64,
Moscow, Russian Federation
Tel.: +79262708345

Корреспондентский адрес:

129336, ул. Челюскинская, д. 12, к. 1, кв. 64,
Москва, Российская Федерация
Тел.: +79262708345

Принято в печать: 28 марта 2013 г.

Т-клеточные лимфомы: возможности терапии при ограниченном выборе

В.А. Доронин

РЕФЕРАТ

Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ и КТКЛ) представляют собой особую группу неходжкинских лимфом (НХЛ) с широким спектром молекулярных и генетических особенностей, а также разнообразными симптомами и клиническими проявлениями. Разнородность и редкость этих заболеваний создают трудности при проведении клинических исследований, а прогресс в лечении идет гораздо медленнее, чем при более распространенных В-клеточных НХЛ. Вследствие этого для Т-клеточных лимфом до настоящего времени не существует стандартов терапии. Лечение часто проводится в рамках клинических исследований. В статье рассматриваются оптимальные возможности терапии ПТКЛ и КТКЛ, обсуждаются также новые варианты лечения.

Ключевые слова:

Т-клеточные лимфомы, периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, кожные Т-клеточные лимфомы.

ВВЕДЕНИЕ

Т- и НК-клетки имеют общего костномозгового предшественника и на самых ранних стадиях проходят дифференцировку в центральных органах иммунной системы. Для Т-лимфоцитов необходим этап дифференцировки в тимусе, который включает перестройку генов Т-клеточного рецептора, экспрессию Т-клеточного рецепторного комплекса и подразделение Т-лимфоцитов на подтипы α/β и γ/δ . Посттимические Т-лимфоциты затем заселяют периферические лимфоидные органы. НК-клетки также имеют костномозговое происхождение, но для их дифференцировки не требуется процесс «обучения» в тимусе.

Термином «периферические Т-клеточные лимфомы» (ПТКЛ) обозначают опухоли, происходящие из зрелых (посттимических) Т-лимфоцитов и НК-клеток. Эта редкая группа заболеваний характеризуется патобиологической гетерогенностью и составляет около

15% всех лимфом. Вне зависимости от особенностей развития и течения это, за редким исключением, агрессивные лимфомы с плохим прогнозом. В классификации ВОЗ 2008 г. Т/НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания разделены на три основные подгруппы: протекающие с картиной лейкоза или диссеминацией, преимущественно экстранодальные или кожные, преимущественно нодальные (табл. 1) [1].

Подробный эпидемиологический анализ ПТКЛ проведен в рамках международного проекта по Т-клеточным лимфомам, в который вошло 22 центра из Северной Америки, Европы, Азии и проанализировано 1314 больных. Наиболее частой нозологической формой является периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная (ПТКЛн) — 25,9% всех ПТКЛ. На 2-м месте по частоте стоит ангиоиммунобластная лимфома (АИЛ) — 18,5%. Следующая по частоте — анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ),

Таблица 1. Классификация Т/НК-клеточных лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ (2008)

Лейкемические варианты Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний	
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	
Хроническое НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание*	
Агрессивный НК-клеточный лейкоз	
Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV-1)	(ТЛЛВ)
Системное EBV+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание у детей	
Экстранодальные	
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	(НК/ТКЛ, назальный тип)
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	(ТКЛЭ)
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	(ГЛТЛ)
Экстранодальные кожные	
Грибовидный микоз	(ГМ)
Синдром Сезари	(СС)
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	(ПКАККЛ)
Лимфоматоидный папулез	(ЛП)
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	(ППТКЛ)
Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома*	
Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома*	
Первичная кожная из мелких/средних клеток CD4+ Т-клеточная лимфома*	
Нодальные	
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	(АИЛ)
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+	(АККЛ ALK+)
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-*	(АККЛ ALK-)
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная	(ПТКЛн)

* Новые нозологические формы, представленные в классификации ВОЗ 2008 г.

на долю ее вариантов ALK+ и ALK- приходится 6,6 и 5,5% соответственно. Диагноз экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа (НК/ТКЛ, назальный тип) установлен в 10,4% случаев, а периферической Т-клеточной лимфомы/лейкоза взрослых (ТЛЛВ) — в 9,6%. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТКЛЭ), диагностирована в 4,7% случаев. Каждый из остальных вариантов ПТКЛ составляет не более 2% всего проанализированного материала.

Интересными представляются данные относительно географического распространения того или иного вида ПТКЛ. Так, ПТКЛн является наиболее частым вариантом в Северной Америке и Европе. НК/ТКЛ, назальный тип и ТЛЛВ распространены преимущественно в Азии и Латинской Америке. АККЛ ALK+ чаще всего диагностируется в Северной Америке, в то время как ТКЛЭ — в Европе. АИЛ также чаще встречается в Европе, нежели в других географических регионах [2].

Применительно к ПТКЛ до настоящего времени отсутствуют проспективные рандомизированные ис-

следования, которые определяли бы вариант терапии первой линии, а следовательно, не существует и единых стандартов лечения.

Половину всех случаев Т-клеточных лимфом составляют ПТКЛн, АИЛ и АККЛ ALK-. Несмотря на существенные патобиологические различия, в основе терапии этих нозологических форм лежит программа СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в первой ремиссии. АККЛ ALK+ представляется наиболее благоприятной формой ПТКЛ, и терапия СНОР и СНОР-подобными режимами в данном случае считается достаточной. Другие виды ПТКЛ — ТЛЛВ, НК/ТКЛ назальный тип, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (ГЛТЛ) — отличаются агрессивным течением и плохо отвечают на стандартную терапию. Их лечение имеет существенные отличия. Так, например, для продления ремиссии при ТЛЛВ и ГЛТЛ в качестве консолидации требуется выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Для НК/ТКЛ назального типа определяющим вариантом лечения при локальных поражениях служит лучевая терапия, а при распространенных стадиях — включение в схемы лечения L-аспарагиназы.

В 2012 г. проанализированы базы данных 18 регистров в рамках программы Национального института рака США по надзору, эпидемиологии и результатам лечения (The Surveillance, Epidemiology, and End Results — SEER), включающие информацию о всех подтипах ПТКЛ, зарегистрированных в США в период с 1992 по 2009 г. (всего 11 492 случая). Интересным представляется тот факт, что частота новых случаев ПТКЛ в США выросла за этот период времени в 3 раза (с 0,25:100 000 до 0,9:100 000). Наряду с этим отмечено снижение показателей общей выживаемости (ОВ). Так, например, 1-летняя ОВ в 1992 г. составляла 80,8%, а в 2009 г. — 69,1% [3]. Большинство новых препаратов для лечения ПТКЛ зарегистрировано в 2009 г. Их влияние на показатели выживаемости еще только предстоит определить. Исходя из этого, предпочтительным вариантом терапии ПТКЛ на сегодня считается включение пациентов в клинические исследования.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ТИПОВ ПТКЛ

ПТКЛн, АИЛ, АККЛ ALK-, АККЛ ALK+ составляют основную часть периферических Т-клеточных лимфом. Большинству больных в рамках международного проекта по Т-клеточным лимфомам проводилось лечение, включавшее антрациклины, и лишь немногие из них получили аутоТГСК в качестве консолидации [2]. Данные 5-летней ОВ и 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты терапии основных типов периферических Т-клеточных лимфом с использованием стандартных режимов, включающих антрациклины [2]*

Вариант	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ	5-летняя БСВ, 0–1 фактор МПИ	5-летняя БСВ, 4–5 факторов МПИ
Периферическая Т-клеточная лимфома неуточненная	32%	20%	33%	6%
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	32%	18%	34%	16%
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-	49%	36%	62%	13%
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+	70%	60%	80%	25%

* 85% больных получали терапию, включавшую антрациклины без консолидации аутоТГСК.

МПИ — Международный прогностический индекс.

Таблица 3. Проспективные исследования по применению аутоТГСК в качестве консолидации ремиссии при периферической Т-клеточной неутонченной, ангиоиммунобластной Т-клеточной, анапластической крупноклеточной ALK– лимфомах

Показатель	J. Rodrigues et al. [8]	S. Mercadal [9]	P. Reimer et al. [10]	F. d'Amore et al. [11]
Число пациентов	26	41	83	166
Медиана наблюдения	35 мес.	3,2 года	33 мес.	60,5 мес.
Общий ответ	81 %	59 %	79 %	83 %
Общая выживаемость	73 % (3 года)	39 % (4 года)	48 % (3 года)	51 % (5 лет)
Выживаемость без прогрессирования	53 % (3 года)	30 % (4 года)	36 % (3 года)	44 % (5 лет)

Как видно из приведенных данных, 5-летняя ОВ больных с ПТКЛн и АИЛ одинакова и составляет 32 %. Несколько лучше показатели 5-летней ОВ (49 %) у больных АККЛ ALK–. Наиболее благоприятный прогноз имеют пациенты с АККЛ ALK+: показатель 5-летней ОВ в этой группе самый высокий и составляет 70 %. Количество неблагоприятных прогностических факторов, выделенных в соответствии с Международным прогностическим индексом (МПИ), существенно влияет на показатели выживаемости при каждом из представленных в таблице вариантов Т-клеточных лимфом. Сопоставимые данные были получены в крупном одноцентровом исследовании, проведенном Агентством рака Британской Колумбии (British Columbia Cancer Agency — ВССА). По его результатам, несмотря на достаточно высокую частоту полных ремиссий (ПР) (ПТКЛн — 64 %, АИЛ — 55 %), 5-летняя ОВ составляла 35, 43 и 36 % для ПТКЛн, АККЛ ALK– и АИЛ соответственно. Подавляющее число больных в этом исследовании также не получали аутоТГСК в качестве консолидации [4].

Отсутствие проспективных исследований, посвященных лечению Т-клеточных лимфом, вынуждает гематолога опираться только на результаты исследований II фазы, различные ретроспективные и пилотные исследования, а также личный опыт. При выборе терапии Т-клеточных лимфом необходимо учитывать два важных обстоятельства: 1) СНОР не излечивает большинство больных; 2) добавление других противоопухолевых препаратов к схеме СНОР позволяет достичь лучшего ответа, но это преимущество ограничивается токсичностью. Два примера такого подхода — это добавление этопозиды и алемтузумаба к схеме СНОР [5, 6]. Так, в германском исследовании при использовании схемы СНОР + этопозид был получен лучший эффект в сравнении с СНОР, но это касалось только больных молодого возраста. У пациентов старше 60 лет такого же результата достичь не удалось по причине токсичности [5]. Точно так же комбинация СНОР + алемтузумаб позволяет получить большее число ремиссий, но угрожающие жизни инфекционные осложнения нивелируют это преимущество [6]. Попытки проведения терапии первой линии предположительно более активными схемами (не на основе СНОР) тоже не продемонстрировали убедительных результатов. Так, в исследовании SWOG при использовании режима REGS (цисплатин, этопозид, гемцитабин, метилпреднизолон) у первичных больных ПТКЛ 2-летняя ОВ составила всего 30 % [7].

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии

Учитывая недостаточную эффективность СНОР и СНОР-подобных схем химиотерапии при ПТКЛн, АИЛ, АККЛ ALK–, существующая в настоящее время клини-

ческая практика предполагает использование аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии. По этому поводу нет рандомизированных исследований, но несколько проспективных исследований показывает преимущества такого подхода (табл. 3).

В исследовании Р. Reimer и соавт. за период с 2000 по 2006 г. было включено 83 пациента со следующими вариантами ПТКЛ: ПТКЛн (39 %), АИЛ (33 %), АККЛ ALK– (16 %) [10]. После 4 курсов терапии первой линии по программе СНОР осуществлялось рестадирирование. При достижении ПР проводили 2 цикла мобилизационной терапии (первый: дексаметазон, кармустин, мелфалан, этопозид и цитарабин; второй: этопозид, метилпреднизолон, цитарабин, цисплатин) с последующим сбором стволовых клеток. Далее, после тотального облучения и введения циклофосфида (60 мг/кг) выполнялась аутоТГСК. В случае отсутствия ПР дополнительно проводили 2 курса СНОР. Мобилизация стволовых клеток осуществлялась при достижении как минимум частичного ответа. Общий ответ составил 79 %, а 55 (66 %) из 83 больных, включенных в исследование, была выполнена аутоТГСК. По результатам данного исследования, 3-летняя ОВ составила 48 %. В группе больных, получивших аутоТГСК, этот показатель был равен 71 %, а у пациентов, которым аутоТГСК не проводилась, — 11 %.

Самое крупное исследование по изучению роли аутоТГСК в первой линии терапии ПТКЛ проведено Nordic Lymphoma Group [11]. В него было включено 166 больных ПТКЛн, АИЛ, АККЛ ALK– и ТКЛЭ. Индукционная терапия включала 6 курсов СНОЕР-14. При получении ПР или частичной ремиссии (ЧР) проводилась высокодозная терапия (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан или циклофосфамид) с последующей аутоТГСК, которая была выполнена 115 (71 %) больным. Общий ответ составил 82 %, а ПР — 51 %; 5-летняя ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 51 и 44 % соответственно.

Общепринятая тактика лечения ПТКЛ предполагает использование аутоТГСК для консолидации первой ремиссии (исключая пациентов с АККЛ ALK+). Безусловно, для определения более строгих показаний к применению аутоТГСК необходимы рандомизированные исследования. На рис. 1 приведен современный алгоритм лечения нодальных ПТКЛ.

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

Группа экстранодальных Т-клеточных лимфом включает редкие заболевания, имеющие определенную тканевую или органную локализацию. К ним относятся гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, паникулитоподобная Т-клеточная лимфома, экстранодальная НК/Т-клеточная

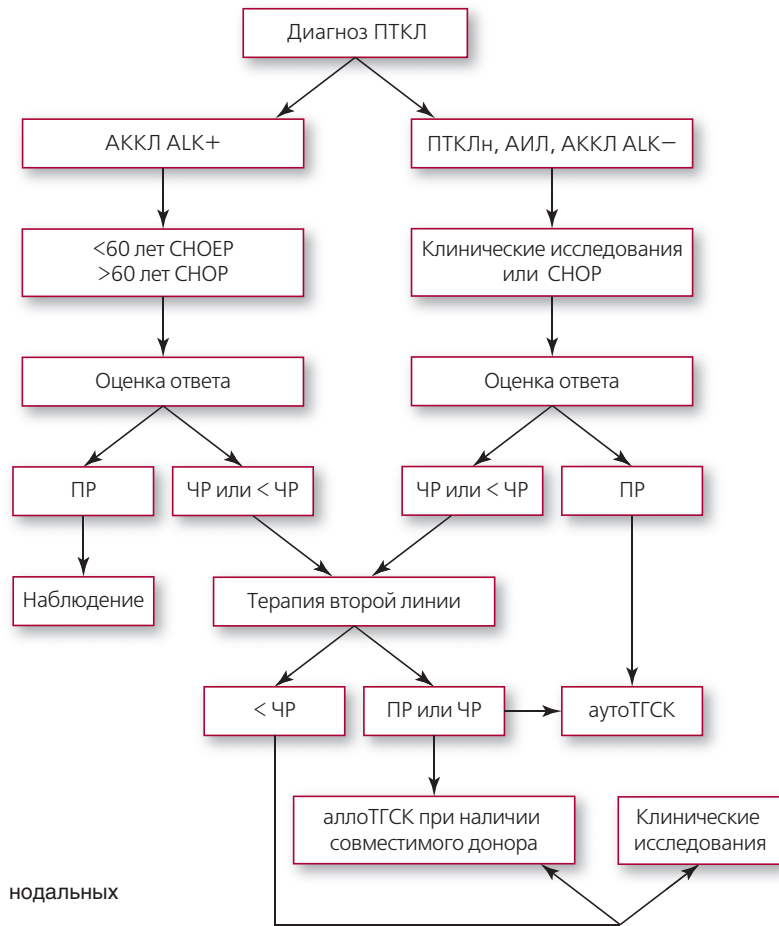


Рис. 1. Алгоритм лечения периферических нодальных Т-клеточных лимфом

лимфома, назальный тип. Данные по выживаемости при этих вариантах Т-клеточных лимфом приведены в табл. 4.

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

В норме Т-клетки γ/δ представляют собой небольшую популяцию цитотоксических лимфоцитов, имеющих тропизм к эпителиальным тканям и синусоидам красной пульпы селезенки. ГЛТЛ была впервые описана в 1990 г. J.P. Faucet и соавт. [12]. Авторы наблюдали 2 больных с В-симптомами, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенией и отсутствием лимфаденопатии. В обоих случаях была выявлена инфильтрация синусов ткани печени Т-лимфоцитами с фенотипом CD3+ γ/δ TCR+. Это контрастировало с обычным характером поражения при лимфомах, когда опухолевый инфильтрат обнаруживается в портальных трактах печени и белой пульпе селезенки. У этих 2 пациентов отмечалось быстро прогрессирующее течение заболевания, несмотря на лечение.

ГЛТЛ составляет 1,4 % всех лимфом и является одним из наиболее агрессивных видов лимфоидных опухолей. Большинство больных погибают в течение года после

Таблица 4. Показатели выживаемости больных при редких вариантах экстранодальных Т-клеточных лимфом [2]

Вариант	5-летняя ОВ	5-летняя БСВ
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	7%	0%
Периферическая Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	20%	4%
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	64%	24%
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	42%	29%

появления первых симптомов заболевания, 5-летняя ОВ составляет всего 7 % [2]. Клинико-лабораторные характеристики ГЛТЛ представлены в табл. 5.

При морфологическом исследовании опухолевая инфильтрация обнаруживается в синусоидах красной пульпы селезенки и в печени, при этом, как правило, не поражается портальная триада и не происходит деструкция гепатоцитов (рис. 2).

Опыт лечения ГЛТЛ включает различные индукционные режимы, главным образом на основе схемы CHOP и препаратов платины [13–15]. Несмотря на то что эффект отмечен у $2/3$ больных, ответ на терапию, как правило, короткий. G.S. Falchook и соавт. проанализировали результаты лечения 15 больных ГЛТЛ [16]. У 7 из них получен полный ответ, 3 из которых выполнена аутоТГСК. Медиана ОВ у ответивших на лечение составляла 13 мес. по сравнению с 8 мес. у больных с неэффективной индукционной терапией.

Таблица 5. Клинико-лабораторная характеристика гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы

Клинические характеристики	В основном болеют молодые мужчины Гепатоспленомегалия при отсутствии лимфаденопатии Поражение костного мозга (цитопения) Риск ГЛТЛ повышен при воспалительных заболеваниях кишечника
Иммунофенотип	CD2+CD3+CD4–CD5–CD7+CD8– В некоторых случаях CD8+CD16+CD56+ Неактивный цитотоксический фенотип TIA-1+, перфорин–
Генетика	TCR γ/δ Изохромосома 7q в 40–70% случаев
Течение	Медиана выживаемости 8–12 мес.

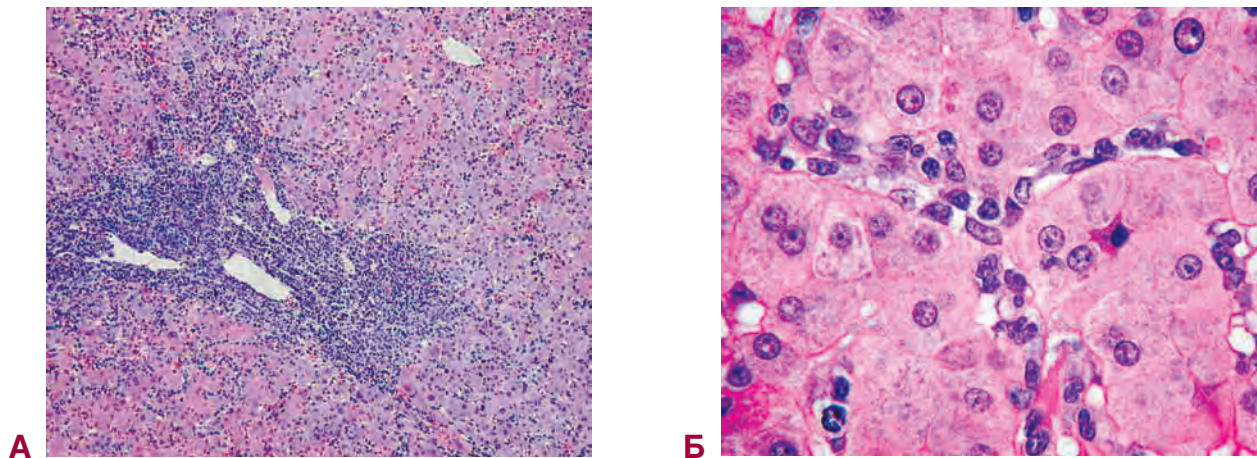


Рис. 2. Инфильтрация ткани печени при гепатолиенальной Т-клеточной лимфоме. Окраска гематоксилином и эозином, (А) малое увеличение, (Б) $\times 400$ (фотографии любезно предоставлены д-ром мед. наук, проф. Ю.А. Криволаповым)

Учитывая крайне агрессивный характер течения ГЛТЛ и неудовлетворительные результаты лечения, всем больным при наличии совместимого донора должна быть предложена аллотГСК.

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) характеризуется опухолевой инфильтрацией подкожной жировой клетчатки. При микроскопическом исследовании отчетливо видно, как опухолевые лимфоциты кольцом окружают жировые клетки (рис. 3). ППТКЛ составляет 0,9 % всех ПТКЛ [2].

ППТКЛ представлена двумя иммунофенотипическими вариантами: $\gamma\delta$ и $\alpha\beta$. Установлено, что 5-летняя общая выживаемость при фенотипе $\alpha\beta$ составляет 82 %, а при $\gamma\delta$ — всего 11 %. В классификации ВОЗ 2008 г. к собственно ППТКЛ отнесены только случаи с фенотипом $\alpha\beta$, а фенотип $\gamma\delta$ характеризует новую нозологию — первичную кожную $\gamma\delta$ -клеточную лимфому [17].

Клиническая картина характеризуется наличием одного или множественных подкожных узелков на различных участках тела. Поражение других органов, как правило, отсутствует. Узелки могут быть разного размера и напоминать доброкачественный панникулит. Иногда они могут некротизироваться и изъязвляться. Поражение костного мозга встречается редко, а наблюдаемая в некоторых случаях цитопения обусловлена цитокиновыми реакциями [18, 19].

Первичная кожная $\gamma\delta$ -клеточная лимфома характеризуется диссеминированным поражением кожи (преимущественно, верхние и нижние конечности) часто с изъязвлениями и некрозами.

Сравнительная характеристика ППТКЛ и первичной кожной $\gamma\delta$ -клеточной лимфомы представлена в табл. 6.

Единого мнения о вариантах противоопухолевой терапии этого заболевания в настоящее время нет. Учитывая неблагоприятный прогноз, первичную кожную $\gamma\delta$ -клеточную лимфому следует лечить по тем же принципам, что и другие агрессивные ПТКЛ (например, гепатолиенальную) с использованием полихимиотерапии на индукционном этапе с последующей аллотГСК.

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

ТКЛЭ составляет 4,7 % всех ПТКЛ. Этот вариант лимфомы чаще встречается в Европе. Заболевание

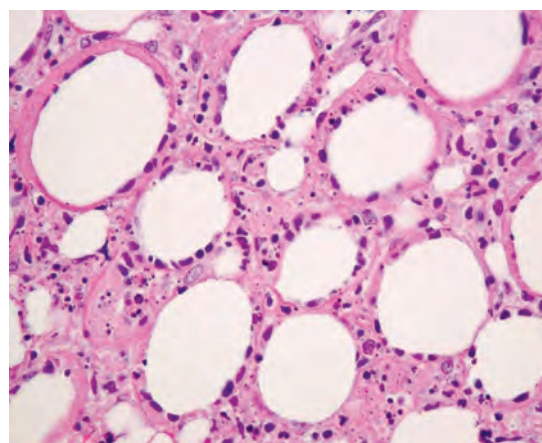


Рис. 3. Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Опухолевые лимфоциты окружают жировые клетки, $\times 200$ (фотография любезно предоставлена д-ром мед. наук, проф. Ю.А. Криволаповым)

Таблица 6. Сравнительная характеристика подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы и первичной кожной $\gamma\delta$ -клеточной лимфомы (данные EORTC [17])

Показатель	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	Первичная кожная $\gamma\delta$ -клеточная лимфома
Число пациентов	63	29
Медиана возраста, лет	36	59
Изъязвления кожи, %	6	45
Гемофагоцитарный синдром, %	17	45
CD8+, %	95	10
CD56+, %	0	60
Цитотоксические белки, %	100	100
Терапия		
СНОР, %	49	70
Иммунодепрессанты, %	38	10
Лучевая терапия, %	5	5
Ответ на лечение		
ПР/ЧР, %	67/13	30/35
5-летняя ОВ, %	82	11
5-летняя БСВ, %	85	11

характеризуется инфильтрацией опухолевыми лимфоцитами эпителия ЖКТ (рис. 4).

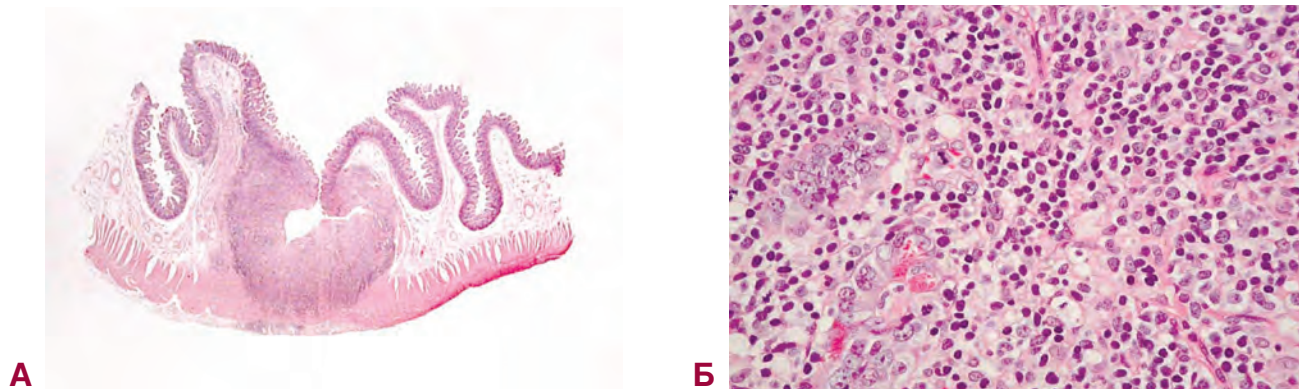


Рис. 4. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ТКЛЭ). Инфильтрация эпителия тонкой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, (А) малое увеличение, (Б) $\times 200$ (фотографии любезно предоставлены д-ром мед. наук, проф. Ю.А. Криволаповым)

Таблица 7. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

ТКЛЭ, тип 1	ТКЛЭ, тип 2
80–90 % всех случаев	10–20 % всех случаев
Ассоциирован с целиакией	Возникает спорадически
Полиморфная лимфоидная инфильтрация	Мономорфная лимфоидная инфильтрация
CD3+CD7+CD8–(20%+)TCR β +/-, редко CD30+	CD3+CD4–CD8+CD56+TCR β +
Интраэпителиальные лимфоциты с признаками атипии	Интраэпителиальные лимфоциты с нормальной морфологией
В клинической симптоматике доминирует потеря массы тела	Часто проявляется обструкцией или перфорацией кишки

В классификации ВОЗ ТКЛЭ разделена на два типа: тип 1 и тип 2. Первый связан с предшествующим анамнезом целиакии. Сравнительная характеристика двух типов ТКЛЭ представлена в табл. 7.

В основе лечения ПТЛЭ лежит хирургическая резекция пораженного участка кишки с последующей химиотерапией. Показать преимущества стандартной химиотерапии после радикальной резекции крайне сложно ввиду малого числа наблюдений и отсутствия рандомизированных исследований. В любом случае результаты стандартной терапии крайне неудовлетворительные: 5-летняя ОВ составляет 20 %, 5-летняя ВБП — 4 %. Даже в группе с низким МПИ 5-летняя ОВ не превышает 30%-й рубеж (29 %) [2]. Общепринятой современной стратегией в тех случаях, когда это возможно, считается интенсификация лечения с использованием аутоТГСК.

В 2012 г. рабочей группой по изучению лимфом EBMT проанализированы результаты аутоТГСК у 44 больных ПТЛЭ [20]. Ко времени трансплантации 55 % пациентов имели ПР или ЧР. В качестве высокодозной программы использовался курс BEAM. При медиане наблюдения 46 мес. 4-летние ВБП и ОВ составили 54 и 59 % соответственно. Интересно отметить тот факт, что все рецидивы развивались в первые 2,5 года после трансплантации, а спустя этот период ни одного рецидива зарегистрировано не было. Таким образом, при ПТЛЭ оправдан интенсивный терапевтический подход. Результаты аллоТГСК оценить не представляется возможным ввиду малого числа наблюдений. Однако учитывая агрессивное течение заболевания, было бы оправдано сравнительное исследование ауто- и аллоТГСК.

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

В классификации ВОЗ 2008 г. НК/ТКЛ назального типа определена как преимущественно экстранодальная лимфома, характеризующаяся поражением сосудов с деструкцией их стенки (рис. 5, А), некрозами (рис. 5, В), цитотоксическим фенотипом опухолевых клеток и ассоциацией с вирусом Эпштейна—Барр [1]. Ранее заболеванию давали различные названия: летальная срединная гранулема, ангиоцентрическая Т-клеточная лимфома, полиморфный ретикулез. НК/ТКЛ назального типа поражает преимущественно верхние отделы дыхательных путей и пищеварительного тракта (рис. 5, Б), область носовой полости и придаточные пазухи носа. Однако в процесс могут также вовлекаться кожа, мягкие ткани, ЖКТ, легкие, яички [1].

Терапия НК/ТКЛ назального типа зависит от степени распространенности опухоли. При локальном поражении в качестве первого этапа лечения принципиально использование лучевой терапии. У больных, получивших только лучевую терапию при локальном поражении, частота ПР достигает более 65 %. Показатель 5-летней ОВ варьирует от 42 до 83 % [21, 22]. Особое значение имеет суммарная очаговая доза (СОД) лучевого воздействия: она должна составлять не менее 50 Гр. Важно отметить, что при локальных стадиях НК/ТКЛ назального типа применение химиотерапии, включающей антрациклины, перед лучевой терапией себя не оправдало. W.S. Kim и соавт. провели исследование по эффективности СНОР с последующей лучевой терапией [23]. У 17 больных с локальным поражением проведено 4 курса СНОР с последующей лучевой терапией в СОД 45 Гр. Лечение удалось закончить только у 6 пациентов, у остальных отмечено прогрессирование в период проведения химиотерапии. В Японии и Корее ведутся исследования по изучению одновременного (конкурентного) применения лучевой и химиотерапии. Первые результаты обнадеживают, но окончательные выводы делать пока преждевременно.

Основой терапии распространенных стадий, а также рецидивов и рефрактерных форм служат препараты L-аспарагиназы. Полихимиотерапия SMILE (дексаметазон, метотрексат, ифосфамид, L-аспарагиназа, этопозид) у больных с распространенными стадиями позволяет получить общий ответ в 79 % случаев, при этом 1 год переживает 55 % пациентов. Токсичность режима (нейтропения IV степени в 92 % случаев) позволяет его использовать только у молодых больных с удовлетворительным соматическим статусом [24].



Рис. 5. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип:

А — ангиоцентрический рост опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; *Б* — локальное поражение эпителия твердого нёба; *В* — поражение придаточных пазух носа с инвазией в прилегающие ткани

ПЕРВИЧНЫЕ КОЖНЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы (ПКТКЛ) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, характеризующихся клональной пролиферацией Т-лимфоцитов в коже. Они составляют 75–80 % всех кожных лимфом. Различия между первичными лимфомами кожи и вторичным ее поражением при других лимфомах требуют тщательного анализа клинической картины, патоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических данных. Первичные лимфомы кожи отличаются от нодальных характером течения, прогнозом и подходами к терапии. Это обстоятельство вызвало необходимость создать подробную классификацию, характеризующую весь спектр первичных кожных лимфом. В 2005 г. на основе классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO) для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [1] и классификации лимфом кожи Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [25] создана WHO-EORTC-классификация кожных лимфом, наиболее полно охватывающая весь спектр этих заболеваний [26].

Т-клеточные лимфомы с первичной кожной манифестацией представлены 13 нозологическими формами (табл. 8). Наиболее часто встречающиеся подтипы — грибовидный микоз, синдром Сезари, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфоматоидный папулез. Они составляют приблизительно 95 % всех Т-клеточных кожных лимфом.

Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания

Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания — 2-й по частоте тип ПКТКЛ (25 % всех ПКТКЛ). К ним относятся лимфоматоидный папулез (ЛП) и первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (ПКАККЛ). Пик заболеваемости ЛП приходится на пятую декаду жизни, ПКАККЛ — на шестую [26]. ЛП характеризуется рецидивирующими высыпаниями самопроизвольно разрешающихся папулезных элементов (рис. 6, А) с гистологическими признаками агрессивной лимфомы [27]. Одной из особенностей ЛП является его сочетание с другими лимфоидными опухолями примерно в 20 % случаев, а также высоким риском развития опухолей нелимфоидной природы [28]. Наиболее часто он ассоциируется с грибовидным микозом,

Таблица 8. Классификация первичных Т-клеточных лимфом кожи WHO-EORTC (2005)

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи
Грибовидный микоз
Подтипы грибовидного микоза
Фолликулотропный грибовидный микоз
Педжетоидный ретикулез
Синдром гранулематозной «вялой» кожи
Синдром Сезари
Первичные кожные CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
Лимфоматоидный папулез
Подкожная паникулитоподобная 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

лимфомой Ходжкина и АККЛ. Последние, как правило, развиваются уже на фоне клинических проявлений ЛП, но иногда могут возникать одновременно или даже предшествовать ему. ПКАККЛ также имеет гистологию агрессивной лимфомы. Клиническая картина обычно представлена одним или несколькими узлами, имеющими тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний — верхние и нижние конечности (рис. 6, Б). В 25 % случаев наблюдается спонтанная регрессия кожных поражений. Гистологическая картина этих опухолей часто приводит к необоснованному назначению агрессивных схем лечения, в то время как оба заболевания имеют благоприятный прогноз. При ЛП 5-летняя выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составляет 100 %, а при ПКАККЛ — 85–90 % [28, 29].

Опухолевыми предшественниками при ЛП и ПКАККЛ являются активированные лимфоциты, экспрессирующие антиген CD30. Опухолевый субстрат представлен клетками с плеоморфной, анапластической или иммунобластной морфологией. Часто встречаются митозы. Дифференциальный диагноз должен проводиться со вторичным поражением кожи при нодальной АККЛ. Экспрессия антигена эпителиальных мембран (ЕМА) и белка ALK обнаруживается крайне редко при ЛП и ПКАККЛ, что служит важным признаком, позволяющим

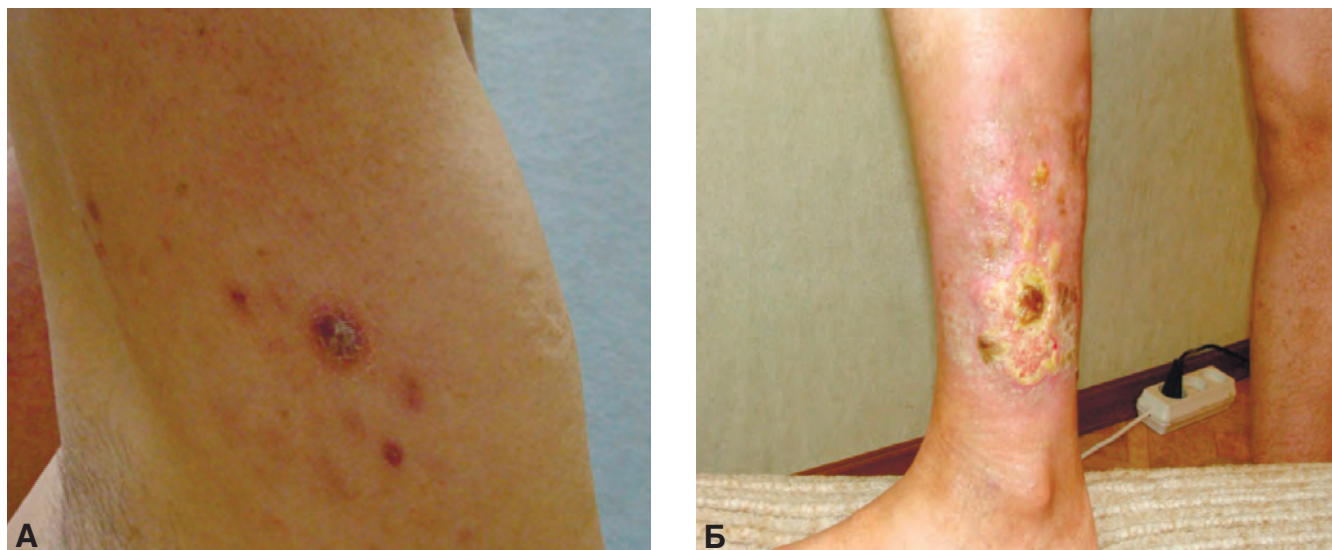


Рис. 6. Поражение кожи при лимфоматоидном папулезе и первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфоме: А — лимфоматоидный папулез (фотография любезно предоставлена д-ром мед. наук, проф. И.Э. Белоусовой); Б — первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома

дифференцировать первичную кожную анапластическую лимфому от нодальной анапластической лимфомы с поражением кожи [30].

Большинству больных ЛП лечение не требуется. Показаниями к началу лечения служат множественные кожные поражения с явлениями эксфолиации, особенно когда они приводят к косметическим дефектам, локализуясь на лице и конечностях. Наиболее эффективным вариантом терапии считается назначение малых доз метотрексата (10–60 мг/нед.). В 90 % случаев это позволяет контролировать течение заболевания, а у 20 % больных можно получить стойкую ремиссию. Если препарат эффективен, то у большинства пациентов наблюдается ПР кожных проявлений в течение 4 нед. [31]. При неэффективности метотрексата используется PUVA-терапия в дозе 50–480 Дж/см² 2 раза в неделю.

Как уже упоминалось, для ПКККЛ в 25 % случаев характерна спонтанная регрессия кожных морфологических элементов. Это делает оправданной наблюдательную тактику как минимум в течение 4–6 нед. Если происходит спонтанная регрессия, то лечение не назначают. У небольшого числа больных рецидив не наступает [32]. При назначении терапии необходимо руководствоваться степенью распространенности кожных поражений. При наличии солитарных очагов предпочтительно использовать лучевую терапию электронным пучком (4–10 МэВ) в СОД 40 Гр [32, 33]. При множественных поражениях назначается метотрексат по тем же принципам, что и при ЛП. При неэффективности метотрексата альтернативой может служить пероральный этопозид [34]. Режимы полихимиотерапии (СНОР и СНОР-подобные схемы) применяют только в случаях резистентности к предыдущим методам лечения.

Грибовидный микоз/синдром Сезари

Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная опухоль кожи, составляющая 1 % всех неходжкинских лимфом и половину Т-клеточных кожных лимфом. Средний возраст ко времени диагностики 57 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1. Заболеваемость ГМ в мире равна 6–7 случаев на

1 млн населения [35]. Гистологическая картина представлена инфильтратом плеоморфных (церебриформных) лимфоидных клеток малых и средних размеров, наличием интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком («haloed lymphocytes»). Лимфоидный инфильтрат разрушает зону эпидермально-дермального стыка и распространяется в эпидермис с образованием микроабсцессов Потрие (рис. 7).

Опухолевые клетки при ГМ имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (CD3+CD4+CD45RO+CD8–). Редко может наблюдаться фенотип CD4–CD8+. Демонстрацией aberrантного фенотипа при ГМ является утрата пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7, что во многих случаях служит важным дополнением к диагнозу [36].

Синдром Сезари (СС) — лейкозная форма ПТКЛ, характеризуется эритродермией, лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-лимфоцитов (клеток Сезари) в коже и крови. Гистологические изменения при СС в целом сходны с таковыми при ГМ.

Диагностические критерии синдрома Сезари:

- абсолютное число клеток Сезари в крови не менее 1000/мкл;
- иммунофенотипические аномалии (расширенная CD4+ Т-клеточная популяция, приводящая к увеличению соотношения CD4/CD8 более чем в 10 раз, и утрата Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5);
- демонстрация Т-клеточной клональности в крови молекулярно-генетическими методами [37].

Эволюция ГМ предполагает смену кожных морфологических элементов: пятна, бляшки, опухоли, эритродермия (рис. 8). Это деление до некоторой степени условно, поскольку одновременно на коже может быть представлено сразу несколько из указанных выше типов поражений.

Стадирование ГМ/СС проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака (ISCL-EORTC) (табл. 9) [38].

Основные принципы терапии ГМ/СС можно сформулировать следующим образом [39]:

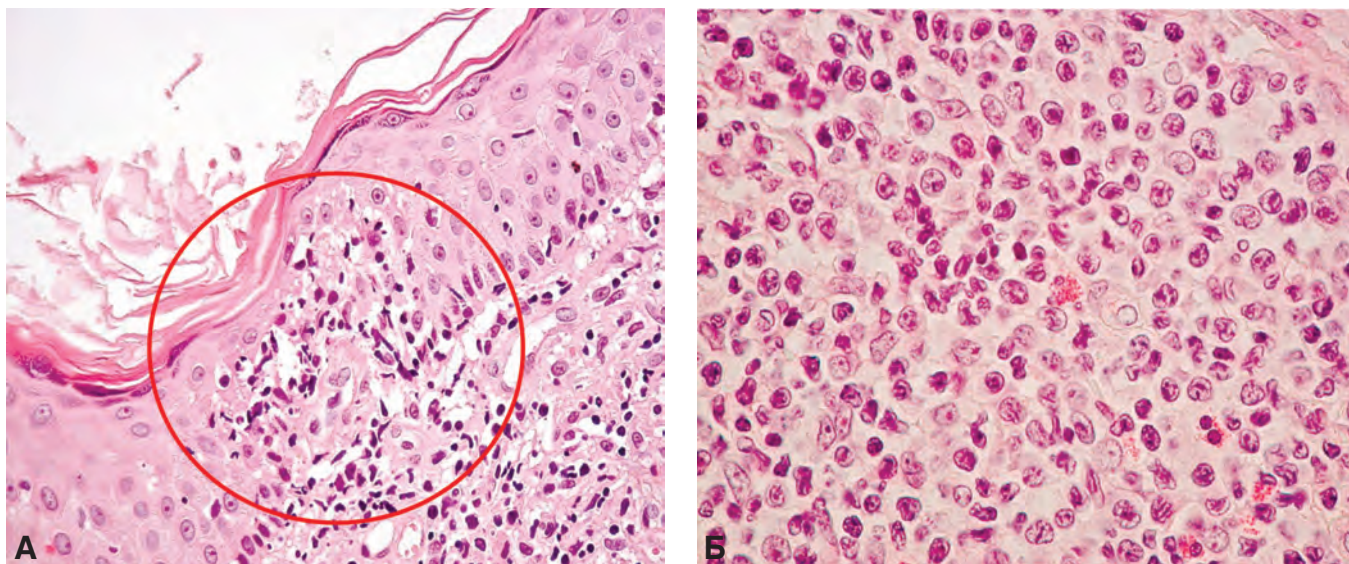


Рис. 7. Гистологическая картина в коже при грибковидном микозе. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$:

А — разрушение зоны эпидермально-дермального стыка, «haloed lymphocytes», микроабсцессы Потрие; **Б** — cerebriformные клетки в составе опухолевого инфильтрата

- масса опухоли и скорость прогрессии определяют подходы к лечению;
- необходимо по возможности сохранить собственный иммунный ответ, не назначая преждевременно химиотерапию;
- использовать иммунотерапию, а не химиотерапию, пока возможен контроль над заболеванием;
- всегда рассматривать возможность комбинированного лечения (иммунотерапия + наружная терапия, направленная на кожу);
- иметь в виду высокий риск стафилококковой инфекции и своевременное использование антибиотиков, предотвращающих развитие сепсиса;
- сохранение качества жизни активным лечением кожного зуда.

Выбор терапии ГМ зависит от стадии заболевания. Согласно пересмотренной для ГМ/СС системе стадирования, четыре клинических стадии ГМ принято условно разделять на ранние (IA, IB, IIA) и поздние (IIB, III, IIIA, IIIB, IVA₁, IVA₂, IVB).

Терапия ранних стадий ГМ (IA–IIA). На ранних стадиях ГМ предпочтительным вариантом лечения первой линии является наружная терапия. К ней относятся топические кортикостероиды, PUVA-терапия, локальная лучевая терапия (СОД 10–20 Гр), тотальное облучение кожи, которое обычно проводится пациентам с распространенными высыпаниями в дозе 20–30 Гр при отсутствии эффекта от топической терапии.

При недостаточном эффекте наружной терапии при ранних стадиях ГМ могут использоваться ретиноиды (бексаротен в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела в течение 2–3 мес.), интерферон- α (в дозе 3–10 МЕ ежедневно или 3 раза в неделю), метотрексат в малых дозах (25–75 мг в неделю).

Терапия поздних стадий ГМ (IIB–IVB). Лечение поздних стадий ГМ более проблематично и требует многопрофильного подхода. Согласно сформулированным принципам терапии ГМ, также предпочтительно использовать наружную терапию, биологические препараты или их комбинации. Химиотерапия должна использоваться только при отсутствии эффекта от предыдущих вариантов

лечения. Для лечения поздних стадий ГМ применяются ингибиторы гистондеацетилазы (вориностат), денилейкин дифтитокс, алемтузумаб, тотальное облучение кожи, химиотерапия (СНОР, ЕРОСН, ФС, липосомальный доксорубин, гемцитабин). АллоТГСК может быть рекомендована пациентам молодого возраста с поздними стадиями заболевания при отсутствии эффекта от других видов терапии.

Терапия синдрома Сезари. Наиболее эффективным методом лечения первой линии СС в настоящее время считается экстракорпоральный фотоферез, основанный на сочетании лейкафереза и облучения лейкоцитов, предварительно обработанных фотосенсибилизатором (8-метоксипсораленом), ультрафиолетовым светом диапазона А (320–400 нм). Этот метод не показан пациентам с поражением лимфоузлов и внутренних органов (стадии IVA и IVB). Сеансы проводятся 1 раз в сутки в течение 2 дней с 4-недельным перерывом. К преимуществам экстракорпорального фотофереза относятся его хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных явлений. Интерферон- α также может использоваться как препарат первой линии для СС и эффективен в более высоких дозах, чем при ГМ (9–18 МЕ ежедневно в течение 3 мес., затем 3 раза в неделю). При удовлетворительной переносимости может быть использована комбинация экстракорпорального фотофереза и интерферона- α . При отсутствии эффекта применяются вориностат и алемтузумаб. Метотрексат в малых дозах (< 100 мг/нед.) может назначаться как монотерапия при отсутствии возможностей проводить другие виды лечения. АллоТГСК используется у больных с удовлетворительным соматическим статусом.

Важное значение в лечении пациентов с СС имеет терапия, направленная на снижение интенсивности кожного зуда. Для его уменьшения 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 (препарат используется для лечения нейропатической

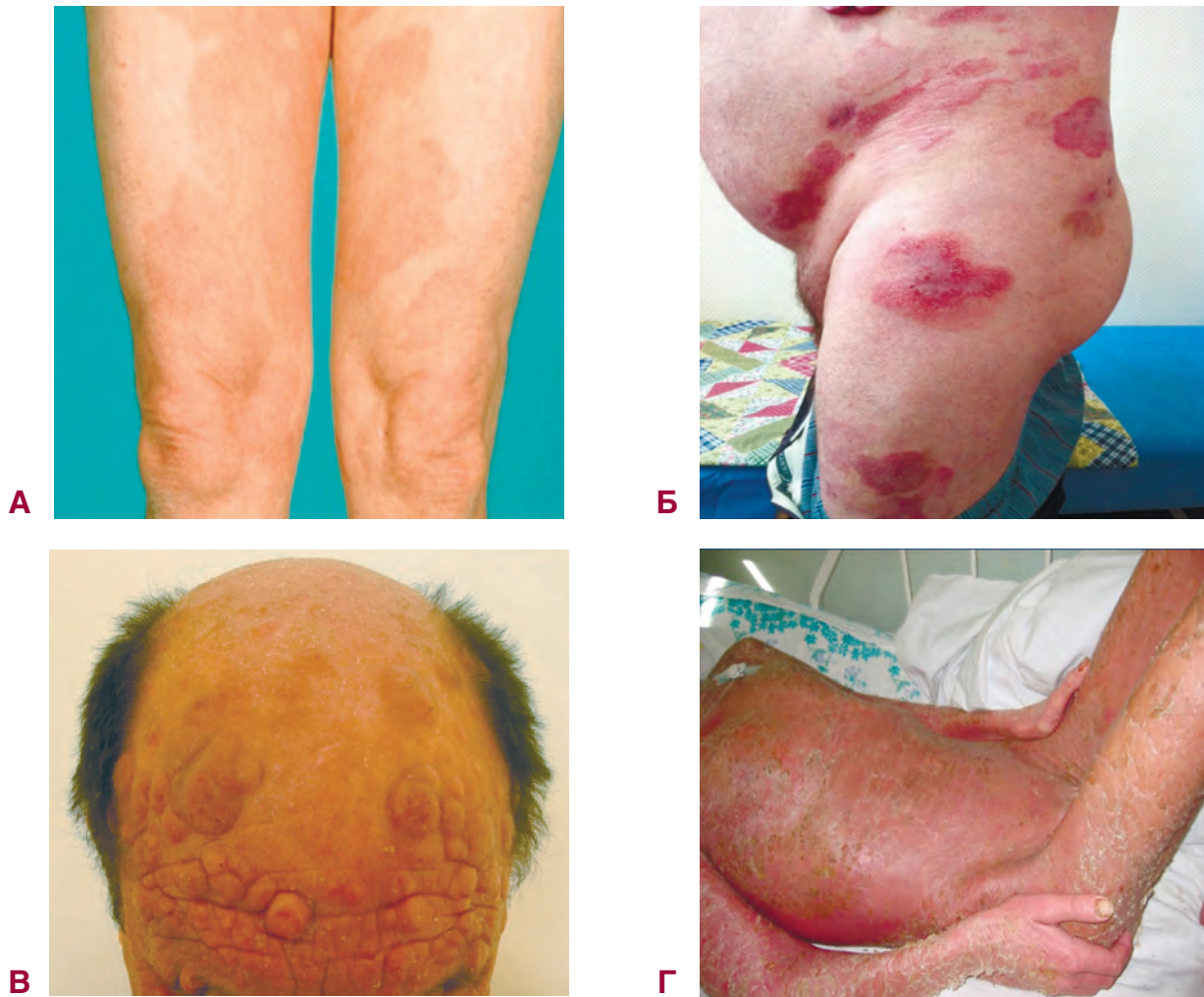


Рис. 8. Стадийность кожных поражений при грибовидном микозе: А — пятна; Б — бляшки; В — опухоли; Г — эритродермия

боли), тетрациклического антидепрессанта мirtазапина, аперпитанта (Эменд).

Лечение ГС/СС в России ввиду ограниченной доступности современных препаратов осуществляется путем применения того или иного варианта химиотерапии, интерферонов, лучевой терапии, PUVA-терапии, экстракорпорального фотофереза (доступен в центрах трансплантации).

В 2012 г. в России зарегистрирован вориносат — ингибитор гистондеацетилаз I и II классов. Препарат применяется внутрь в стандартной дозе 400 мг в сутки [40–42]. На основании результатов 2 исследований II фазы он одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения рецидивов и рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом [43]. В первое исследование было включено 33 пациента, которые ранее получали различные варианты лечения (медиана количества линий химиотерапии — 5). Общий ответ составил 24 %, регрессия кожного зуда отмечалась у 58 % больных [44]. Во втором исследовании у 22 (30 %) из 74 пациентов был получен объективный ответ [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени результаты лечения периферических и кожных Т-клеточных лимфом нельзя признать

удовлетворительными. Следствием прогресса в изучении молекулярной биологии и патогенеза этих заболеваний стало включение в лечебный арсенал ряда новых препаратов и схем, применение которых дает обнадеживающие результаты. В 2009 г. одобрен к клиническому применению пралатрексат — новый антиметаболит (аналог метотрексата), обладающий большей способностью проникать в клетки опухоли. Этот эффект достигается более высоким сродством к рецептору RFC-1 (reduced folate carrier), который экспрессируется в основном на мембране эмбриональных и опухолевых клеток. Накопление препарата внутри клетки обеспечивается также превращением пралатрексата в форму полиглутамата, что замедляет его выведение. В исследовании II фазы PROPEL включено 115 больных с рецидивами и резистентными ПТКЛ, которые получали ранее не менее трех линий терапии [46]. Общий ответ получен в 28 % случаев (из них 10 % ПР). Медиана длительности ответа составила 9,4 мес. Появились новые данные о синергизме действия пралатрексата при комбинированном применении с бортезомибом и гемцитабином [47, 48].

В 2011 г. для лечения рецидивов и резистентных форм ПТКЛ FDA одобрено два других новых препарата: ромидеписин и брентуксимаб ведотин (SGN35).

Применение ромидеписина позволяет получить ответ у 25 % больных (ПР 15 %) с медианой длительности ответа 17 мес. [49].

Таблица 9. Система стадирования грибовидного микоза/ синдрома Сезари ISCL-EORTC (2010) [38]

Кожа				
T1	Ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие < 10 % кожного покрова			
T1a	Только пятна			
T1b	Бляшки ± пятна			
T2	Пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие > 10 % кожного покрова			
T2a	Только пятна			
T2b	Бляшки ± пятна			
T3	Один или более узлов (≥ 1 см в диаметре)			
T4	Сливающаяся эритема, покрывающая ≥ 80 % поверхности тела			
Лимфатические узлы				
N0	Нет увеличения периферических лимфоузлов, биопсия не требуется			
N1	Периферические лимфоузлы увеличены; гистопатология Dutch G1 или NCI LN0-2			
N1a	Клон-негативны			
N1b	Клон-позитивны			
N2	Периферические лимфоузлы увеличены; гистопатология Dutch G2 или NCI LN3			
N2a	Клон-негативны			
N2b	Клон-позитивны			
N3	Периферические лимфоузлы увеличены; гистопатология Dutch G3-4 или NCI LN4, клон-позитивны или негативны			
NX	Периферические лимфоузлы 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 крови			
V0a	Клон-негативны			
V0b	Клон-позитивны			
V1	Умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют > 5 % лимфоцитов крови			
V1a	Клон-негативны			
V2b	Клон-позитивны			
V3	Значительное вовлечение крови: ≥ 1000/мкл клеток Сезари с позитивным клоном			
Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1, 2	1, 2	0	0, 1
Поздние				
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

Брентуксимаб ведотин (SGN-35) — конъюгат моноклонального анти-CD30-антитела с цитостатиком (mopomethyl auristatin E — MMAE). Результаты исследования II фазы продемонстрировали его эффективность у 86 % (ПР 53 %) больных при рецидивах и резистентных

формах АККЛ [50]. В настоящее время продолжают исследования II фазы по применению этого препарата при других CD30-позитивных опухолях, включая кожные T-клеточные лимфомы.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(25): 4124–30.
- Petrich A.M., Helenowski I., Galamaga R.W., Nabhan C. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: Abstract 4264.
- Savage K.J., Chhanabhai M., Gascoyne R.D. et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1467–75.
- Schmitz N., Trumper L., Ziepert M. et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418–25.
- Gallamini A., Zaja F., Patti C. et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110: 2316–23.
- Mahadevan D., Unger J.M., Persky D.O. et al. Phase II trial of cisplatin plus etoposide plus gemcitabine plus solumedrol (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma (SWOG S0350). *Ann. Oncol.* 2011; 22.
- Rodriguez J., Conde E., Gutierrez A. et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79: 32–8.
- Mercadal S. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 958–63.
- Reimer P., Rudiger T., Geissinger E. et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 106–13.
- d'Amore F., Relander T., Lauritzen G.F. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma — final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(25): 3093–9.
- Farcet J.P., Gaulard P., Marolleau J.P. et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor gamma delta. *Blood* 1990; 75(11): 2213–9.
- Schmidt L.A., Lim M.S. T cell lymphoproliferative disorders associated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for ulcerative colitis: literature summary. *J. Hematop.* 2009; 2(2): 121–6.
- Kotlyar D.S., Osterman M.T., Diamond R.H. et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9(1): 36–41.
- Miyazaki K., Yamaguchi M., Imai H. et al. Gene expression profiling of peripheral T-cell lymphoma including gamma/delta T-cell lymphoma. *Blood* 2009; 113(5): 1071–4.
- Falchook G.S., Vega F., Dang N.H. et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann. Oncol.* 2009; 20(6): 1080–5.
- Willemze R., Jansen P.M., 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(2): 838–45.
- Go R.S., Wester S.M. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer* 2004; 101(6): 1404–13.
- Salhany K.E., Macon W.R., Choi J.K. et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22(7): 881–93.
- Jantunen E., Boumendil A., Finel H. et al. Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma (EATL): Final Analysis of a Retrospective Study On the Behalf of Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: Abstract 3105.
- Kim G.E., Cho J.H., Yang W.I. et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(1): 54–63.

22. Li Y.X., Yao B., Jin J. *et al.* Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(1): 181–9.
23. Kim W.S., Song S.Y., Ahn Y.C. *et al.* CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? *Ann. Oncol.* 2001; 12(3): 349–52.
24. Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S. *et al.* Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(33): 4410–6.
25. Willemze R., Kerl H., Sterry W. *et al.* EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354–71.
26. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
27. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign–histologically malignant. *Arch. Dermatol.* 1968; 97(1): 23–30.
28. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C. *et al.* Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653–61.
29. Liu H.L., Hoppe R.T., S. Kohler *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): 1049–58.
30. Bijl J.J., Rieger E., van Oostveen J.W. *et al.* HOXC4, HOXC5, and HOXC6 expression in primary cutaneous lymphoid lesions. High expression of HOXC5 in anaplastic large-cell lymphomas. *Am. J. Pathol.* 1997; 151: 1067–74.
31. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34(3): 470–81.
32. Willemze R., Beljaards R.C. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28(6): 973–80.
33. Paulli M., Berti E., Rosso R. *et al.* CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin—clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(6): 1343–54.
34. Rijlaarsdam J.U., Huijgens P.C., Beljaards R.C. *et al.* Oral etoposide in the treatment of cutaneous large-cell lymphomas. A preliminary report of four cases. *Br. J. Dermatol.* 1992; 127(5): 524–8.
35. Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S. *et al.* Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(7): 857–66.
36. Ralfkiaer E. Controversies and discussion on early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. Phenotyping. *Dermatol. Clin.* 1994; 12: 329–34.
37. Vonderheid E.C., Bernengo M.G., Burg G. *et al.* Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 95–106.
38. Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S. *et al.* Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(31): 4730–9.
39. Olsen E.A., Rook A.H., Zic J. *et al.* Sezary 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.
40. Kelly W.K., O'Connor O.A., Krug L.M. *et al.* Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(17): 3923–31.
41. Kelly W.K., Richon V.M., O'Connor O. *et al.* Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(10 Pt. 1): 3578–88.
42. O'Connor O.A., Heaney M.L., Schwartz L. *et al.* Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(1): 166–73.
43. Mann B.S., Johnson J.R., Cohen M.H. *et al.* FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 2007; 12(10): 1247–52.
44. Duvic M., Talpur R., Ni X. *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.
45. Olsen E.A., Kim Y.H., Kuzel T.M. *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.
46. O'Connor O.A., Pro B., Pinter-Brown L. *et al.* Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(9): 1182–9.
47. Marchi E., Paoluzzi L., Scotto L. *et al.* Pralatrexate is synergistic with the proteasome inhibitor bortezomib in vitro and in vivo models of T-cell lymphoid malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(14): 3648–58.
48. Horwitz S.M., Vose J.M., Advani R. *et al.* Pralatrexate and Gemcitabine in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Malignancies: Phase 1 Results. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009; 114: 1674.
49. Coiffier B., Pro B., Prince H.M. *et al.* Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(6): 631–6.
50. Pro B., Advani R., Brice P. *et al.* Durable remissions with brentuximab vedotin (SGN-35): updated results of a phase II study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: Abstract 8032.

