

Оценка прогностической значимости маркеров грибовидного микоза

А. С. Жуков¹, И. Н. Теличко², И. Э. Белоусова¹, А. В. Самцов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер № 4»
197227, г. Санкт-Петербург, пр-т Сизова, д. 3

Грибовидный микоз — первичная лимфома кожи, характеризующаяся индолентным течением и благоприятным прогнозом, и только у небольшой части пациентов наблюдается агрессивное развитие с переходом в опухолевую стадию и внекожным распространением процесса. В обзоре представлены современные сведения о прогностических факторах, обнаружение которых позволит предсказать течение заболевания. Уделено внимание суммарной оценке показателей выживаемости на основании проведения TNMB-стадирования и расчета CLIP-индекса. Определение комбинации различных прогностических факторов позволит создать прогностические модели и на их основе выявлять пациентов с высоким риском прогрессии грибовидного микоза на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: **грибовидный микоз, прогноз, прогностические маркеры, выживаемость, риск прогрессии.**

Контактная информация: md.zhukov@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2017; (2): 20—26.

Assessment of prognostic predictive value at the mycosis fungoides

A.S. Zhukov¹, I.N. Telichko², I.E. Belousova¹, A.V. Samcov¹

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov Ministry of Defense of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

² Dermatovenerologic dispensary No. 4
Prospekt Sizova, 3, St. Petersburg, 197227, Russia

Mycosis fungoides is a primary skin lymphoma characterized with indolent disease course and favorable prognosis. Only at some patients one can observe aggressive development of the disease to malignant stage with the extracutaneous outspread. The modern data about the prognostic factors are presented in the review. Disclosure of these factors allows to forecast the course of disease. There is given attention to integral estimation of survival rates on the ground of TNMB-staging and estimation of the CLIP-index. Definition of combination of different prognostic factors would allow to create prognostic models enabling to diagnose on the early stages of disease the patients with high risk of progression of mycosis fungoides.

Key words: **mycosis fungoides, prognosis, prognostic markers, survival rates, risk of disease progression.**

Corresponding author: md.zhukov@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 2: 20—26.

■ Грибовидный микоз (ГМ) является самой распространенной формой Т-клеточных лимфом кожи. Заболевание встречается в любом возрасте с преобладанием в группах старше 50 лет. В классическом варианте оно проявляется тремя стадиями: пятнистой, бляшечной и опухолевой.

В большинстве случаев болезнь протекает индолентно и существенно не влияет на качество и продолжительность жизни. Так, доля пациентов с I стадией составляет 85%, а риск прогрессии в опухолевую стадию достигает не более 2% [1]. Кроме того, установлено, что десятилетняя выживаемость для больных с IA стадией составляет 95%, с IB стадией — 85% [2], а для внекожного распространения болезни требуются многие годы и десятилетия [3]. Только у 15—20% больных ГМ является основной причиной смерти [4].

При некоторых онкологических заболеваниях выявлены различные маркеры (клинические, гистологические, иммунологические), которые позволяют прогнозировать его течение. Например, давно вошло в повседневную практику определение АФП — альфа-фетопротеина — маркера гепатоцеллюлярного рака печени; ПСА — простатического специфического антигена — онкомаркера рака предстательной железы или СА-125 — маркера рака яичников, которые применяют как для определения прогноза болезни, так и для планирования терапии. Есть и другие, менее известные примеры: установлено, что увеличение плотности зрелых дендритных клеток в очаге поражения с маркером DC-LAMP+ у больных меланомой коррелирует с отсутствием метастазов в лимфатических узлах [5], а повышенная экспрессия незрелых дермальных DC-SIGN/209+ дендритных клеток ассоциирована с неблагоприятным прогнозом при остром лимфобластном лейкозе [6].

На настоящий момент в мировой литературе накоплен большой объем сведений о клинических, биохимических и патоморфологических факторах, влияющих на прогноз ГМ. Для их оценки с целью дальнейшей разработки прогностических моделей мы предприняли попытку систематизации разрозненных и хаотичных данных, представленных в литературе.

Маркеры, выявляемые на основе эпидемиологических и клинических данных

Сделать предварительную оценку прогноза ГМ можно уже на основании проведения общеклинического обследования пациента. Доказано, что пожилой возраст, мужской пол, темный цвет кожи и наличие лимфаденопатии являются неблагоприятными прогностическими факторами болезни [4, 7, 8].

Известно, что у ГМ имеется огромное количество так называемых вариантов, или форм заболевания (петжеоидный ретикулез, синдром гранулематозной вялой кожи и т. д.), которые различают по показателю выживаемости и ответу на проводимое лечение. На-

пример, установлено, что пойкилодермический, гипопигментный вариант и ГМ, ассоциированный с лимфоматоидным папулезом, протекают более благоприятно [7]. При этих вариантах отмечаются повышение общей выживаемости, болезнь-обусловленной выживаемости и снижение риска прогрессии заболевания [9]. С другой стороны, фолликулярный вариант ГМ протекает агрессивно, характеризуется неблагоприятным прогнозом (пятилетняя выживаемость — 80%, а при классическом течении — 88%) [3, 7]. Реакция на топическую терапию плохая даже в начальной стадии заболевания, у большинства пациентов поражаются лимфатические узлы и внутренние органы, у 1/3 больных развивается крупноклеточная трансформация.

Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии ГМ является одним из наиболее важных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз заболевания [10].

Гистологические и иммуногистохимические маркеры

У пациентов с ГМ могут развиваться морфологические изменения, заключающиеся в появлении в дермальном инфильтрате крупных лимфоидных клеток. Крупноклеточная трансформация может возникать как в бляшечной, так и в опухолевой стадии. В настоящее время используются следующие критерии ее диагностики: наличие, по крайней мере, в одном кожном срезе крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра, более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лимфоидного инфильтрата или образующих крупные скопления. Выявление крупноклеточной трансформации в коже больных ГМ существенно снижает показатели выживаемости таких пациентов [7, 9, 11, 12].

Кроме того, в исследовании E. Vonderheid и соавт. установлены следующие неблагоприятные прогностические факторы: крупные микроабсцессы Потрие (содержащие 10 и более лимфоидных клеток) и атипичные лимфоциты в дермальном инфильтрате. Учитывая, что определение степени атипичности лимфоцитов достаточно субъективно, необходимо отметить, что авторы к данной категории относили лимфоциты с гиперхромными и везикулярными ядрами [2].

Дендритные клетки (Langerin+, CD1a+ клетки и др.), составляющие околоопухолевый инфильтрат, регулируют баланс между иммунным ответом и иммунологической толерантностью, что определяет их значение в развитии опухоли. Обнаружены ассоциации между степенью зрелости, количеством субпопуляций дендритных клеток и прогнозом ряда онкологических заболеваний. K. Meissner и соавт. установили положительную корреляционную связь между количеством клеток Лангеранса и выживаемостью пациентов с ГМ, выявив более благоприятные показатели при увеличении количества CD1a+ клеток в эпидермисе [13].

Изучая дендритные клетки, исследователи не нашли ассоциаций между количеством langerin+ или CD1a+ клеток и возрастом, полом, ответом на терапию, но в то же время обнаружили прямую зависимость между количеством дермальных дендритных клеток и стадией заболевания [14—17].

Кроме дендритных клеток в патогенез лимфом кожи вовлечены foxp3+ Т-регуляторные клетки [18]. Они являются специализированной субпопуляцией Т-лимфоцитов, которая обладает иммуносупрессорными свойствами. Foxp3+ клетки поддерживают гомеостаз иммунной системы, подавляя избыточную активность эффекторных Т-клеток в реакциях с чужеродными антигенами. Увеличение выживаемости больных ГМ ассоциировано с повышенным содержанием Т-регуляторных клеток в пораженной коже [19]. В работе I. Fried и L. Cerroni представлено наблюдение пациента, у которого установлена положительная корреляционная связь между повышенным содержанием foxp3+ клеток в дерме и длительным благоприятным течением заболевания [20].

CD8+ клетки в кожных высыпаниях больных ГМ активируются и экспрессируют цитотоксические протеины, проявляющие противоопухолевые свойства. Отмечается более низкое процентное содержание CD8+ клеток в дермальном инфильтрате у больных с опухолевой стадией по сравнению с бляшечной. Считается, что CD8+ клетки в высыпаниях больных ГМ элиминируются Fas-лигандами, экспрессируемыми неопластическими Т-лимфоцитами. При определении иммунофенотипа опухолевых клеток обнаружено, что наличие менее чем 20% CD8+ клеток в дермальном инфильтрате ассоциировано с ухудшением прогноза болезни [21].

Повышение пролиферативной активности клеток является отличительным признаком большинства злокачественных опухолей. В качестве маркеров клеточной пролиферации в настоящее время используют протеин Ki-67, циклин D1 и белок MCM (Mini Chromosome Maintenance protein) [22]. В ходе исследований обнаружено, что повышенный уровень экспрессии маркера MCM-3 ассоциирован с более частыми рецидивами и внекожным распространением процесса, а увеличение экспрессии маркеров Ki-67 и MCM-3 коррелирует с уменьшением периода выживаемости больных ГМ [23].

Кроме детекции фенотипа опухолевых лимфоцитов исследуются белковые и углеводные соединения, экспрессирующиеся на поверхности этих клеток. В ряде работ изучен гетеродимерный гликопротеид — кластерин, который экспрессируется опухолевыми клетками у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями. Установлено, что повышение экспрессии кластерина у пациентов с ГМ ассоциировано со снижением показателей выживаемости [24].

Биохимические маркеры ГМ

Выявление биохимических маркеров относится к наиболее дешевым, быстрым по времени проведения и наименее трудоемким методам, применяемым для определения прогноза болезней.

Отмечено, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), β_2 -микроглобулина и иммуноглобулина E (IgE) является независимым прогностическим маркером у пациентов с ГМ.

Установлено, что увеличение уровня ЛДГ и IgE выше нормативных показателей в сыворотке крови является независимым предиктором уменьшения общей выживаемости и увеличения риска прогрессии заболевания [2, 7, 9].

Известно, что уровень β_2 -микроглобулина увеличивается при опухолях лимфоидной ткани. R. Talpur и соавт. показано, что при уровне β_2 -микроглобулина в сыворотке крови более 1,8 мг/л определяются снижение медианы выживаемости и увеличение риска прогрессии ГМ [9].

Кроме того, установлено, что определение повышенного уровня растворимого интерлейкина-2 (IL-2) в сыворотке крови является высокоспецифичным показателем для неблагоприятного течения ГМ [25].

Цитогенетические маркеры

Активное развитие цитогенетических методов исследования позволило выявить новые звенья патогенеза ГМ и, как следствие, выделить значимые прогностические маркеры [26].

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило установить, что обнаружение идентичного клона лимфоидных клеток в крови и коже ассоциировано с ухудшением прогностических показателей у больных ГМ [27].

Усовершенствованным видом ПЦР является ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Данный метод позволяет исследовать экспрессию отдельных генов, превращая РНК в комплементарную ДНК для дальнейшего изучения. Применяя ОТ-ПЦР, E. Litvinov и соавт. установили, что экспрессия гена CDKN1C ассоциирована с благоприятным прогнозом заболевания, в то время как увеличение экспрессии гена ANI1 связано с агрессивным течением болезни [28]. В сходной работе улучшение прогноза у больных с ГМ было ассоциировано с инактивацией гена CDKN2A-CDKN2B [29].

Открытием последних лет стал количественный анализ экспрессии генов (Gene expression profiling), позволяющий измерять активность (экспрессию) тысячи генов одновременно для создания глобальной картины клеточной активности. С помощью данного метода исследования J. Shin и соавт. удалось выделить три кластера генов, имеющих прогностическое значение для течения ГМ [30]. Установлено, что снижение выживаемости пациентов отмечалось при выявлении генов, связанных с Т-клеточной активацией,

хомингом и передачей сигналов фактора некроза опухолей, которые отнесли к первому кластеру генов. Ограниченные формы заболевания и дальнейшее благоприятное течение ассоциированы с генами, активирующими пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, которые выделили во второй кластер генов. Значения промежуточных показателей выживаемости оказались у пациентов с генами, вовлеченными в функционирование кератиноцитов и WNT сигнальную систему, которые объединили в третий кластер [30].

Применение сравнительной геномной гибридизации (Comparative Genomic Hybridization — CGH) позволило установить прогностически значимые изменения генетического материала у больных ГМ. Показано, что хромосомная нестабильность генома, которая проявляется в потере или приобретении участков хромосом, будет свидетельствовать об уменьшении продолжительности жизни таких пациентов [31]. Кроме того, в исследовании W. Lin и соавт. было выявлено, что амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1 могут быть ассоциированы с рефрактерностью к проводимой терапии у больных ГМ. Определение данных молекулярных изменений до начала лечения будет способствовать выбору терапевтической тактики у таких пациентов [32].

Суммарная оценка прогноза ГМ (TNMB-стадирование и CLIP-индекс)

Для большинства лимфопрролиферативных заболеваний ведущими прогностическими маркерами считаются цитогенетические и лабораторные показатели. В то же время для определения прогноза у пациентов с ГМ наиболее актуальным является

определение стадии заболевания по специальной схеме TNMB-стадирования, которую используют для риск-адаптированного подхода в лечении больных (табл. 1) [33].

Для проведения TNMB-стадирования и дальнейшей оценки показателей выживаемости необходимо определить распространенность и вид высыпаний (Т), наличие поражения лимфатических узлов (N) и висцеральных органов (M) и количество клеток Сезари в периферической крови (B).

Стадирование проводится согласно рекомендациям ISLE-EORTC, которые отражены в Российских рекомендациях по лечению кожных и венерических больных [34, 35].

Кроме TNMB-стадирования актуальным на сегодня является Международный прогностический индекс лимфом кожи — Cutaneous Lymphoma International Prognostic index (CLIPi). Известно, что для ранних стадий ГМ неблагоприятными маркерами являются мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие бляшек, вовлечение в процесс волосяных фолликулов и лимфатических узлов (стадия N1 и выше). Для поздних стадий к неблагоприятным факторам относятся мужской пол, возраст старше 60 лет, вовлечение крови (B1/B2), лимфатических узлов (N2/N3) и висцеральных органов. При разработке Международного прогностического индекса лимфом кожи была проведена систематизация сведений по уровню риска в зависимости от количества выявленных неблагоприятных маркеров: 0—1 фактор — низкий риск, 2 фактора — средний риск, 3—5 факторов — высокий риск. Для каждого уровня рассчитаны значения общей выживаемости (OS) и риска прогрессии заболевания (RDP) для больных с ранними и поздними стадиями ГМ [36]. Напри-

Таблица 1 Показатели выживаемости пациентов и риска прогрессии заболевания в зависимости от стадии ГМ [34]

Стадия	TNMB-классификация				Медиана OS, годы	10 лет		
	T	N	M	B		OS, %	DSS, %	RDP, %
IA	1	0	0	0,1	35,5	88	95	12
IB	2	0	0	0,1	21,5	70	77	38
IIA	1,2	1	0	0,1	15,8	52	67	33
IIB	3	0—2	0	0,1	4,7	34	42	58
IIIA	4	0—2	0	0	4,7	37	45	62
IIIB	4	0—2	0	1	3,4	25	45	73
IVA ₁	1—4	0—2	0	2	3,8	18	20	83
IVA ₂	1—4	3	0	0—2	2,1	15	20	80
IVB	1—4	0—3	1	0—2	1,4	18 (5 л.)	18 (5 л.)	82 (5 л.)

Примечание. OS (overall survival) — общая выживаемость; DSS (disease-specific survival) — болезнь-обусловленная выживаемость; RDP (risk of disease progression) — риск прогрессии заболевания.

Таблица 2 Сводные сведения по прогностически значимым маркерам прогноза ГМ

Группа	Маркеры неблагоприятного прогноза	Маркеры благоприятного прогноза
Варианты течения ГМ	Фолликулярный вариант ГМ	Пойкилодермический вариант ГМ Гипопигментный вариант ГМ ГМ, ассоциированный с лимфоматоидным папулезом
Эпидемиологические и клинические данные	Пожилый возраст Мужской пол Темный цвет кожи Лимфаденопатия Отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии	
Гистологические и иммуногистохимические маркеры	Крупноклеточная трансформация Наличие больших микроабсцессов Потрие (10 и более клеток) Наличие атипичных клеток в дермальном инфильтрате Повышение экспрессии маркеров Ki-67 и MCM-3 Наличие менее чем 20% CD8+ клеток в дермальном инфильтрате — экспрессия кластерина опухолевыми клетками Увеличение уровня экспрессии MCM-3 и Ki-67	Увеличение количества CD1a+ клеток в эпидермисе Повышение содержания Т-регуляторных клеток в пораженной коже
Биохимические маркеры	Увеличение уровня ЛДГ, растворимого IL-2, β_2 -микроглобулина, IgE в сыворотке крови	
Цитогенетические маркеры	Экспрессия гена ANI1 Экспрессия кластерина Хромосомная нестабильность генома — амплификации на 4q12 (включающая KIT), 7p11.2 (включающая EGFR) и 17q25.1	Экспрессия гена CDKN1C Инактивация гена CDKN2A-CDKN2B

мер, 10-летняя общая выживаемость (OS) у больных с ранними стадиями ГМ составляет при низком риске 90,3%, среднем — 76,2% и высоком — 48,9% [36].

Сводные сведения по прогностически значимым маркерам представлены в табл. 2.

Заключение

На настоящий момент данные о прогностических факторах ГМ являются разрозненными, не репрезентативными и не позволяют рассчитать влияние сочетанных маркеров на прогноз развития заболевания.

Наиболее доступным на сегодняшний день является оценка течения ГМ на основании TNMB-стадирования. Проведена стратификация риска прогрессии и показателей выживаемости в зависимости от стадии болезни. Наиболее важными прогностическими параметрами являются стадия заболевания на момент установления диагноза, отсутствие полной ремиссии после первого курса терапии, возраст и раса пациента, а также уровень ЛДГ в сыворотке крови.

Зная особенности течения различных форм болезни, можно предвидеть, что у пациента с фолликулярным вариантом заболевание будет хуже реагировать на наружную терапию ввиду более глубокого расположения опухолевых клеток. Наличие у больных пойкилодермического или гипопигментного варианта позволяет прогнозировать благоприятное течение болезни.

При оценке биохимических показателей выявления повышенного уровня β_2 -микроглобулина, IgE в сыворотке крови свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Наличие крупноклеточной трансформации является важным фактором прогноза ГМ, существенно ухудшающим показатели выживаемости. Оценка иммуногистохимических показателей также приобретает все большее значение [37]. Особенно ценными являются определение уровня пролиферативной активности опухолевых клеток и расчет популяций дендритных клеток, что может отражать активность опухолевого процесса.

За последние годы наибольшее развитие получило изучение цитогенетических маркеров. Были предприняты попытки дифференцировать их по уровню значения для прогноза ГМ, что позволило определять показатели выживаемости больных на основании анализа экспрессируемых генов.

Перспективным является математическая оценка прогностической значимости каждого фактора, а также их совместного влияния на различные показатели течения заболевания. Прогнозирование хода и ответа на терапию больных с ГМ позволит заранее предсказать активность процесса и спланировать лечение.

Значение большинства молекулярно-биологических маркеров требует их дальнейшего изучения для применения в качестве прогностических показателей.

Определение сочетаний различных прогностических факторов может быть полезным для создания прогностических моделей и на их основе выявления пациентов с ранними стадиями ГМ и высоким риском прогрессии заболевания. ■

Литература

1. Quaglino P., Pimpinelli N., Berti E., Calzavara-Pinton P., Alfonso Lombardo G., Rupoli S., Alaibac M., Bottoni U., Carbone A., Fava P., Fimiani M., Mamusa A. M., Titti S., Zinzani P. L., Bernengo M. G.; Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012 Dec 1; 118 (23): 5830—9.
2. Vonderheid E. C., Pavlov I., Delgado J. C., Martins T. B., Telang G. H., Hess A. D., Kadin M. E. Prognostic factors and risk stratification in early mycosis fungoides. *Leuk Lymphoma* 2014 Jan; 55 (1): 44—50.
3. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S. H., Ralfkiaer E., Chimentti S., Diaz-Perez J. L., Duncan LM, Grange F., Harris N. L., Kempf W., Kerl H., Kurrer M., Knobler R., Pimpinelli N., Sander C., Santucci M., Sterry W., Vermeer M. H., Wechsler J., Whittaker S., Meijer C. J. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 May 15; 105 (10): 3768—85.
4. Zackheim H. S., Amin S., Kashani-Sabet M., McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999 Mar; 40 (3): 418—25.
5. Elliott B., Scolyer R. A., Suci S., Lebecque S., Rimoldi D., Gugerli O. et al. Long-term protective effect of mature DC-LAMP+ dendritic cell accumulation in sentinel lymph nodes containing micrometastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3825—3830.
6. Jovanovich M. P., Jakovich L., Bogdanovich A., Markovich O., Martinovich V. C., Mihaljević B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki-67-positive tumor cells. *Vojnosanit Pregl* 2009 Sep; 66 (9): 738—43.
7. Agar N. S., Wedgworth 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: 4730—4739.
8. Sun G., Berthelot C., Li Y., Glass D. A. 2nd, George D., Pandya A., Kurzrock R., Duvic M. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2009 Feb; 60 (2): 231—5.
9. Talpur R., Singh L., Daulat S., Liu P., Seyfer S., Trynosky T. et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5051—60.
10. Kim Y. H., Liu H. L., Mraz-Gernhard S., Varghese A., Hoppe R. T. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003 Jul; 139 (7): 857—66.
11. Diamandidou E., Colome M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 914—24.
12. Diamandidou E., Colome-Grimmer M., Fayad L., Duvic M., Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sezary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998; 92: 1150—9.
13. Meissner K., Loning T., Rehenpenning W. Epidermal Langerin⁺ cells and prognosis of patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. *In Vivo* 1993; 7: 277—280.
14. Goteri G., Filosa A., Mannello B., Stramazotti D., Rupoli S., Leoni P., Fabris G. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol* 2003 Jun; 56 (6): 453—8.
15. Schlapbach C., Ochsenbein A., Kaelin U., Hassan A. S., Hunger R. E., Yawalkar N. High numbers of DC-SIGN+ dendritic cells in lesional skin of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2010 Jun; 62 (6): 995—1004.
16. Schwingshackl P., Obermoser G., Nguyen V. A., Fritsch P., Sepp N., Romani N. Distribution and maturation of skin dendritic cell subsets in two forms of cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012 May; 92 (3): 269—75.
17. Zhukov A. S., Belousova I. E., Khairutdinov V. R., Samtsov A. V. Rol' langerinopozitivnih i CD83+ kletok v patogeneze gribovidnogo mikroza. *Vestn dermatol venerol* 2013; (4): 38—43.
18. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Foxp3+ T-lymphocytes in the pathogenesis of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2014; 5: 68—72.
19. Gjerdrum L. M., Woetmann A., Odum N., Burton C. M., Rossen K., Skovgaard G. L., Ryder L. P., Ralfkiaer E. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia* 2007 Dec; 21 (12): 2512—8.
20. Fried I., Cerroni L. FOXP3 in sequential biopsies of progressive mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012 May; 34 (3): 263—5.
21. Olsen E. A., Whittaker S., Kim Y. H., Duvic M., Prince H. M., Lessin S. R. et al. Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sezary 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.
22. Zhukov A. S., Belousova I. E., Khairutdinov V. R., Telichko I. N., Samtsov A. V. Level of the proliferative activity of lymphocytes in case of mycosis fungoides and plaque parapsoriasis. *Vestn dermatol venerol* 2014; 1: 30—36.
23. Jankowska-Konsur A., Kobierzycki C., Reich A., Grzegorzolka J., Maj J., Dziegiel P. Expression of MCM-3 and MCM-7 in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas. *Anticancer Res* 2015 Nov; 35 (11): 6017—26.
24. Tobisawa S., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Saijo Y., Iizuka H. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sezary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci* 2013 Sep; 71 (3): 160—6.
25. Eklund Y., Aronsson A., Schmidtchen A., Relander T. Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. *Acta Derm Venereol* 2016 Jun 15; 96 (5): 669—73.
26. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2015; 4: 42—50.
27. Fraser-Andrews E. A., Woolford A. J., Russell-Jones R., Seed P., Whittaker S. J. Detection of a peripheral blood T cell clone an independent prognostic marker in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 117—21.
28. Litvinov I. V., Kupper T. S., Sasseville D. *Exp Dermatol*. The role of AHI1 and CDKN1C in cutaneous T-cell lymphoma progression 2012 Dec; 21 (12): 964—6.
29. Laharanne E., Chevret E., Idrissi Y. et al. CDKN2A-CDKN2B deletion defines an aggressive subset of cutaneous T-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2010; 23: 547—558.
30. Shin J., Monti S., Aires D. J., et al. Lesional gene expression profiling in cutaneous T-cell lymphoma reveals natural clusters associated with disease outcome. *Blood* 2007; 110: 3015—3027.
31. Salgado R., Servitje O., Gallardo F., et al. Oligonucleotide array-CGH identifies genomic subgroups and prognostic markers for tumor stage mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1126—1135.
32. Lin W. M., Lewis J. M., Filler R. B., Modi B. G., Carlson K. R., Reddy S., Thornberg A., Sakseena G., Umlauf S., Oberholzer P. A., Karpova M., Getz G., Mane S., Garraway L. A., Dummer R., Berger C. L., Edelson R. L., Girardi M. Characterization of the DNA copy-number genome in the blood of cutaneous T-cell lymphoma patients. *J Invest Dermatol* 2012 Jan; 132 (1): 188—97.
33. Wilcox R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014 Aug; 89 (8): 837—51.

34. 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.
35. Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. Poddubnaya I. V., prof. Savchenko V. G. M: MMA MediaMedica 2014; 128.
36. Benton E. C., Crichton S., Talpur R. et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2859—2868.
37. Zhukov A. S., Belousova I. E., Samtsov A. V. Immunohistochemistry method and diagnostics of mycosis fungoides. *Vestn dermatol venerol* 2014; 2: 38—46.

об авторах: ▶

А. С. Жуков — младший научный сотрудник научной роты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

И. Н. Теличко — д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Кожно-венерологический диспансер №4»

И. Э. Белоусова — д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

А. В. Самцов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье