

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>

Успешная последовательная иммуноэпигенетическая терапия эритродермической формы грибовидного микоза

Горенкова Л. Г.^{1*}, Кравченко С. К.¹, Ковригина А. М.¹, Коломейцев О. А.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Российская Федерация, г. Москва, Зыковский Новый пр., д. 4

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина

Министерства здравоохранения Российской Федерации

115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Грибовидный микоз (ГМ) относится к эпидермотропным Т-клеточным лимфомам и по своему только клиническому проявлению и течению представлен более чем 10 подтипами, одним из которых является эритродермическая форма ГМ (ЭГМ). Данный вариант болезни имеет развернутую симптоматику в виде эритродермии и наличия интенсивного кожного зуда, агрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз. Прогноз также коррелирует с возрастом, предшествующим анамнезом длительного приема системных глюкокортикостероидных препаратов (ГКС), повышенной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гиперэозинофилией.

Лечение ГМ определяется стадией, соматическим статусом пациента, и, как правило, при ЭГМ необходимо сочетанное применение потенциально эффективных препаратов, основываясь на пациент-индивидуализированном подходе. Экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ) является одним из рекомендуемых методов лечения, однако наилучшие результаты демонстрирует при синдроме Сезари или ЭГМ с лейкоемизацией. Применение новых препаратов (моноклональные антитела, эпигенетические агенты) в сочетании или последовательно с иммунотерапией является перспективным изучаемым направлением, открывающим возможность успешного лечения, в том числе для пациентов старше 75 лет.

В приведенном клиническом случае у пожилого пациента с эритродермическим вариантом грибовидного микоза без лейкоемического состава периферической крови с мультимодальными факторами неблагоприятного прогноза, такими как возраст, повышенная активность ЛДГ, анамнез длительного неэффективного приема ГКС и эозинофилия, полного продолжительного ответа удалось достичь в результате последовательной иммуноэпигенетической терапии при удовлетворительной переносимости лечения и сохранения хорошего качества жизни больного.

Ключевые слова: грибовидный микоз, эритродермическая форма грибовидного микоза, эпигенетическая терапия, вориностат, рефрактерное течение, гиперэозинофилия, терапия пожилых пациентов, ремиссия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Коломейцев О. А. Успешная последовательная иммуноэпигенетическая терапия эритродермической формы грибовидного микоза. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(3):77–84. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>



Successful sequential immune epigenetic therapy of erythrodermic mycosis fungoides

Lilia G. Gorenkova^{1,*}, Sergey K. Kravchenko¹, Alla M. Kovrigina¹, Oleg A. Kolomeitsev²

¹National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Zykovsky Novy proezd, 4, Moscow, 125167, Russian Federation

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Kashirskoye shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Mucosis fungoidea (MF) belongs to the class of epidermotropic T-cell lymphomas. MF is represented by over 10 sub-types only in terms of its clinical manifestations, with one of them being erythrodermic MF (EMF). This disease is characterized by diverse symptomatology in the form of erythroderma and intense skin itch, aggressive clinical course and unfavorable prognosis. The disease prognosis also correlates with age, previous history of long-term systemic gluco-corticosteroid treatment (GCS), increased activity of lactate dehydrogenase (LDH) and hypereosinophilia.

The choice of MF treatment is determined by the disease stage and somatic status of the patient. In EMF, a therapy combining various effective preparations and taking into account the specifics of the given case is required. Extracorporeal photopheresis (ECP) is frequently an approach of choice; however, it has demonstrated the highest efficacy in Sezary disease or in EFM associated with leucemization. Application of new pharmaceuticals (monoclonal antibodies, epigenetic agents) in combination or in sequence with immune therapy is a promising direction, particularly for treating patients older than 75 years.

In this paper, we describe the clinical case of an elderly patient suffering from EMF without peripheral blood leukemia with multimodal factors of unfavorable prognosis, such as age, increased lactate dehydrogenase activity, history of prolonged inefficient treatment with gluco-corticosteroid preparations and eosinophilia. A long-term positive response to the treatment using sequential immune epigenetic therapy has not been achieved, although the treatment tolerability and the patient's life quality were satisfactory.

Keywords: mucosis fungoidea, erythrodermic mucosis fungoidea, epigenetic therapy, Vorinostat, refractory disease, hypereosinophilia, elderly patient therapy, remission

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Gorenkova L. G., Kravchenko S. K., Kovrigina A. M., Kolomeitsev O. A. Successful sequential immune epigenetic therapy of erythrodermic mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(3):77–84. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-77-84>

Введение

Грибовидный микоз является самостоятельной нозологической единицей и самым распространенным заболеванием среди всех лимфом с первичным поражением кожи (более 50 %). Впервые как «поражение кожи неясной этиологии со смертельным исходом» описано французским дерматологом Алибером уже более двух столетий назад [1–3].

Субстратом опухоли являются атипичные лимфоциты малых и/или средних размеров с фенотипом Т-хелперов.

Частота возникновения заболевания представлена шестью-семью случаями на миллион населения в год в США [4, 5]. Эпидемиологические данные частоты встречаемости ГМ на территории РФ в настоящее время не рассчитаны, что, вероятнее всего, обусловлено отсутствием единой учетной системы по регистрации случаев заболевания в практике врачей дерматологического и онкологического профиля.

По данным некоторых авторских коллективов, не исключена возможность генетической предрасположенности к заболеванию, например при близкородственных браках у евреев, в то же время обсуждается связь развития болезни с длительной антигенной стимуляцией, хроническими заболеваниями кожи, иммуносупрессией после трансплантации органов и т. д. [6–8, 23]. Вместе с тем возможна трансформация хронических дерматозов в грибовидный микоз, но в этом случае хронический дерматоз протекает многие годы, и хотя абсолютное большинство дерматологов считает мелкокбляшечный парапсориаз хроническим доброкачественным воспалительным дерматозом, существуют мнения, что последний может рассматриваться как начальная стадия грибовидного микоза [24]. Также пациенты, заболевшие грибовидным микозом, имеют повышенный риск развития вторых и более онкозаболеваний и часто ассоциированы с другими лимфолифтерациями, такими как лимфоматоидный папулез, лимфома Ходжкина, анапластическая крупноклеточная лимфома [9].

Грибовидный микоз имеет собственную систему стадирования, предложенную рабочей группой авторов по изучению кожных лимфом — ISCL/EORTC, принцип которой основан на характере, объеме кожного поражения и наличии специфического поражения лимфатических узлов, внутренних органов и периферической крови [10]. Эритродермическая форма ГМ относится к поздним стадиям заболевания (Т4, III–IV).

Внешние проявления заболевания широковариабельны, что подтверждает наличие более 10 отдельно выделенных клинических вариантов болезни. Однако чаще встречаемой является так называемая классическая форма, при которой очаги представлены пятнами, бляшками или опухолями, формируя прогрессивную стадийность — последовательный переход пятна в бляшечный элемент и в опухолевый кожный узел. Эритродермическая форма грибовидного микоза — одно из проявлений болезни в виде развития эритродермии больше 80 % кожи тела, которая может развиваться вследствие длительного течения заболевания при отсутствии адекватного лечения или противоопухолевого ответа на специфическую терапию. Данные формы являются достаточно редким явлением — по данным крупного исследования, где

были изучены 1197 пациентов с ГМ/СС, только у 1,5 % больных описан эритродермический ГМ [11]. Однако проявления в виде эритродермии могут быть клиническим симптомом синдрома Сезари при классическом течении, эритродермического варианта грибовидного микоза либо проявлением неопухолевых дерматозов, среди которых — псориаз эритродермия, синдром псевдолимфомы или другие эритродермии, вызванные лекарственными препаратами, экзематозная эритродермия, эритродермия при актиническом ретикулоиде. Крайне важной и трудной является дифференциальная диагностика между этими состояниями, особенно при отсутствии тщательно собранного анамнеза проявления кожных изменений, так как синдром Сезари и грибовидный микоз в настоящее время являются разными нозологическими формами Т-клеточных лимфом, что было доказано при проведении иммунофенотипического и генетического исследований. Субстратом синдрома Сезари являются опухолевые центральные клетки памяти, при ГМ — эффекторные клетки памяти, которые соответственно имеют разный профиль экспрессии генов [1–3, 12–14]. Эритродермия в сочетании с генерализованной лимфаденопатией и наличием в крови циркулирующих опухолевых Т-лимфоцитов (клеток Сезари) ≥ 1000 клеток/мм³ без предшествующего анамнеза ГМ свидетельствует в пользу синдрома Сезари (СС). Если первоначально был диагностирован ГМ, а затем выявлено вовлечение периферической крови и/или лимфоузлов — речь идет о генерализации заболевания.

Верификация диагноза ГМ основана на клинической картине, течения болезни, данных гистологического исследования, при котором определяется паттерн поверхностного периваскулярного дерматита — эпидермотропизм, формирование полосовидного инфильтрата в верхних отделах дермы за счет атипичных лимфоцитов малого/среднего размера с конвалюнтными ядрами, формирование микроабсцессов Потрие в эпидермисе, галлолимфоциты, размеры лимфоцитов в эпидермисе больше, чем в дерме а также выявление клональной реаранжировки генов бета- и гамма-цепи Т-клеточного рецептора методом ПЦР. Интересным является факт, что у 63 % пациентов с эритродермическими формами ГМ/СС выявляется клональная экспансия лимфоцитов в коже [11].

Роль иммуногистохимического исследования, особенно на ранних стадиях, является достаточно спорным моментом и зачастую может только усложнить интерпретацию результатов при проведении дифференциальной диагностики с другими дерматологическими заболеваниями [23, 29]. Немаловажными являются работы последних лет о повышенной экспрессии STAT4 в ранних стадиях ГМ по сравнению с кожей здоровых лиц и пациентов, страдающих бляшечным парапсориазом, определяемым методом ПЦР [28].

Неоспорима необходимость проведения ИГХ при бляшечной и опухолевой стадиях ГМ — опухолевые клетки имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (bF1⁺CD3⁺CD4⁺CD45RO⁺CD8⁻), а также для исключения трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, в частности по наличию экспрессии активационного антигена CD30 в виде мембранного окрашивания и образования dot-like реакции более чем в 25 % крупных клеток с анапластической морфологией [15, 27].

Терапевтические подходы являются стадийно обоснованными. Так, для ранних форм (I–IIA) успешно применима локальная наружная терапия. Эффективно направленное лечение поздних форм (IIB–IVB) имеет либо сочетанное воздействие иммунофототерапии, химиотерапевтических агентов в монорежиме, либо применение эпигенетических препаратов (ингибиторы гистондеацетилаз) [16].

В случае эритродермических форм ГМ согласно рекомендациям USCLC применимы методы лечения, одним из основных принципов которых является иммунотерапия, направленная на поддержание и эскалацию иммунного ответа, а именно, экстракорпоральный фотоферез, облечение кожи быстрыми электронами, препараты интерферона-альфа и ретиноиды, вориностат. Необходимо придерживаться как можно более отсроченного использования химиотерапии. Известно, что химиотерапия как первая линия лечения эГМ ассоциирована с высоким риском смерти и неэффективностью лечения данных вариантов заболевания [17, 18].

Экстракорпоральный фотоферез одобрен FDA для лечения ГМ/СС в 1988 году, медиана общего ответа и полной ремиссии составляет 63 и 20 % соответственно. Однако известно, что данный метод имеет большую эффективность в случае лейкоемических форм ГМ, так как ответ по крови достигается быстрее и имеет более длительную продолжительность, чем по коже, в связи с чем ЭКФ не является обязательной опцией лечения эГМ без лейкоемического состава периферической крови [19].

Эпигенетическая терапия с применением ингибитора гистондеацетилаз (вориностат) используется с 2006 года в лечении кожных Т-клеточных лимфом. Посредством ингибирования HDAC вориностат приводит к накоплению ацетильных групп, изменению экспрессии генов и активности белкового синтеза, активация же транскрипции в опухолевой клетке вызывает остановку клеточного цикла и их апоптоз.

Третья фаза исследования MAVORIC, в котором произведена оценка эффективности применения данного препарата на 186 пациентах (критерии ответа на терапию оценивались как по коже, так и по другим вовлеченным зонам, в том числе по крови и/или костному мозгу), показала медиану выживаемости без событий 3,1 месяца у пациентов с рефрактерными формами ГМ/СС как минимум после трех линий предшествующей терапии [20]. Сообщения о выделении эГМ *de novo* для оценки эффективности вориностата в доступной нам литературе не встречались.

Прогноз и медиана выживаемости при эритродермическом ГМ хуже, чем при классической форме. Так, медиана общей выживаемости составляет 5,1 года, а общая пяти- и десятилетняя выживаемость составляет 51 и 19 % соответственно. Значимыми прогностическими факторами являются возраст и активность лактатдегидрогеназы, а также, по некоторым данным, длительное применение системных глюкокортикостероидов и гиперэозинофилия в периферической крови [11, 21, 22].

Таким образом, эритродермический ГМ *de novo* является крайне редкой клинической формой, значимо отягощенной снижением качества жизни пациента за счет мучительного зуда и вторичных инфекционных поражений, трудностью диагностики, неблагоприятным прогнозом, часто рефрактерным течением в результате нескольких линий терапии.

Клинический пример

Мы приводим описание клинического случая успешной последовательной иммуноэпигенетической терапии при резистентном течении эритродермической формы грибовидного микоза.

Пациент Б., 1938 г. р., впервые изменения на коже в виде появления распространенной сыпи с выраженным зудом и покраснением кожных покровов туловища отметил в 2010 году. С предположительными диагнозами (экзема, токсикодермия, псориаз) наблюдался у дерматолога и получал симптоматическую терапию, в том числе антигистаминные препараты, дезинтоксикационную терапию (парентеральное введение раствора глюкозы, гепатопротекторы), наружную терапию глюкокортикостероидными мазями длительно. В клиническом анализе крови практически с момента появления кожных изменений обнаруживалось абсолютное повышение количества эозинофилов до 22 %. Из сопутствующих заболеваний — ИБС, стенокардия напряжения ФК II, гипертоническая болезнь II, дискинезия желчевыводящих путей в детском возрасте.

В результате проводимой терапии отмечался, как правило, очень кратковременный и неполный ответ, процесс продолжал прогрессировать в виде появления новых высыпаний и формирования эритродермии, истончения кожи, увеличения интенсивности зуда. Впервые биопсия кожи и регионарного лимфоузла выполнена через шесть лет с момента появления первых признаков болезни, по данным гистологического исследования выявлены признаки гипер- и паракератоза, в сосочковом слое дермы густой инфильтрат из лимфоцитов различных размеров, в том числе присутствовали малые лимфоциты с несколько неправильной формы ядрами. Таким образом, морфологическая картина с большей степенью вероятности соответствовала эпидермотропной лимфоме кожи, однако было выполнено иммуногистохимическое исследование: в клетках лимфоидного ряда отмечалась экспрессия CD3, CD5, CD2, CD4 с примесью CD8, уровень пролиферативной активности (индекс Ki-67) низкий. Данные результаты были интерпретированы как лихеноидный дерматит. В лимфатическом узле — неспецифическая картина дерматопатического лимфаденита.

Пациенту была продолжена симптоматическая терапия и начато применение системных ГКС в дозе 5 мг в постоянном режиме, что способствовало минимальному улучшению в виде частичной регрессии эритродермии, зуд сохранялся. Однако через 2–3 месяца — выраженная отрицательная динамика в виде возврата эритродермии, эскориаций вследствие мучительного зуда.

Впервые с данной клинической картиной больной обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в апреле 2016 года (рис. 1 а–в), повторно выполнена биопсия кожи: гиперпаракератоз, минимальные признаки эпидермотропизма, в верхних отделах дермы рыхлый полусовидный лимфоидный инфильтрат из небольших клеток с церебриформными ядрами (рис. 2 а, б). По данным молекулярно-генетического исследования отсутствовали моноклональные пики по генам гамма-цепи, но выявлена клональная реаранжировка генов по бета-цепи Т-клеточного рецептора. Таким образом, на основании клинической картины, характерного паттерна при гистологическом исследовании, молекулярно-



Рис. 1. Внешний вид пациента на момент верификации диагноза
Fig. 1. Appearance of the patient at the time of diagnosis

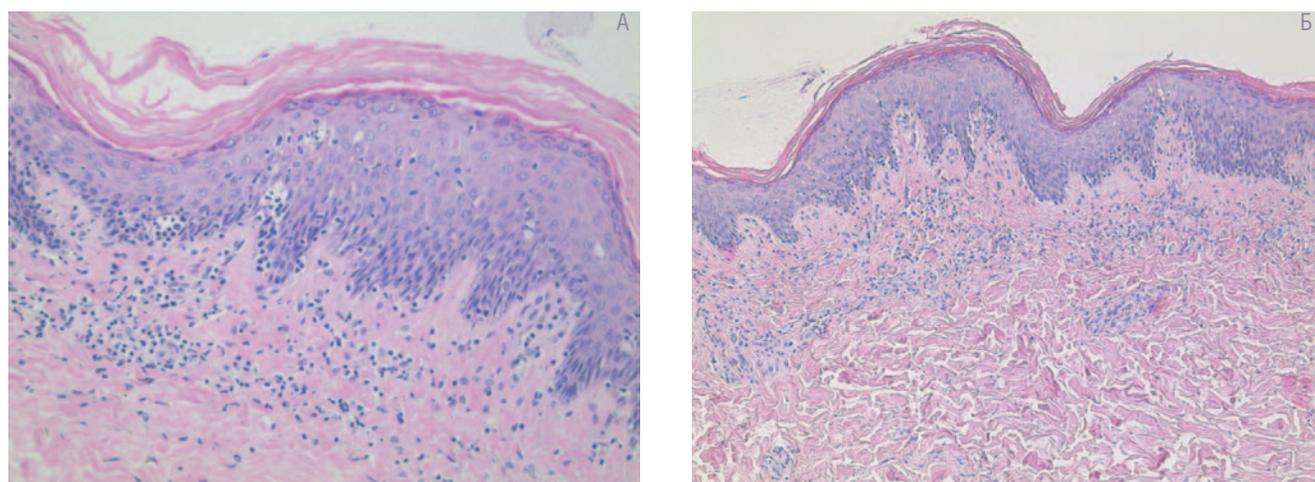


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата кожи, увеличение $\times 50$: а) эпидермотропизм, микроабсцессы Потрие; б) полосовидный пролиферат из лимфоцитов малого/среднего размера с конволютными ядрами
Fig. 2. Histological examination of skin biopsies, magn. $\times 50$: а) epidermotropism, Pautrier micro-abscesses; б) band-shaped proliferates of small/medium-sized lymphocytes with convoluted nuclei

генетического исследования верифицирован диагноз: грибвидный микоз, эритродермическая форма.

Для исключения лейкомизации выполнено гистологическое и молекулярно-генетическое исследование костного мозга — признаков поражения не выявлено, а также иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, в котором также не обнаружено популяции Т-клеток с aberrантным фенотипом. В клиническом анализе крови на момент первичного обращения — гиперэозинофилия 26 %. Таким образом, пациенту уточнена стадия заболевания — IIIA (T4N0M0B0) и начата терапия первой линии препаратами интерферона-альфа в стандартных дозах. После трех месяцев иммунотерапии отмечалась положительная динамика в виде частичной регрессии эритродермии, однако сохранялся интенсивный кожный зуд, в клиническом анализе крови — гиперэозинофилия 26 %. Учитывая частичный противоопухолевый

эффект, пациенту начата комбинированная иммуноцитостатическая терапия — увеличение дозы препаратов интерферона-альфа до 6 млн Ед в сутки и начало приема метотрексата перорально в дозе 25 мг в неделю. Через шесть месяцев сочетанной терапии при контрольном визите отмечалась стабилизация заболевания в виде исчезновения кожных проявлений, однако сохранялся мучительный кожный зуд, в клиническом анализе крови количество эозинофилов 14 %. Стоит отметить, что больной отмечал достаточно тяжелую переносимость терапии в виде снижения массы тела на 10 кг, слабости, нарушения сна и депрессии. Таким образом, учитывая вышеописанные явления, решено было сменить схему терапии: отменены препараты интерферона-альфа и малые дозы метотрексата и назначен вориностат в дозе 400 мг внутрь ежедневно. Через два месяца приема вориностата при контрольном визите: полностью

регрессировал зуд и эритродермия (рис. 3 а–в), в клиническом анализе крови — эозинофилы 5 %, концентрация ЛДГ 234 Е/л, что соответствует нормальным значениям. Переносимость препарата удовлетворительная, отмечалась тромбоцитопения 2-й степени без геморрагического синдрома.

На момент публикации в течение 12 месяцев продолжается эпигенетическая терапия, сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия (отсутствие эритродермии и зуда, формула периферической крови в пределах нормальных значений) с хорошим качеством жизни пациента (восстановление стабильного веса, адекватные физические нагрузки — спортивная ходьба, катание на лыжах, утренняя гимнастика).

Обсуждение

Эритродермическая форма грибовидного микоза является редким вариантом эпидермотропных кожных Т-клеточных лимфом, что составляет не более 1,5 % (не включая случаи синдрома Сезари). Диагностика эрит-

родермии как впервые выявленного состояния составляет большую проблему для дифференциальной диагностики с неопухолевыми состояниями, в том числе с доброкачественными воспалительными дерматозами, характеризующиеся эритродермией (например, активный ретикулоид или синдром лекарственно-индуцированной псевдолимфомы), которые характеризуются отсутствием клональной реаранжировки бета-цепи Т-клеточного рецептора и отсутствием связи с приемом препарата либо повышенной чувствительности кожи к видимому или ультрафиолетовому спектру излучения, также с псориатической и экзематозной эритродермией, которые можно дифференцировать по типичной гистологической картине.

Выполнение биопсии помогает в значительном большинстве случаев облегчить верификацию диагноза, так как характерная гистологическая картина заболевания, α/β -фенотип опухолевых клеток и выявление клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора в совокупности позволяют подтвердить нозологическую форму заболевания.

Стандарты терапевтических подходов эГМ в настоящее время не разработаны, чаще всего применимы нехимиотерапевтические стратегии, такие как экстракорпоральный фотоферез, иммуно- и эпигенетическая терапия. Однако, как показано в одном из крупных сравнительном исследовании, применение вориноста-та в монорежиме показывает неудовлетворительные результаты, что диктует необходимость сочетанного применения потенциально эффективных препаратов, основываясь на пациент-индивидуализированном подходе.

Прогноз при эГМ коррелирует с возрастом, предшествующим анамнезом длительного приема ГКС, повышенной концентрацией ЛДГ и, по данным некоторых авторов, гиперэозинофилией, что наблюдалось в нашем представленном описании.

В данном клиническом случае у пациента с редко и сложно диагностируемой эритродермической формой грибовидного микоза без вовлечения перифери-



А



Б



В

Рис. 3. Внешний вид пациента после двух месяцев терапии вориноста-том
 Fig. 3. Appearance of the patient following a two-month therapy with Vorinostat

ческой крови и костного мозга продемонстрирована схема сочетанной успешной иммуноэпигенетической терапии: рациональное использование в первой линии лечения иммунотерапии, которая позволила добиться частичного стабильного эффекта по коже, но не привело к уменьшению зуда и снижению количества эозинофилов в периферической крови. Увеличение же дозы препаратов интерферона-альфа и добавление малых доз метотрексата не позволило получить дальнейшее увеличение глубины противоопухолевого ответа, однако сопровождалось тяжелой соматической переносимостью и значимым снижением качества жизни пациента. Однако добавление эпигенетической терапии с отменой предшествующей комбинированной схемы лечения позволило в короткий промежуток времени добиться полной регрессии мучительного зуда и эритродермии при хорошей переносимости препарата и в течение периода наблюдения 12 месяцев — сохранения полной ремиссии заболевания с возобновлением и сохранением полноценной активной жизни у пожилого пациента с первично

рефрактерной эритродермической формой грибовидного микоза. Согласно исследованиям эффективность вориностата продемонстрирована у пациентов, ранее резистентных к многим видам лечения, что, возможно, объясняется отсутствием перекрестной резистентности и независимостью противоопухолевого действия препарата от эффективности предшествующего лечения [25]. Также опыты *in vitro* показали, что ингибиторы HDAC действуют синергично с ретиноидами, ультрафиолетовым облучением, интерфероном [26].

Заключение

В нашем клиническом описании продемонстрировано, что выбранная последовательная тактика иммуноэпигенетической терапии позволила добиться достижения полного клинического ответа у больного старшей возрастной группы с длительным инвалидизирующим характером течения эритродермической формы грибовидного микоза после нескольких лет безуспешной терапии, в том числе глюкокортикостероидными гормонами. ■

Литература/References

1. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768–3785.
2. Fink-Puches R., Zenahlik P., Back B., et al. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood*. 2002;99:800–805.
3. Ralfkiaer E., Cerroni L., Sander C. A., et al. Mycosis fungoides. In Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
4. Criscione V. D., Weinstock M. A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Arch Dermatol*. 2007;143:854–859.
5. Saunes M., Lund Nilsen T. I., Johannesen T. B. Incidence of primary cutaneous T0cell lymphoma in Norway. *Br J Dermatol*. 2009;160:376–379.
6. Hodak E., Klein T., Gabay B., et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:393–402.
7. Rodriguez-Gil Y., Palencia S. I., Lopez-Rios F., et al. Mycosis fungoides after solid organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:150–155.
8. Amin A., Burkhart C., Groben P., et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma following organ transplantation in a 16-year-old boy. *Ped Dermatol*. 2009;26:112–113.
9. Vaakeva L., Pukkala E., Ranki A. Increased risk of secondary cancers in patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2000;115:62–65.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
11. Kelley A., Rakhshandra T., Roland L., et al. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *International Journal of Dermatology*. 2009;48:243–252.
12. Laharanne E., Oumouhou N., Bonnet F., et al. Genome-wide analysis of cutaneous T-cell lymphomas identifies three clinically relevant classes. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1707–1718.
13. Van Doorn R., van Kester M. S., Dijkman R., et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 2009;113:127–136.
14. Campbell J. J., Clark R. A., Watanabe R., et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116:761–777.
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний. Под ред. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. М.: ООО «Буки Веди», 2016. С. 85–91 [Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I. V. Poddubnaya, V. G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2016. Pp. 85–91 (In Russ)].
16. Горенкова Л. Г., Пенская Е. А., Кравченко С. К. Лечение резистентных форм грибовидного микоза и синдрома Сезари. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):366–71. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371 [Gorenkova L. G., Penskaya E. A., Kravchenko S. K. Treatment of resistant mucosis fungoidea forms and Sezary syndrome. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(3):366–371. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-366-371 (In Russ)].
17. 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 (US-CLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:352–404.
18. Quagliano P., Maule M., Prince H. M., et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Annals of Oncology*. 2017;28:2517–2525.
19. Edelson R., Berger C., Gasparro F. P., et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med*. 1987;316:297–303.
20. Kim K. Y. et al. Anti-CCR4 monoclonal antibody, mogamulizumab, demonstrates significant improvement in PFS compared to vorinostat in pa-

tients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): results from the Phase III MAVORIC Study. In Press, 2017.

21. Kim Y. H., Bishop K., Varghese A., et al. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131:1003–1008.

22. Tancrede-Bohin E., Ionescu M. A., de la Salmoniere P., et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 2004;140:1297–1302.

23. Lorenzo Cerroni. Mycosis fungoides — clinical and histopathologic features differential diagnosis and treatment. *Seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2018 March;37:1–9.

24. Сыди́ков А. А., Засла́вский Д. В., Зайце́в В. С., Насы́ров Р. А. Об эволюции взглядов на группы парасориазов Брока. Современные проблемы науки и образования. 2013;5:317 [Sydikov A. A., Zaslavsky D. V., Zaitsev V. S., Nasyrov R. A. On the evolution of views on Broca parapsoriasis. *Contemporary Problems in Science and Education.* 2013;5:317 (In Russ)].

25. Stowel J. C., Huot R. I., Van Voast L. The synthesis of N-hydroxy-N'-phenyloctanediamide and its inhibitory effect on proliferation of AXC rat prostate cancer cells. *L Med Chem.* 1995;38(8):1411–1413.

26. Olsen Elise A., Kim Youn H., Kuzel Timothy M., et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology.* 2007;25(21):3009–3015.

27. Keehn C. A., Belongie I. P., Shistik G., et al. The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14(2):102–111.

28. Litvinov I., Cordeiro B., Fredholm S., et al. Analysis of STAT 4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014;13(18):2975–2982.

29. Massone C., Kodama K., Keri H., Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):550–560.

Информация об авторах

Ли́лия Га́мильевна Го́ренкова* — к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: l.aitova@mail.ru

Серге́й Кири́ллович Кра́вченко — к.м.н., доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

А́лла Миха́йловна Ко́вригина — д.б.н., профессор, заведующая отделением патанатомии Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оле́г Алекса́ндрович Коло́мейцев — врач-онкогематолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Lilia G. Gorenkova* — Cand. Sci. (Medicine), Researcher, Clinical Research Department of Hemoblastosis Chemotherapy, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: l.aitova@mail.ru

Sergey K. Kravchenko — Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Clinical Research Department of Hemoblastosis Chemotherapy, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Alla M. Kovrigina — Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, National Hematology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Oleg A. Kolomeitsev — Oncohematologist, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation