

ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

Kriachok I., Filonenko K.

Ukraine, Kiev, NationalCancerInstitute, s/r department of conservative treatment methods

FEATURES OF T-CELL LYMPHOMAS

Реферат: Т-клеточные лимфомы относятся к группе редких и очень разнородных подтипов лимфом. В связи с большим разнообразием и недостаточным изучением данной группы лимфом диагностика и лечение их остаются неудовлетворительными. В данной статье представлен обзор литературы, посвященной особенностям диагностики, течения, патогенеза и лечения Т-клеточных лимфом, а также анализ клинико-гематологических данных, эффективности диагностики и лечения пациентов с Т-клеточными лимфомами в нашем институте.

Ключевые слова: Т-клеточные лимфомы, лечение, диагностика, выживаемость, эффективность терапии

Abstract: T-cell lymphomas belong to the group of rare and very heterogeneous lymphoma subtypes. According to their diversity and insufficient study the diagnosis and treatment of this group of lymphoma subtypes are poor. The article contains literature review dedicated to special features of diagnosis, course, pathogenesis and treatment of T-cell lymphomas. It also contains the analysis of clinical and hematological data, efficacy of diagnosis and treatment of patients with T-cell lymphomas in our institution.

Key words: T-cell lymphomas, treatment, diagnosis, survival, therapy efficacy

Адрес для переписки: Филоненко Екатерина Сергеевна, ksfilonenko@yahoo.com, Украина, Киев-03022, ул. Ломоносова, 33/43, Национальный институт рака

Т-клеточные лимфомы (ТКЛ) представляют собой группу редких и чрезвычайно разнородных по своим биологическим и клиническим характеристикам заболеваний, которые объединены общим происхождением из Т-клеточного ростка лимфопоэза. Клетки натуральных киллеров (НК) тесно связаны с развитием Т-лимфоцитов, поэтому и опухоли, исходящие из этих клеток, относятся к этой же группе заболеваний. Внутри группы встречается огромное разнообразие в патогенезе, течении заболевания, клинических проявлениях, прогнозе и ответе на терапию. В патогенезе этих заболеваний играют роль как отдельные цитогенетические аномалии (t [2;5] при анапластической крупноклеточной лимфоме ALK+), так и вирусные агенты (Human T-cell leukemia virus-1/2 (HTLV-1/2) при Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых и

Epstein-Barr virus (EBV) при экстранодальной Т/НК-клеточной лимфоме назальный тип) [1].

Классификация гематологических неоплазий ВОЗ 2008 года

Классификация гематологических неоплазий ВОЗ 2008 года (табл. 1) условно подразделяет все ТКЛ на лейкемические подтипы (пролимфоцитарная лейкемия, лейкемия из больших гранулярных лимфоцитов, хронические и агрессивные НК-лимфопрлиферативные заболевания, Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых и т. д.), нодальные (ангиоиммуобластная лимфома, анапластические крупноклеточные лимфомы, периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная и т. д.), экстранодальные (экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома назальный тип, гепатоспленическая лимфома и пр.), а также кожные Т-клеточные лимфомы (грибовидный микоз и пр.). Всего в этой классификации насчитывается более 20 подтипов Т/НК-клеточных неоплазий [2].

Классификация ВОЗ 2008 года T- и NK-клеточных неоплазий

Лейкемии из зрелых T-клеток	T-клеточная пролимфоцитарная лейкемия (Т-ПЛЛ)
	T-клеточная лейкемия из больших гранулярных лимфоцитов (ТЛ-БГЛ)
	Хронические лимфопролиферативные заболевания из NK-клеток
	Агрессивная NK-клеточная лейкемия
	Лимфома/лейкемия взрослых (АТЛЛ)
Нодальные периферические T-клеточные лимфомы (ПТКЛ)	Периферическая T-клеточная лимфома, неспецифицированная (ПТКЛ-НОС)
	Ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома (АИТЛ)
	Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), АЛК позитивная (+)
	Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ), АЛК негативная (-)
Экстранодальные периферические T-клеточные лимфомы (ПТКЛ)	Экстранодальная NK-/T-клеточная лимфома, назальный тип
	Ассоциированная с энтеропатией T-клеточная лимфома (ЕАТЛ)
	Гепатоспленическая T-клеточная лимфома (ГСТЛ)
	Подкожная панникулитоподобная T-клеточная лимфома (только $\alpha\beta$)
Кожные T-клеточные лимфомы	Грибовидный микоз (ГМ)
	Синдром Сезари (СС)
	Первичное кожное CD30+ T-клеточное лимфопролиферативное заболевание <ul style="list-style-type: none"> • Первичная АККЛ кожи (К-АККЛ) • Лимфоматоидный папулез (ЛИП)
	Первичные кожные ПТКЛ <ul style="list-style-type: none"> • $\delta\lambda$-T-клеточная лимфома • CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая лимфома • CD4+ лимфома из малых/средних клеток

Эпидемиология

Заболеваемость данными типами лимфом неоднородна на планете. По данным SEER [Surveillance Epidemiology and End Results] в период с 1992 по 2001 год в США ежегодная заболеваемость ТКЛ составляет 1.77/100,000, что составляет около 10–12% всех лимфоидных неоплазий [3].

В странах Европы и Северной Америки периферическая T-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛ-НОС), анапластические

крупноклеточные лимфомы (АККЛ) и ангиоиммунобластная лимфома (АИТЛ) составляют три четверти всех ТКЛ. Vose et al. в 2008 году были опубликованы результаты эпидемиологического исследования с участием 1314 пациентов с ТКЛ из 22 центров в Европе, Северной Америке и Азии в рамках International T-Cell Lymphoma Project, где проведен анализ эпидемиологических данных и отдаленных результатов лечения разных подтипов ТКЛ (табл. 2) [4].

Таблица 2

**Эпидемиология и отдаленные результаты лечения
разных подтипов ТКЛ по данным International T-Cell Lymphoma Project**

Подтип лимфомы	Удельный вес	5-летняя выживаемость без прогрессии	5-летняя общая выживаемость
ПТКЛ-НОС	25.9%	20%	32%
АИТЛ	18.5%	18%	32%
NK-T-клеточные лимфомы	10.4%	Назальная 29% Экстраназальная 6%	Назальная 42% Экстраназальная 9%
АТЛЛ	9.6%	12%	14%
АККЛ, АЛК +	6.6%	60%	70%
АККЛ, АЛК -	5.5%	36%	49%
ЕАТЛ	4.7%	4%	20%
Первичная кожная АККЛ	1.7%	55%	90%
Подкожная панникулитоподобная	0.9%	24%	64%
ГСТЛ	1.4%	0%	7%

Среди ПТКЛ наибольший удельный вес имеет ПТКЛ-НОС, который составляет около 25%, АИТЛ — около 20%, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома — 10% и прочие подтипы — около 10% случаев. Отдельную группу составляют ТКЛ кожи. Внутри этой группы грибовидный микоз (ГМ) составляет около 50% случаев, первичные кожные CD30+лимфомы, в том числе лимфоматоидный папулез, первичная

АККЛ кожи, составляют около 30%, синдром Сезари (СС) — около 5%, а первичная кожная $\delta\lambda$ ТКЛ — около 1% всех лимфом кожи.

В то же время удельный вес НК-клеточных неоплазий выше среди населения Азии и Латинской Америки. Например, в Японии ТКЛ составляют около 20–25% всех лимфом. А в некоторых областях этой страны, эндемичных по НТЛV, — до 50% (табл. 3) [4, 5].

Таблица 3

Удельный вес разных типов лимфом в Японии и западных странах

Тип лимфомы	Япония		Западные страны, %
	Всего, %	Регионы эндемичные по НТЛV, %	
В-клеточные	54	78	87
Т-клеточные	46	22	13
АТЛЛ	42	48	<10
Экстранодальная НК-/Т-клеточная лимфома, назальный тип	14	<10	12
АККЛ	<10	<10	21
ПТКЛ-НОС	33	21	32
АИБЛ	10	10	11

Т-клеточные лимфомы чаще встречаются у пациентов пожилого возраста, несколько чаще у мужчин, чем у женщин. Медиана возраста при установлении диагноза составляет 61 год. Течение заболевания может иметь как весьма длительный индолентный характер при Т-клеточной лейкемии из больших гранулярных лимфоцитов (ТЛ-БГЛ) и ранних стадиях грибовидного микоза, так и крайне агрессивное поведение как при экстранодальной Т/НК-клеточной лимфоме назального типа. За исключением ALK+ анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ) и индолентного течения грибовидного микоза 5-летняя общая выживаемость (ОВ) других типов этих лимфом составляет около 30% [6].

По данным некоторых исследователей наблюдается непрерывный рост заболеваемости всеми подтипами ТКЛ в разных возрастных и национальных группах. Согласно данным регистра SEER с 1992 года заболеваемость ТКЛ возросла почти на 300%. Аналогичная тенденция роста заболеваемости наблюдается и среди других типов лимфом. Исследователи связывают это как с улучшением диагностических методик, так и с тенденцией населения к старению [7, 8].

Клиническое течение и диагностика

Большинство больных уже при установлении диагноза относятся к неблагоприятной прогностической группе, имеют распространенные стадии заболевания (около 78% пациентов в сравне-

нии с 58% при В-клеточных лимфомах (ВКЛ)), наличие В-симптомов (57% в сравнении с 40% при ВКЛ), поражение костного мозга (33% в сравнении с 17% при ВКЛ), тяжелое общее состояние. Незначительные успехи в терапии данной группы заболеваний связаны с невозможностью проведения больших проспективных исследований в этой области в связи с небольшим количеством пациентов, отсутствием консенсуса в выборе оптимальной терапии таких больных. Небольшая разница между ОВ и выживаемостью без прогрессии заболевания (ВБП) свидетельствует о низкой эффективности терапии второй линии. Экстранодальные локализации являются достаточно частым явлением при ТКЛ [9, 10, 11]. Авторами часто описываются паранеопластические проявления (эозинофилия, гемофагоцитарный синдром, аутоиммунные заболевания) [12, 13]. Диагноз ТКЛ основывается на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли, изучении мазков периферической крови, результатах проточной цитометрии, цитогенетическом и молекулярном анализе. В отличие от ВКЛ, где доступны достаточно простые тесты для определения клональности опухоли, при ТКЛ крайне важным при установлении диагноза является проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для подтверждения реарранжировки Т-клеточного рецептора (ТКР). В целом стадирование при ТКЛ не отличается от такового при прочих типах лимфом. Обязательными ме-

тодами являются проведение визуализирующих исследований (компьютерная томография (КТ) шеи, грудной, брюшной полости, малого таза с внутривенным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ)), исследование костного мозга, а также методы необходимые для определения группы риска. Лабораторные исследования включают развернутый анализ крови, биохимический анализ, в котором кроме стандартных показателей необходимо учитывать уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альбумина, beta2-микроглобулина, кальция, мочевой кислоты. Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в обследовании пациентов с ТКЛ пока находится на этапе клинических исследований и окончательно не ясна [14, 15]. По данным S. M. Horwitz et al, 2006 проведение ПЭТ изменяет стадию лишь у 10% пациентов и не влияет на изменение тактики терапии [16]. Более применимым этот метод может быть для выявления резидуальной опухоли, однако также не является специфичным и требует подтверждения биопсией. В некоторых случаях, особенно при наличии соответствующих симптомов, необходимым может быть проведение МРТ головного или спинного мозга и диагностической люмбальной пункции.

Прогностические модели

Применение международного прогностического индекса (PI) в целом оправдано и у пациентов с ТКЛ. Некоторые исследователи указали на связь выживаемости пациентов и группы риска согласно PI [9, 10]. Однако в случае ТКЛ, ассоциированной с энтеропатией (ЕАТЛ), и экстранодальной Т/НК-клеточной лимфомы эта прогностическая шкала не отражает реальную картину: пациенты из группы благоприятного прогноза также имеют низкий показатель ОВ. Разработаны и другие прогностические модели. Так A. Gallamini et al, 2004 на основании анализа данных 385 пациентов, идентифицировали 4 фактора риска (возраст, ЛДГ, поражение костного мозга и общее состояние больного). Пациенты были стратифицированы на группы с 0, 1, 2 или ≥ 3 факторов риска. 5-летняя ОВ в этих группах соответственно составила 62%, 53%, 33% и 18% [17]. Другая система прогностических факторов была разработана для пациентов с экстранодальной Т/НК-клеточной лимфомой P. Wentetal, 2006. Она включает возраст, ЛДГ, общее состояние больного, показатель пролиферативного индекса Ki67. Разделение происходит на три группы риска: низкого, промежуточного и высокого [18]. Также изучалась роль таких факторов,

как экстранодальное поражение, уровень белков сыворотки крови, экспрессия цитотоксических молекул, TP53, CXCR3, В-симптомы, различные хромосомные аномалии и прочее [19–21].

Лечение

Лечение ТКЛ также отличается в зависимости от подтипа ТКЛ. Использование стандартных курсов полихимиотерапии (ПХТ), например СНОР-подобных режимов оправдано у пациентов, например, с АККЛ ALK+ и позволяет достичь высокой эффективности (5-летняя ОВ составляет 65–85%) [22–24].

При других видах ПТКЛ данные режимы не имеют такой высокой эффективности, однако, к сожалению, альтернативные режимы пока также не продемонстрировали удовлетворительных результатов. При агрессивных вариантах ТКЛ (например экстранодальной Т/НК-клеточной лимфоме назальный тип) использование стандартной терапии имеет крайне низкие показатели эффективности, а применение агрессивных режимов ПХТ (SMILE), хотя и показало улучшение результатов лечения, однако так и не позволило добиться убедительного успеха в терапии [25]. При кожных ТКЛ применение ПХТ нецелесообразно; предпочтение отдается монотерапии различными агентами (например, интерфероны) в обязательной комбинации с методами лечения направленными непосредственно на очаги поражения на коже (топические формы препаратов, фототерапия, PUVA-терапия) [26–29]. Для эпидемиологического анализа собственных данных из регистра Национального института рака были извлечены данные 87 пациентов с ТКЛ, которым диагноз был установлен в период с 1974 по 2012 годы. Группу составили 55 мужчин и 32 женщины в возрасте от 20 до 84 лет, медиана 50 лет, из всех регионов Украины. За исключением одного пациента монголоидной расы с установленным диагнозом грибовидного микоза, все больные принадлежали к европеоидной расе. Диагноз был установлен согласно существующим на тот момент классификациям с использованием морфологических исследований (на основании цитологического заключения — у 3 пациентов, патогистологического — у 72 пациентов, иммуногистохимического — у 12 пациентов, 10 из них в период 2009–2012 годов). 1 стадия заболевания установлена у 10 пациентов, 2 — у 14 пациентов, 3 — у 8 больных, 4 — у 32 больных, не установлена стадия — у 23 пациентов. Таким образом, ранние стадии (1 и 2) выявлены у 28% пациентов, поздние (3 и 4) — у 50%

больных. Информация о наличии или отсутствии В-симптомов доступна у 63 пациентов, из них В-симптомы выявлены у 26 больных (41%). Наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита не выявлено у кого-либо из больных. Наблюдалось следующее распределение пациентов в группе по гистологическому подтипу: ГМ выявлен у 24 пациентов (28%), ПТКЛ (без уточнения какого-либо подтипа) — у 19 больных (22%), АККЛ — у 16 больных (18%), Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых — у 10 пациентов (11%), лимфома Т-клеточная кожная — у 7 больных (8%), ТКЛ (без уточнения какого-либо подтипа) — у 4 пациентов (5%), АККЛ из Т-клеток/нуль-клеток — у 2 пациентов (2%), прочие подтипы (АИТЛ, первичная кожная АККЛ, лимфома гепатоспленическая гаммадельта-клеточная, ПТКЛ-НОС, экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома назальный тип) — по 1 пациенту, всего 5 больных (6%) (рис. 1).

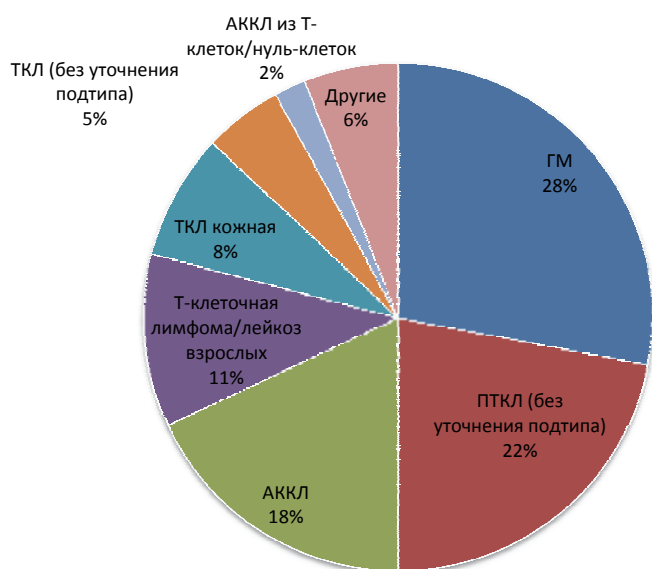


Рисунок 1. Распределение подтипов ТКЛ в группе

Лечение по поводу установленного диагноза ТКЛ получали 72 пациента, из них химиолучевую терапию (ХЛТ) получали 19 пациентов, химиотерапию (ХТ) — 50 пациентов, только лучевую терапию (ЛТ) — 3 больных. Данные о проведении второй и более линий терапии выявлены у 17 пациентов, из них ХЛТ проведена у 5 больных, ХТ — у 9 пациентов, ЛТ — у 3 больных. В 80% случаев проводились аналогичные первой линии режимы ПХТ. 5-летняя ОВ в группе в целом составила $50,7 \pm 7,5\%$ (рис. 2).

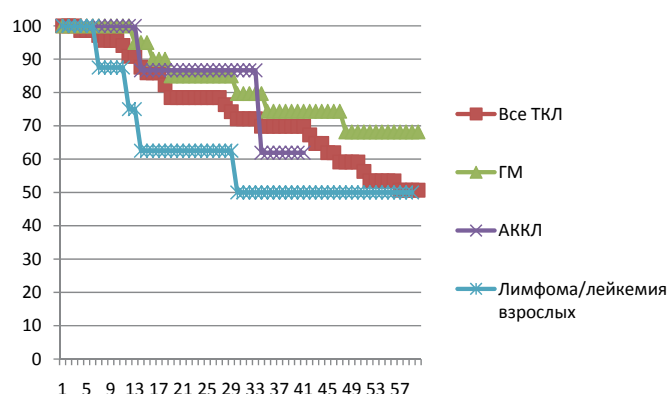


Рисунок 2. Показатели 5-летней ОВ ТКЛ

При анализе наиболее часто встречающихся гистологических подтипов ТКЛ выявлены следующие показатели (табл. 4).

При грибовидном микозе (всего 24 больных) стадирование не проводилось согласно современным критериям [30], у всех больных было выявлено поражение кожи, у 20 — тотально, у 3 — выявлено увеличение лимфатических узлов, у 1 — вовлечение паренхиматозных органов (легкие). Медиана возраста при установлении диагноза составила 62 года. В этой группе больных из 19 пациентов, получавших лечение, ХЛТ проведена у 8 пациентов, ХТ — у 9 пациентов,

Клинические характеристики ТКЛ

Таблица 4

Характеристика	Все пациенты	ГМ	ПТКЛ (без уточнения какого-либо подтипа)	АККЛ (без уточнения ALK+ или ALK- подтипа)	Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых
Количество больных	87	24	19	16	10
Медиана возраста	50 лет	62 года	50 лет	49 лет	48 лет
Ранние стадии	28%		58%	38%	0%
Поздние стадии	50%		42%	62%	100%
В-симптомы	41%		47%	66%	14%
Получали лечение	72	19	15	14	7
ХЛТ	19	8	3	2	4
ХТ	50	9	12	12	3
ЛТ	3	2			
5-летняя ОВ, %	$50,7 \pm 7,5$	$68,2 \pm 10,5$	$68,5 \pm 18,1$	$61,8 \pm 18,4$ (3-летняя)	50% (3-летняя)

ЛТ — у 2 больных. Среди схем ХТ в основном использовались многокомпонентные режимы (СОР-, СНОР-подобные, метотрексат-, дакарбазин-содержащие), ЛТ проведена в объеме 30–45 Грей. 7 пациентам были проведены схемы терапии второй и более линий, аналогичные тем, которые были использованы в первой линии терапии. 5-летняя ОВ в данной подгруппе составила $68,2 \pm 10,5\%$.

При ПТКЛ (без уточнения какого-либо подтипа) (19 больных) медиана возраста при установлении диагноза составила 50 лет. Ранние стадии (1–2) выявлены у 11 пациентов (58%), поздние (4) — у 9 больных (42%). В-симптомы при установлении диагноза выявлены у 8 пациентов из 17, у которых есть данные о наличии или отсутствии В-симптомов, (47%). У 12 пациентов (63%) выявлено вовлечение экстранодальных очагов, у одного пациента — вовлечение ЦНС или костного мозга. Из 15 пациентов, которым проводилось лечение, ХЛТ проведена 3 больным, ХТ — 12 больным. Использованы СНОР-подобные схемы ХТ. Вторая и более линии терапии проведены только 3 больным, использованы режимы сальвадж-терапии без последующей высокодозовой химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ+АТГСК). Во всех случаях вторая линия терапии не была эффективной. 5-летняя ОВ в данной подгруппе составила $68,5 \pm 18,1\%$.

При АККЛ (без уточнения ALK+ или ALK- подтипа) (16 больных) медиана возраста при установлении диагноза составила 49 лет. Ранние стадии (1–2) выявлены у 6 пациентов (38%), поздние (3–4) — у 9 больных (62%). В-симптомы при установлении диагноза выявлены у 10 пациентов из 15, у которых есть данные о наличии или отсутствии В-симптомов, (66%). У 10 пациентов (63%) выявлено вовлечение экстранодальных очагов, у 2 больных (13%) — вовлечение костного мозга. Из 14 пациентов, которым проводилось лечение, ХЛТ проведена 2 больным, ХТ — 12 больным. Использованы СНОР-подобные схемы ХТ. Вторая и более линии терапии проведены только 1 пациенту (сальвадж-терапия). 3-летняя ОВ составила $61,8 \pm 18,4\%$. На момент 5-летнего периода наблюдения пациентов под наблюдением в данной группе не осталось.

При Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых (10 больных) медиана возраста при установлении диагноза составила 48 лет. Все пациенты были диагностированы с 4 стадией заболевания. В-симптомы при установлении диагноза выявлены у 1 пациента из 7, у которых есть данные о

наличии или отсутствии В-симптомов, (14%). У 7 пациентов (70%) выявлено вовлечение экстранодальных очагов, у 2 больных (20%) — вовлечение костного мозга. Из 7 пациентов, которым проводилось лечение, ХЛТ проведена 4 больным, ХТ — 3 больным. Использованы СНОР-подобные схемы ХТ. Вторая и более линии терапии проведены только 2 больным, использованы аналогичные первой линии режимы. 3-летняя ОВ составила 50%. На момент 5-летнего периода наблюдения пациентов под наблюдением в данной группе не осталось. Анализ в более мелких подгруппах пациентов не проводился. Полученные нами при анализе данные в целом в группе соответствуют данным мировой литературы. При анализе отдельных же подгрупп больных в зависимости от гистологического подтипа ТКЛ выявлены противоречия. Среди них обращает на себя внимание меньшее количество распространенных стадий заболевания при АККЛ, менее 50% пациентов с наличием В-симптомов при установлении диагноза при ПТКЛ без уточнения подтипа и Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых, наличие данных о поражении костного мозга всего у 20% пациентов с установленным диагнозом Т-клеточной лимфомы/лейкемии взрослых, более высокие показатели ОВ по сравнению с данными зарубежных авторов. Это может быть объяснено несовершенством установления гистологического подтипа ТКЛ, большим количеством пациентов у которых диагноз не был установлен с помощью ИГХ исследования согласно современной классификации. Это говорит о несовершенстве проведения диагностики ТКЛ. Наличие однообразной и недостаточно эффективной терапии первой линии (СНОР-подобные схемы), проведение аналогичных режимов во второй линии терапии свидетельствуют о необходимости совершенствования знаний в области диагностики и лечения пациентов с ТКЛ.

Улучшение диагностики лимфом и расширение возможностей терапии пациентов с лимфомами ведет к увеличению количества пациентов, которым был установлен диагноз ТКЛ, что требует привлечения внимания к этой теме. В связи с небольшим удельным весом таких пациентов по-прежнему отсутствуют данные крупных рандомизированных исследований в этой области, а также глубокое понимание природы возникновения ТКЛ, что влияет на качество терапии. Однако современный уровень знаний позволяет существенно улучшить результаты терапии в дан-

ной группе пациентов. Проведение биопсии с последующим не только гистологическим, но и адекватным ИГХ исследованием материала, установление диагноза согласно классификации гематологических неоплазий ВОЗ 2008 года, правильное стадирование, проведение дополнительных исследований для определения группы риска и стратификация последующей терапии в зависимости от этих данных позволит значительно оптимизировать результаты лечения, обеспечить приемлемый уровень токсичности, а также экономическую обоснованность лечения больных. Внедрение современных лекарственных препаратов, адекватное применение лучевой терапии, проведение второй линии терапии с использованием отличных от первой линии курсов ПХТ, внедрение ВДХТ+АТГСК, применение, при необходимости, поддерживающей терапии

позволит улучшить показатели ОВ пациентов с диагнозом ТКЛ.

Данная группа заболеваний отличается большой разнородностью по биологическим, морфологическим, клиническим характеристикам. Внутри группы есть большие различия в прогнозе течения заболевания и выживаемости больных. Такие особенности требуют скрупулезной диагностики и дифференцированного подхода к лечению разных подтипов Т-клеточных лимфом. Проведение дальнейших исследований с целью лучшего понимания природы этих заболеваний и поисков более эффективной их терапии позволит в будущем определить наилучшую стратегию лечения данной группы пациентов.

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 3909–3918.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. / Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. Lyon: IARC, 2008.
3. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: US SEER Program, 1988–2001, Patient and Tumor Characteristics. / L.A.G. Ries, J.L. Young, G.E. Keel, M.P. Eisner, Y.D. Lin, M.J. Horner. Bethesda, 2007
4. The International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes.// *J. Clin.Oncol.* — 2008. — Vol. 26. P. 4124–4130.
5. The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: Incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists // *Pathol. Int.* — 2000. Vol. 50. P. 696–702.
6. D.D.Weisenburger, J.R. Anderson, J. Diebold, R.D. Gascoyne, K.A. MacLennan, H.K. Müller-Hermelink, B.N. Nathwani, F. Ullrich, J.O. Armitage. Systemic anaplastic large-cell lymphoma: results from the non-Hodgkin's lymphoma classification project // *Am.J.Hematol.* — 2001. — Vol. 67 (3). P. 172–178.
7. H.M. O'Leary, R.J.Savage K.J. Novel therapies in peripheral T-cell lymphomas // *Curr.Oncol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (5). P. 404–411.
8. A.N. Abouyabis, P.J. Shenoy, M.J. Lechowicz, C.R. Flowers. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States.// *Leuk.Lymphom.* — 2008. Vol. 49 (11). P. 2099–2107.
9. S. Ascani, P.L. Zinzani, F. Gherlinzoni, et al. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification.// *Ann.Oncol.* — 1997. — Vol. 8. P. 583–592.
10. A. Lopez-Guillermo, J. Cid, A. Salar, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification // *Ann.Oncol.* — 1998. — Vol. 9. P. 849–855.
11. E.R. Arrowsmith, W.R. Macon, M.C. Kinney, et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification // *Leuk. Lymphoma.* — 2003. — Vol. 44. P. 241–249.

12. B. Falini, S. Pileri, I. DeSolas, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome.// *Blood*. — 1990. — Vol. 75. P. 434–444.
13. A. Gutierrez, C. Solano, A. Ferrandez, et al. Peripheral T-cell lymphoma associated consecutively with hemophagocytic lymphohistiocytosis and hypereosinophilic syndrome.// *Eur. J. Haematol.* — 1993. — Vol. 71. P. 303–306.
14. N. Tsukamoto, M. Kojima, M. Hasegawa, The usefulness of (18) F-fluoro deoxyglucose positron emission tomography ((18) F-FDG-PET) and a comparison of (18) F-FDG-pet with (67) gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification // *Cancer*. —2007. — Vol. 110. P. 652–659.
15. P. L. Khong, C.B. Pang, R. Liang, Y.L. Kwong, W.Y. Au. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mature T-cell and natural killer cell malignancies // *Ann. Hematol.* — 2008. — Vol. 87. P. 613–621.
16. S. M. Horwitz, F. Foss, S. Goldfarb, A. Molina, et al. FDG-PET Scans as a Staging Study for T-Cell Lymphomas: High Rates of Positivity Do Not Result in Frequent Changes in Stage.// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. — 2006 — Vol. 108. P. 2399.
17. A. Gallamini, C. Stelitano, R. Calvi, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study // *Blood*. — 2004. — Vol. 103. P. 2474–2479.
18. P. Went, C. Agostinelli, A. Gallamini, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score.//*J.Clin.Oncol.* — 2006. — Vol. 24. P. 2472–2479.
19. T. Watanabe, T. Kinoshita, K. Itoh, et al. Pretreatment total serum protein is a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas // *Leuk. Lymphoma*. — 2010. — Vol. 51. P. 813–821.
20. N. Asano, R. Suzuki, Y. Kagami, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — Vol. 29. P. 1284–1293.
21. M. Nelson, D.E. Horsman, D.D. Weisenburger, et al. Cytogenetic abnormalities and clinical correlations in peripheral T-cell lymphoma.// *Br.J.Haematol.* — 2008. — Vol. 141. P. 461–469.
22. S. M. Horwitz. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Curr. Opin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19 (5). P. 438–443.
23. M. P. Escalón, N.S. Liu, Y. Yang, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience // *Cancer*. — 2005. — Vol. 15; 103 (10). P. 2091–2098.
24. N. Schmitz, L. Trümper, M. Ziepert, 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. — Vol. 116 (18). P. 3418–3425.
25. M. Yamaguchi, R. Suzuki, Y.L. Kwong, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK) / T-cell lymphoma and leukemia // *Cancer Sci.* — 2008. — Vol. 99 (5). P. 1016–1020.
26. E. J. Kim, S. Hess, S.K. Richardson, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma.//*J.Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115 (4). P. 798–812.
27. Y. H. Kim. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides // *Dermatol. Ther.* — 2003. — Vol. 16 (4). P. 288–298.
28. C. A. Keehn, I. P. Belongie, G. Shistik, N. A. Fenske, L. F. Glass. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides // *Cancer Control*. — 2007. — Vol. 14 (2). P. 102–111.
29. J.A. Zic, G. P. Stricklin, J. P. Greer, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1996. — Vol. 35 (6). P. 935–945.
30. E. Olsen, E. Vonderheid, N. Pimpinelli, 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. — Vol. 110 (6). P. 1713–1722.