

Применение количественных способов оценки активности процесса в диагностике и лечении Т-клеточных лимфом кожи

В.А. Молочков¹, А.М. Ковригина³, А.В. Молочков¹, А.В. Караулов², Г.В. Меньщикова¹, А.В. Федоровская¹, И.В. Ефимович²

¹Кафедра дерматологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В.А. Молочков) ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ²кафедра клинической иммунологии и аллергологии (зав. — проф. А.В. Караулов) ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ³патолого-анатомическое отделение (зав. — доктор биол. наук А.М. Ковригина) ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

В дерматологии существует необходимость в точных стандартизованных количественных оценках для грибовидного микоза/синдрома Сезари. Описано применение индекса тяжести (ИТ) Т-клеточной лимфомы кожи (Т-КЛК), разработанного в 2005 г. ИТ Т-КЛК — достаточно простой в использовании количественный индикатор активности заболевания при поражении различных органов и систем (кожа, лимфатические узлы, система кровообращения, внутренние органы) и прогностически значимый показатель при многофакторном анализе. ИТ Т-КЛК в клинической практике и исследованиях может эффективно дополнять классификацию по системе TNM (международная классификация стадий развития раковых опухолей), позволяя количественно отразить активность заболевания во всех пораженных органах и системах.

Ключевые слова: Т-клеточная лимфома кожи, грибовидный микоз, прогностическая значимость, прогностические факторы, прогностический индекс, индекс тяжести, синдром Сезари, выживаемость

QUANTITATIVE METHODS FOR EVALUATING THE PROCESS ACTIVITY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF T-CELLULAR SKIN LYMPHOMAS

V.A. Molochkov, A.M. Kovrigina, A.V. Molochkov, A.V. Karaulov, G.V. Menshchikova, A.V. Fedorovskaya, I.V. Yefimovich

Precise standardized measurements are essential for the diagnosis and treatment of Sezary's syndrome (mycosis fungoides). The T-cellular skin lymphoma (T-CSL) severity index (SI) has been suggested in 2005. Evaluation of this index is a simple to use quantitative indicator of the disease activity in cases with involvement of many organs and systems (skin, lymph nodes, circulatory system, viscera) and a prognostically significant characteristic in multifactorial analysis. The index, quantitatively reflecting the disease activity in all involved organs and systems, effectively supplements the TNM classification in clinical practice and research.

Key words: T-cellular skin lymphoma, mycosis fungoides, prognostic significance, prognostic factors, prognostic index, severity index, Sezary's syndrome, survival

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) — гетерогенная группа неходжкинских лимфом, характеризующаяся наличием моноклональной популяции Т-лимфоцитов, первичный очаг которой находится в коже [1].

Большинство исследователей отмечают рост заболеваемости Т-КЛК как в России, так и во всем мире. При этом возраст начала заболевания (от 50 до 80 лет) в целом соответствует тенденции развития онкологических заболеваний у пожилых людей. Однако в последнее время ряд авторов отмечают нарастание частоты регистрации Т-КЛК у лиц молодого возраста и даже у детей [2]. Результаты анализа структуры заболеваемости показывают, что мужчины болеют значительно чаще, чем женщины. По данным многих авторов, соотношение мужчин и женщин среди больных Т-КЛК составляет 2:1 [3].

Причины развития Т-КЛК установить не представляется возможным. В настоящее время известен ряд predisposing факторов, способствующих появлению злокачественной пролиферации Т-лимфоцитов в коже. К таким факторам относят действие на организм онкогенных вирусов, химических веществ (в том числе и лекарственных препаратов), УФ-излучения, ионизирующей радиации; возможна трансформация в Т-КЛК хронических, торпидных к лечению дерматозов (экзема, атопический дерматит, псориаз и др.) [4].

Современная классификация первичных злокачественных лимфом кожи WHO/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) от 2006 г. основана на клинических, гистологических, иммунофенотипических, молекулярно-биологических и генетических данных о пер-

Сведения об авторах:

Молочков В. А. — д-р мед. наук, проф.; Ковригина А. М. — д-р биол. наук; Молочков А. В. — д-р мед. наук, проф.; Караулов А. В. — член-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф.; Меньщикова Г. В. — канд. мед. наук, ассистент; Федоровская А. В. — аспирант (fedorovskaya84@yandex.ru); Ефимович И. В. — аспирант (iraefimov_115@rambler.ru).

вичных лимфомах кожи и системных лимфопролиферативных заболеваниях, протекающих с поражением кожи [2].

Клиническая классификация Т-КЛК:

зрелые Т- и НК-клеточные опухоли:

- грибовидный микоз (ГМ);
- педжетоидный ретикулез (локализованные формы);
- фолликулотропный вариант ГМ;
- синдром гранулематозной «вялой» кожи;
- синдром Сезари (СС).

CD30+-лимфопролиферативные заболевания кожи:

- лимфоматоидный папулез;
- первичная анапластическая крупноклеточная лимфома.

панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной жировой клетчатки;

экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип;

- первичная периферическая Т-КЛК, редкие варианты:
 - первичная агрессивная эпидермотропная CD8+цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
 - первичная кожная γ/δ -положительная Т-клеточная лимфома;
 - первичная CD4+ Т-КЛК из мелких и средних клеток.
- Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых;
- ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома.

Наиболее распространенными клиническими вариантами Т-КЛК являются ГМ и СС. ГМ занимает около 70% в этой группе, СС — около 3—4% [4].

В соответствии с классификацией WHO/EORTC [2] выделяют три клинические стадии ГМ:

I стадия (пятнистая) проявляется единичными или множественными красными, слегка шелушащимися пятнами диаметром до 10—20 см, существующими годами или спонтанно регрессирующими; диагностика на этой

стадии трудна, в связи с чем от появления первых высыпаний до установления правильного диагноза проходит в среднем около 6 лет;

II стадия (бляшечная) развивается по мере превращения пятен в бляшки различной степени уплотнения или появления последних на видимо здоровой коже; элементы также могут регрессировать спонтанно или, сливаясь между собой, формируют крупные очаги, которые принимают дугообразные или другие очертания за счет регресса с центра;

III стадия (опухолевая) характеризуется превращением бляшек в узлы от красно-бурого до фиолетового цвета с гладкой поверхностью, часто изъязвленные в центре и/или вторично инфицированные, а также более агрессивным течением заболевания; на коже могут одновременно присутствовать элементы, характерные для всех трех стадий ГМ [5].

Для ранних стадий характерен интенсивный зуд, при прогрессировании заболевания могут выявлять дистрофию волос и ногтей, гиперкератоз ладоней и подошв, при поражении волосистой части головы развивается алопеция.

Внекожную диссеминацию отмечают на поздних стадиях заболевания. Чаще всего поражаются одна или несколько групп лимфатических узлов, печень, селезенка, легкие, изредка в патологический процесс вовлекается костный мозг [4, 6].

Иногда первым проявлением ГМ бывает эксфолиативная эритродермия, которая может возникнуть на здоровой коже или в результате прогрессии существующих элементов Т-КЛК. Кожа при этом диффузно ярко-красная, шелушится, иногда с симметричными островками непораженной кожи. Характерны зуд, повышение температуры тела, слабость, снижение массы тела, лимфаденопатия, алопеция, эктропион, дистрофия ногтей. Эритродермическая форма ГМ при наличии лейкемизации (обнаружение более 10% атипичных клеток в мазках-отпечатках периферической крови) [7].

Таблица 1

Пересмотренная классификация TNM для грибовидного микоза и синдрома Сезари [9]

Т (кожа)		N (лимфатические узлы)		M (внутренние органы)		V (кровь)	
T1	Ограниченный экзематозный очаг, папула и/или бляшка (менее 10% поверхности тела); может подразделяться на T1a (только экзема) и T1b (экзема ± бляшка)	N0	Лимфатические узлы не пальпируются; нет показаний к биопсии	M0	Внутренние органы не поражены	V0	Нет или менее 5% атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) в периферической крови
T2	Экземы, папулы или бляшки (10% и более поверхности тела); может подразделяться на T2a (только экзема) и T1b (экзема ± бляшка)	N1	Лимфатические узлы пальпируются; гистологически — Dutch Gr1 или NCI LN0-2	M1	Внутренние органы поражены	V1	Низкая опухолевая нагрузка крови: более 5% атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) в периферической крови, но нет критерия стадии V2 (высокая опухолевая нагрузка крови: более 1000 клеток Сезари в 1 мм ³ с нарастанием популяции опухолевых клонов)
T3	Одна опухоль и более (1 см и более в диаметре)	N2	Лимфатические узлы пальпируются; гистологически — Dutch Gr2 или NCI LN3			V2	Высокая опухолевая нагрузка крови: более 1000 клеток Сезари в 1 мм ³ с нарастанием популяции опухолевых клонов
T4	Сливная эритема (80% и более поверхности тела)	N3	Лимфатические узлы пальпируются; гистологически — Dutch Gr3-4 или NCI LN4				

Таблица 2
Клиническая классификация по стадиям для грибовидного микоза и синдрома Сезари [9]

Клиническая стадия	T (кожа)	N (лимфатические узлы)	M (внутренние органы)	B (кровь)
IA	T1	N0	M0	B0—1
IB	T2	N0	M0	B0—1
IIA	T1—2	N1—2	M0	B0—1
IIB	T3	N0—2	M0	B0—1
IIIA	T4	N0—2	M0	B0
IIIB	T4	N0—2	M0	B1
IVA ₁	T1—4	N0—2	M0	B2
IVA ₂	T1—4	N3	M0	B0—2
IVB	T1—4	N0-3	M1	B0—2

В настоящее время в диагностике Т-КЛК, учитывая многообразие клинических проявлений этого заболевания, в дополнение к классификации WHO/EORTC (2006) [2] часто используют балльную оценку на основании показателя SWAT (Severity-weighted assessment tool), разработанную S. Stevens [8] в 2002 г. SWAT — это инструментальная оценка степени поражения кожного покрова, представляющая собой количественный инструмент, который позволяет точно и эффективно отслеживать течение болезни и наглядно демонстрирует динамику изменения состояния пациента.

Однако для прогнозирования течения заболевания клинической классификации и оценки поражения только кожного покрова недостаточно. В связи с этим применяют классификацию по системе TNM, которая была пересмотрена (утверждена в 1979 г.) в 2007 г. Национальным институтом рака (NCI) и Объединенной группой по ГМ [2] (табл. 1, 2).

Классификация по стадиям TNM 1979 г. зарекомендовала себя как надежный показатель прогноза при ГМ и СС, однако она не учитывала таких потенциально важных прогностических показателей, как количество кожных опухолей или вовлечение в процесс периферической крови [9]. В связи с этим в дополнение к существующему делению на стадии необходимо использовать и другие способы оценки, в том числе для определения активности заболевания.

Учитывая недостатки предыдущих способов оценки параметров заболевания, E. Dörflinger и соавт. [6] предложили и использовали в многоцентровом клиническом исследовании объективный комбинированный количественный критерий, объединяющий оценку всех вовлеченных в Т-КЛК органов и систем (принимали во внимание степень эритродермии и тяжесть состояния, диаметр лимфатических узлов и количество клеток Сезари). Так, в 2005 г. был разработан индекс тяжести (ИТ) Т-КЛК в качестве нового количественного индекса для оценки тяжести заболевания пациентов с ГМ/СС, который рассчитывается как сумма баллов от 0—70 и учитывает степень выраженности опухолей, степень вовлечения кожи, лимфатических узлов, периферической крови и внутренних органов (табл. 3) [6]. Позже та же группа ученых разработала формулу расчета уровня 5-летней выживаемости (УВ5), которая может быть рассчитана по формуле: $УВ5 = 124 - 2 \times [ИТ \text{ Т-КЛК}] \%$, где $20 < ИТ \text{ Т-КЛК} < 60$). Расчет 5-летней выживаемости основан на предположении о том, что подсчет ИТ Т-КЛК позволяет оценить 5-летнюю выживаемость (у пациентов с ИТ Т-КЛК > 20).



Рис. 1. Больной М. Синдром Сезари.

а — до лечения;
б — после лечения.

Стандартизованные шкалы прогноза могут использоваться не только для оценки тяжести заболевания, но и для выделения пациентов высокого риска, которым показана полихимиотерапия на ранних сроках заболевания, а также для точного сравнения результатов лечения в клинических исследованиях [6].

В отделении дерматологии и дерматовенерологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского получали лечение больные с различными формами и стадиями Т-КЛК. Всем определяли ИТ заболевания до и после лечения с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Приводим клинические наблюдения.

Больной М., 51 год, работает газосварщиком, обратился с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, волосистой части головы, сопровождающиеся зудом, ознобом. Считает себя больным с 2004 г., когда впервые на коже туловища стали появляться зудящие эритематозные пятна, пузырьки, участки мокнутия на коже кистей и стоп. В связи с этим обратился к дерматологу по месту жительства. Был установлен диагноз экземы, получал лечение с положительным эффектом. Больной отмечал обострения течения кожного процесса после контакта с водой, бытовой химией, а также с мазутом, маслами. Неоднократно получал стандартное лечение с коротким положительным эффектом. Настоящее обострение течения кожного процесса в течение 1 мес на фоне погрешности в диете. Дерматологом по месту жительства на основании клинической картины заболевания заподозрен диагноз Т-КЛК эритродермической формы. Поступил в стационар для уточнения диагноза и лечения. При осмотре процесс распространенный, подостровоспалительный, кожные покровы тотально гиперемированы, инфильтрированы, с выраженным мелкопластинчатым шелушением на поверхности, отмечены гиперкератоз ладоней и подошв, увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов. ИТ составил 55 баллов (рис. 1, а). В клиническом анализе крови выявлен полиморфизм лимфоидных клеток. При гистологическом исследовании очага поражения обнаружены паракератоз, акантоз в верхних и средних отделах дермы — периваскулярные, местами сливающиеся инфильтраты из лимфоцитов с примесью гистиоцитов и единичных эозинофилов. Инфильтрат распространяется на сосочковый слой, имеется выраженный эпидермотропизм лимфоцитов и единичные формирующиеся микроабсцессы Потрие в субкорнеальных отделах мальпигиева слоя — изменения более всего соответствуют эритродермической стадии Т-КЛК. При исследовании периферической крови обнаружены клетки Сезари. На основании данных обследования установлен диагноз синдрома Сезари.

Проведено лечение гипосенсибилизирующими препаратами: дипроспан 1 мл внутримышечно однократно, преднизолон 30 мг в сутки, наружно кортикостероидные мази, фотоферез курсом 4 раза. Спустя 30 дней после проведенного лечения ИТ заболевания составил 38 баллов (рис. 1, б).

Таблица 3

Расчет индекса тяжести Т-клеточной лимфомы кожи [6]

Кожа	Количество баллов
Площадь поражения поверхности тела, %:	
0	0
1—10	3
11—20	6
21—40	9
41—60	12
Субэритродермия	14
Эритродермия	15
Количество опухолей:	
0	0
1	6
2—10	8
более 10	10
Лимфатические узлы:	
норма	0
неспецифично увеличены	5
специфично увеличены	10
Атипичные клетки крови, в 1 мм³:	Количество клеток
0—99	0
100—1000	5
более 1000	10
Внутренние органы:	
норма	0
вовлечение 1 органа	15
вовлечение более 1 органа или СС	25

Б о л ь н а я В., 64 года, пенсионерка, обратилась с жалобами на высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся незначительным зудом. Из анамнеза известно, что пациентка страдает данным заболеванием с 1979 г., когда впервые отметила появление пятна на коже левого предплечья. В связи с этим обратилась к дерматологу по месту жительства, лечение не назначили. В 1980 г. появились высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей. К дерматологу не обращалась. В 1985 г. после сильного переохлаждения пятна увеличились в размере, стали шелушиться. В отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского гистологически установлен диагноз грибовидного микоза, инфильтративно-бляшечной стадии. Неоднократно получала стационарное лечение с положи-

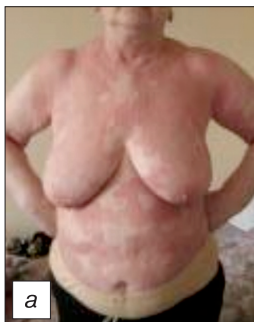


Рис. 2. Б о л ь н а я В. Грибовидный микоз, II стадия.

a — до лечения;
б — после лечения.

тельным эффектом. Настоящее обострение в течение 1 мес на фоне переохлаждения. Поступила в стационар для лечения.

При осмотре. Процесс распространенный, подостровоспалительный, симметричный, локализуется на коже туловища, верхних и нижних конечностей, представлен множественными пятнами и бляшками неправильной формы с четкими границами, розового цвета с обильным мелкопластинчатым шелушением. Размер очагов 2—11 см, высыпания сливаются в области спины, груди, передней брюшной стенки. Ногтевые пластины стоп бледно-желтого цвета, крошатся, слоятся. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ИТ до проведения лечения составлял 45 баллов (рис. 2, *a*). На основании клинико-морфологической картины установлен диагноз грибовидного микоза бляшечной стадии. Проведено лечение: фотоферез курсом 4 раза, крем «Унны» + «Синафлан» с положительным эффектом.

В результате лечения наступило значительное улучшение течения кожного процесса: явления инфильтрации уменьшились, очаги уплостились, высыпания значительно побледнели, шелушение прекратилось, зуд практически не беспокоит. Спустя 30 дней после проводимой терапии ИТ составил 37 баллов (рис. 2, *б*).

В данной работе описано применение ИТ Т-КЛК, разработанного Е. Dippel [6] и широко используемого врачами европейских стран. Мы также признаем целесообразность оценки эффективности проводимой терапии с помощью ИТ, простого в практическом применении и достаточно удобного для сопоставления результатов лечения у больных различными формами и стадиями Т-КЛК. Определение ИТ Т-КЛК может быть полезным дополнением в клинической практике врачей-гематологов и дерматоонкологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Criscione V.D., Weinstock M.A. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973—2002. *Arch Dermatol.* 2007; 143(7): 854—9.
2. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768—85.
3. Bunn P.A. Jr., Lamberg S.I. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1979; 63(4): 725—8.
4. Kim E.J., Hess S., Richardson S.K., Newton S., Showe L.C., Benoit B.M., et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(4): 798—812.
5. Kim Y., Reddy S., Kim E.J. et al. Romidepsin (depsipeptide, FK228) induces clinically significant responses in treatment-refractory CTCL: further report of an international, multicenter study. Oral presentation at: American Society of Hematology Meeting, Atlanta, Dec 8—11, 2007. ISSN: 0190-9622. doi: 10.1016/j.jaad.2007.01.044.
6. Dippel E., Goerdts S., Assaf C., Stein H., Orfanos C.E., et al. Cutaneous T-cell lymphoma severity index and T-cell gene rearrangement. *Lancet* 1997; 350(9093): 1776—7.
7. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R., et al.; ISCL/EORTC. 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(6): 1713—22.
8. Stevens S.R., Ke M.S., Parry E.J., Mark J., Cooper K.D. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch. Dermatol.* 2002; 138(1): 42—8.
9. The National Comprehensive Cancer Network mycosis fungoides/Sezary syndrome clinical practice guidelines in oncology (version 3.2008) Available from: URL. Accessed December 4, 2008. <http://www.nccn.org>.

Поступила 16.02.12