Клинический разбор случая

первичная лимфома кожи

Ижевск 2016

Определение

- Первичные лимфомы кожи (ЛК) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний. 65% всех ЛК образуются из зрелых Т – клеток (кожная Т – клеточная лимфома (ТКЛК)), 25% - из зрелых В – клеток (кожные В – клеточная лимфома (ВКЛК)), 10% происходят их натуральный киллерных клеток (НК). ЛК включают преимущественно кожный компонент, с лимфатической пролиферацией в коже, без вовлечения в процесс лимфатических узлов, костного мозга и внутренних органов на момент постановки диагноза.

- **Частота**. От всех неходжскинских лимфом - 0,75 и 8% среди лимфом кожи, и 2,5% всех Т-клеточных лимфом кожи.

  Возраст и пол. Средний возраст дебюта болезни 50-60 лет, соотношение мужчин и женщин - 2-3:1.

  Этиология. Описывают ассоциацию вируса герпеса человека 8-го типа и вирус Эбштейна-Барр с этой лимфомой у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита. Анапластическая крупноклеточная лимфома развивается в коже либо первично, либо вследствие трансформации в нее грибкововидный микоз.

  Симптомы. Заболевание характеризуется появлением одиночных или множественных узлов (в том числе подкожных), имеющих тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний - верхние и нижние конечности.

  Гистология кожи. В дерме и гиподерме диффузные инфильтраты, состоящие из крупных клеток с подковообразными, круглыми, конвалютными или многолопастными ядрами с хорошо выраженными ядрышками и широким ободком цитоплазмы. Характерно формирование атипичными лимфоцитами крупных скоплений, наличие многоядерных клеток, напоминающих клетки Рид-Штернберга, большое количество митозов. Реактивный инфильтрат выражен незначительно и представлен малыми лимфоцитами и гистиоцитами.

  Иммунофенотип. Экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток.

- Крупные клетки демонстрируют выраженное мембранное и точечное парануклеарное окрашивание комплекса Гольджи с анти-CD30-антителами (BerH2, Ki-1). Также экспрессированы пан-Т-антигены (CD2, CD3, CD4, CD5, CD45RO).

  Опухолевые клетки анапластической крупноклеточной лимфомы крайне редко экспрессируют антиген эпителиальных мембран и ALK-протеин, что позволяет дифференцировать ее от анапластической крупноклеточной лимфомы с вторичным вовлечением в опухолевый процесс кожи. Диагноз ставят по клиническим и морфоиммуноги-стохимическим признакам, а также при отсутствии клинических признаков грибкововидного микоза, других Т-клеточных лимфом кожи и внекожных очагов поражения.

  Течение и прогноз. Характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76 и 96%. Варианты, характеризующиеся ограниченными высыпаниями на коже, имеют преимущественно индолентное течение. Анапластическая крупноклеточная лимфома с генерализованным поражением кожного покрова приобретают агрессивный характер течения.

  Лечение. Возможна спонтанная клиническая ремиссия, поэтому вначале допустимо наблюдение без лечения (при отсутствии поражения внутренних органов). При единичных и локализованных поражениях кожи, не подвергающихся обратному развитию, обычно применяют лучевую терапию и/или хирургическое удаление с достижением полной ремиссии в 95% случаев. Рецидивы возникают у 40% пациентов с одинаковой частотой после обоих видов лечения. При рецидивах, ограниченных кожей, не наблюдается ухудшения прогноза, и они не требуют других видов лечения. В случае множественных очагов без поражения внутренних органов используют ПУВА-терапию, местную химиотерапию, низкодозовую терапию метотрексатом (5-25 мг/нед) и/или лучевую терапию. При отсутствии эффекта можно комбинировать с ИФНа. Для анапластической крупноклеточной лимфомы с внекожным распространением рекомендована полихимиотерапия, наиболее часто применяется режим CHOP.

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи (ПАКЛК)

- ПАКЛК возникает, в основном, у взрослых мужчин. Клиническая картина характеризуется наличием единичных (80%) или множественных (20%) узлов, от 1 до 10 см в диаметре. В 1/3 случаев одиночные узлы разрешаются спонтанно. Вторичное поражение регионарных лимфатических узлов наблюдается у каждого десятого больного, в этом случае необходимо исключить развитие системного процесса ПАКЛК, лимфомы Ходжкина и грибовидного микоза. Гистология: в дерме присутствует диффузный инфильтрат из крупных клеток, с потерей одного или нескольких пан – Т – клеточных маркеров, таких как, CD2,CD3,CD5. Для постановки диагноза ПАКЛК необходимо обнаружение, по крайней мере, 75% CD30 крупных клеток. Опухолевые клетки экспрессируют кожный лимфоцитарный антиген, но при этом отсутствуют эпителиальный мембранный антиген и экспрессия апластической лимфомной киназы ALK. Для лечения применяется метотрексат в дозе 30 мг еженедельно, препарат применяется в три приема с интервалом 12 часов. После достижения ремиссии терапию постепенно прекращают. Рецидивов обычно не наблюдается. В случае единичного очага методом лечения являются либо облучение (суммарная доза: 30 – 40 Гр), либо хирургическое иссечение опухоли, при этом отступ от края узла должен составлять 2 – 3 см вокруг очага поражения. Достичь полной ремиссии возможно у 95% пациентов. Саморазрешение опухоли или частичная ремиссия наблюдаются у 44% пациентов (через 1 неделю – 6 месяцев после начала заболевания). В редких случаях, при поражении внутренних органов, рекомендуется проведение химиотерапии (CHOP, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон). Также возможно применение ИНФ – α, бексаротена или моноклональных анти – CD30 антител (брентуксимаб, ведотин). Несмотря на то, что при гистологическом исследовании наблюдается выраженная клеточная атипия, ПАКЛК имеет благоприятный прогноз с пятилетней выживаемостью 90%.

Пациент С. 1963г.р.

Считает себя больным около 30 лет, когда заметил образования на поверхности кожи конечностей.

31.10.16 Выполнена биопсия образования, остаточная опухоль радикально скоагулирована электроножом.

- Заключение гистологов от 05.10.16: интенсивный полиморфный инфильтрат, клетки с гиперхромными ядрами, апоптозные тела. Для исключения Т- лимфомы консультация в РКОД.

- Первичный осмотр в РКОД 31.10.16:
- Жалобы на наличие множественных образований кожи туловища, конечностей в течении длительного времени. В последние два месяца увеличилось их число, периодическое повышение температуры тела до 37.5 – 38,7 С, общую слабость. Вес стабильный, Стул, диурез в норме.
- Объективно: Состояние удовлетворительное, лимфоузлы не увеличены, Живот – б/о.
- Локальный статус: на коже верхних и нижних конечностей, коже спины, множество образований д = 0.8 – 6.0 см, плоских и блоковидных, неправильной формы, розово-синюшного цвета, не кровоточат, шелушатся.
- Предварительный диагноз : Подозрение лимфомы кожи.
- План ведения : Биопсия образований кожи правого предплечья, кожи правого бедра + гистология. Явка через 14 дней за результатом гистологического исследования.

Морфологическое исследование

- 1,2 – В образцах кожипролиферация крупных лимфоидных клеток, предположительно лимфома. Показано ИГХ-исследование.

Иммуногистохимическое исследование

Микроскопическое описание препарата: CD3 (-), CD20 (-), **CD30 (+) более 80% опухолевых клеток, окраска мембраны и зоны Гольджи,** CD246 ALK(-), CD5(-), CD7(-), CD4(-), CD8(-), CD56(-) , гранзим B(-), Ki67 до 60%.

Заключение: Гистокартина и иммунофенотип анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK – негативной. (GIII).

Консультация химиотерапевта 29.11.16

- Планировать ХТ – COEP? Рекомендована госпитализация в ХТО 08.12.16.
- 08.12.16 Госпитализирован в ХТО РКОД.

Клинический диагноз:

Основной: Первичная анапластическая СД30(+) крупноклеточная лимфома кожи T3bN0M0.

Сопутствующий: Хронический вирусный гепатит С, ремиссия. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Анализы при поступлении:

- RG лёгких без очаговой патологии.
- ИФА на сифилис, ВИЧ, гепатиты В, от отр.
- Полный анализ крови от 07.11.16 г. Le 6.3*10^9/л, Er-5.18*10^{12}, Hb-138 г/л. п -1,с – 54,л – 38,м – 7.
- Полный анализ мочи от 08.11.16: отн.плотность 1025, pH 5,5, эпит 1-2, белок 0мг/л, лейк ед, эритр 0-1-2.
- Биохимический анализ крови от 09.12.16 АЛТ–26.5 е/л, АСТ – 32.9 е/л, глюкоза 5.5 ммоль/л, общий белок 72.1г/л, креатинин 80 мкмоль\л.

Клинические рекомендации при лечении неходжкинских лимфом.

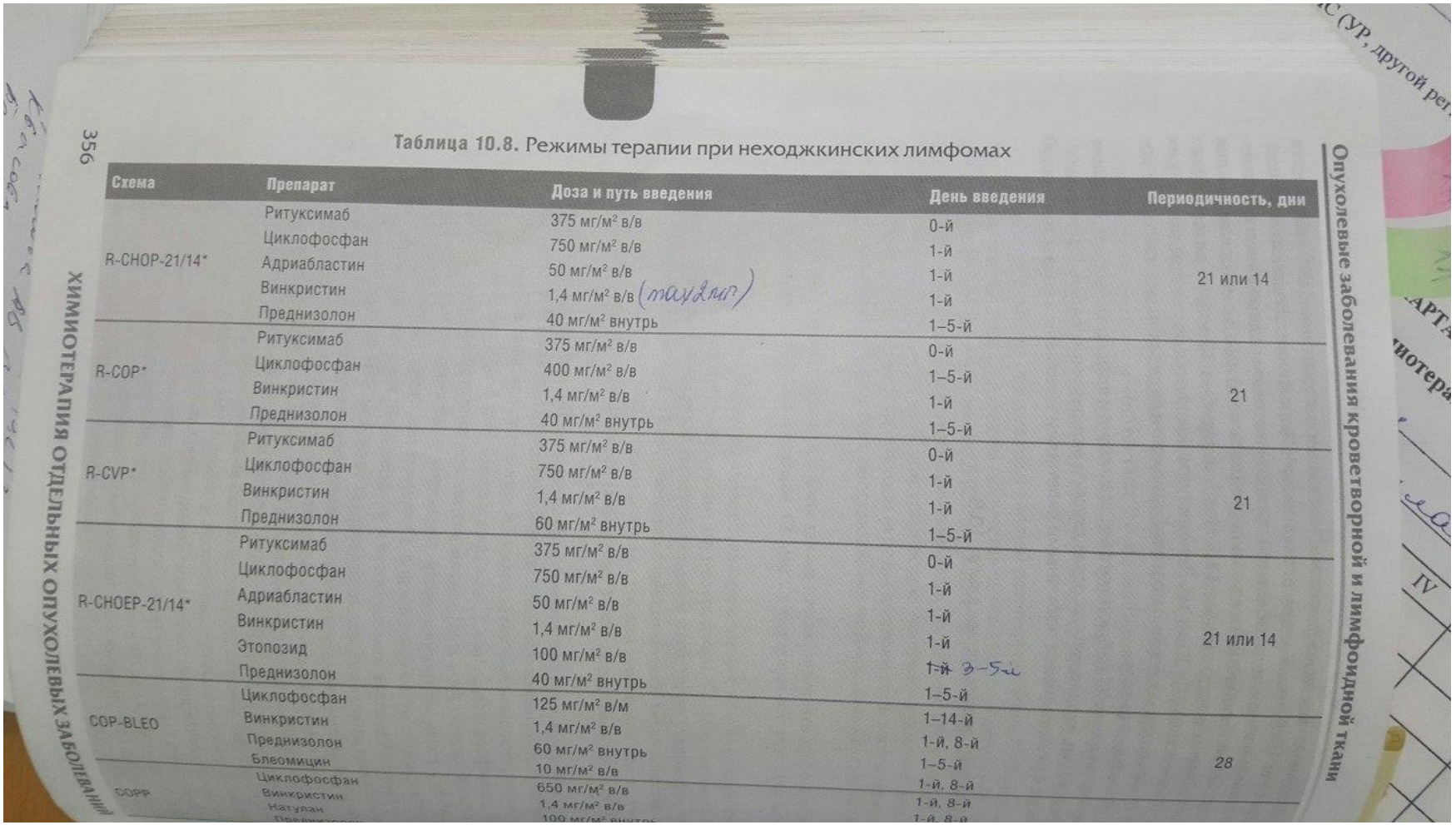


Таблица 10.8. Режимы терапии при неходжкинских лимфомах

Схема	Препарат	Доза и путь введения	День введения	Периодичность, дни
R-CHOP-21/14*	Ритуксимаб	375 мг/м² в/в	0-й	21 или 14
	Циклофосфан	750 мг/м² в/в	1-й	
	Адриабластин	50 мг/м² в/в	1-й	
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в (max 2мг)	1-й	
	Преднизолон	40 мг/м² внутрь	1–5-й	
R-COP*	Ритуксимаб	375 мг/м² в/в	0-й	21
	Циклофосфан	400 мг/м² в/в	1–5-й	
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в	1-й	
	Преднизолон	40 мг/м² внутрь	1–5-й	
R-CVP*	Ритуксимаб	375 мг/м² в/в	0-й	21
	Циклофосфан	750 мг/м² в/в	1-й	
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в	1-й	
	Преднизолон	60 мг/м² внутрь	1–5-й	
R-CHOEP-21/14*	Ритуксимаб	375 мг/м² в/в	0-й	21 или 14
	Циклофосфан	750 мг/м² в/в	1-й	
	Адриабластин	50 мг/м² в/в	1-й	
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в	1-й	
	Этопозид	100 мг/м² в/в	~~1-й~~ 3-5-й	
	Преднизолон	40 мг/м² внутрь	1–5-й	
COP-BLEO	Циклофосфан	125 мг/м² в/м	1–14-й	28
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в	1-й, 8-й	
	Преднизолон	60 мг/м² внутрь	1–5-й	
	Блеомицин	10 мг/м² в/в	1-й, 8-й	
COPP	Циклофосфан	650 мг/м² в/в	1-й, 8-й	
	Винкристин	1,4 мг/м² в/в	1-й, 8-й	
	Натулан	100 мг/м² внутрь	1-й, 8-й	
	Преднизолон	40 мг/м² внутрь	1–5-й	

Пациенту назначено следующее лечение:

Циклофосфан 750 мг в/в №5.

Винкристин 2мг в/в № 1.

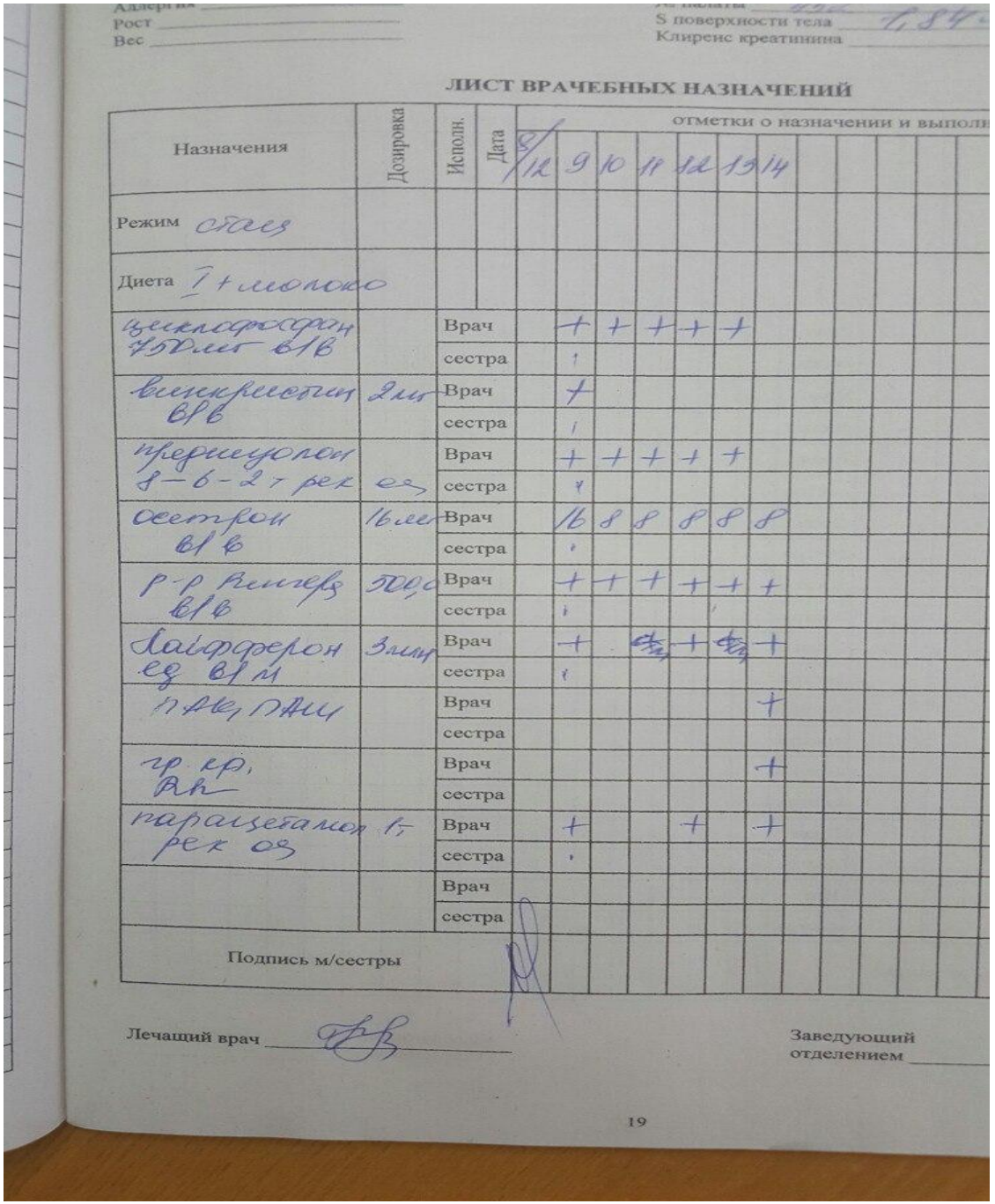
Преднизолон 8-6-2таб внутрь №5.

Осетрон первый день 16 мг в/в , со второго дня по 8мг 6 дней.

Раствор Рингера 500.0 в/в №6.

Лайфферон 3млн ед. в/м №3.

Парацетамол 1таб внутрь №3.



Рост
Вес
S поверхности тела
Клиренс креатинина

ЛИСТ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ

Назначения	Дозировка	Исполн.	Дата	отметки о назначении и выполн. 8/12 9 10 11 12 13 14
Режим стол 5				
Диета 7 + молоко				
циклофосфан 750мг в/в		Врач		+ + + + +
		сестра		
винкристин в/в	2мг	Врач		+
		сестра		
преднизолон 8-6-2 т рек	ед	Врач		+ + + + +
		сестра		
осетрон в/в	16мг	Врач		16 8 8 8 8 8
		сестра		
Р-р Рингера в/в	500,0	Врач		+ + + + + +
		сестра		
Лайфферон ед в/м	3млн	Врач		+ + + +
		сестра		
ПАЦ, ПАНГ		Врач		+
		сестра		
гр. кр. Rh		Врач		+
		сестра		
парацетамол рек 05	1т	Врач		+ + +
		сестра		
		Врач		
		сестра		
Подпись м/сестры				

Лечащий врач

Заведующий отделением

19

Группа первичных кожных CD30+ лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) является второй по частоте возникновения (после грибовидного микоза) и составляет 25% всех первичных лимфом кожи. Она представляет собой спектр заболеваний, включающий лимфоматоидный папулез (ЛиП) и первичную анапластическую CD30+ крупноклеточную лимфому кожи (АКЛК).

Заболеваемость ЛиП и АКЛК в мире составляет 0,1-0,2 случая на 100 000 населения. ЛиП и АКЛК могут возникать во всех возрастных категориях, средний возраст дебюта заболевания для ЛиП 35-45 лет, для АКЛК 50-60 лет. Соотношение заболевших ЛиП мужчин и женщин составляет 1,5:1, АКЛК – 2-3:1.

ДИАГНОСТИКА

- Диагноз CD30+ЛПЗ устанавливается на основании комплексной оценки характерной клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи.

- **Клиническое обследование** пациента имеет большое значение в диагностике ЛиП, так как дает возможность не только заподозрить ЛиП, но и определить оптимальный элемент кожной сыпи для получения биоптата кожи. Для **гистологического исследования** рекомендовано выполнять полное удаление наиболее выраженного узелкового элемента (при ЛиП) или инцизионную биопсию узла (при АКЛК).
- В большинстве случаев ЛиП характеризуется хроническим доброкачественным течением и не влияет на выживаемость, однако пациенты с ЛиП имеют высокий риск развития вторичных кожных или нодальных лимфопролиферативных заболеваний, включая грибовидный микоз (ГМ), кожную или нодальную анапластическую крупноклеточную лимфому и лимфому Ходжкина. Эти ЛиП-ассоциированные лимфомы развиваются в 4-25% случаев у пациентов с ЛиП и могут предшествовать ЛиП, возникать одновременно с ним или после его начала, что необходимо учитывать в процессе установления диагноза.
- АКЛК также характеризуется благоприятным прогнозом с 5-летней выживаемостью между 76% и 96%.

Для диагностики ЛиП используются следующие диагностические критерии:

- **Клинические критерии**
- **Гистологические критерии**
- **Иммуногистохимические критерии**

- **Клинические критерии**
- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (под самопроизвольным разрешением понимают спонтанную регрессию каждого индивидуального элемента в течение недель или месяцев, независимо от появления новых высыпаний)
- В случае одновременного развития ЛиП и ГМ клиническая картина ЛиП будет сопровождаться появлением пятен, бляшек и узлов (в зависимости от стадии ГМ)

Гистологические критерии

Гистологические признаки ЛиП вариабельны и зависят от стадии развития элемента. Выделяют 4 гистологических подтипа ЛиП. Необходимо учитывать, что разные подтипы могут наблюдаться у одного и того же пациента одновременно в разных высыпаниях.

- ЛиП тип А (наиболее часто встречающийся): дермальный очаговый «клинообразный» инфильтрат, состоящий из отдельных или сгруппированных CD30+ опухолевых клеток с примесью многочисленных малых лимфоцитов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов
- ЛиП тип В: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD30+ или CD30- лимфоидных клеток малых и средних размеров с церебриформными ядрами (гистологическая картина напоминает ГМ)
- ЛиП тип С: сливающиеся поля CD30+ крупных атипичных лимфоидных клеток, примесь воспалительного инфильтрата незначительна
- ЛиП тип D: эпидермотропный инфильтрат, состоящий из атипичных CD8+ и CD30+ лимфоидных клеток малых и средних размеров (гистологическая картина напоминает первичную кожную агрессивную эпидермотропную CD8+ цитотоксическую Т-клеточную лимфому)

- **Иммуногистохимические критерии**
- В большинстве случаев CD30+ опухолевые клетки экспрессируют CD4, реже могут наблюдаться CD8+ или CD56+ фенотипы
- Т-клеточно-ассоциированные антигены (CD45RO) экспрессируются с вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях

Для диагностики АКЛК используются следующие диагностические критерии:

- **Клинические критерии**
- **Гистологические критерии**
- **Иммуногистохимические критерии**

- **Клинические критерии**
- солитарные, сгруппированные, или множественные высыпания
- отсутствие клинических признаков ЛиП, ГМ или других Т-клеточных лимфом кожи
- отсутствие внекожных очагов поражения

- **Гистологические критерии:**
- плотный очаговый или диффузный инфильтрат, состоящий из крупных плеоморфных, анапластических клеток или клеток с иммунобластной морфологией
- в инфильтрате могут обнаруживаться скопления малых реактивных лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов

- **Иммуногистохимические критерии:**
- экспрессия CD30 должна обнаруживаться не менее чем на 75% опухолевых клеток
- в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD4 или CD8 антигены с вариабельной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- в отличие от нодальной формы при АКЛК экспрессируется CLA (HECA-452) и не экспрессируется EMA
- в отличие от нодальной формы экспрессия ALK-1 и t(2;5) транслокация обычно отсутствуют при АКЛК

СТАДИРОВАНИЕ И ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ

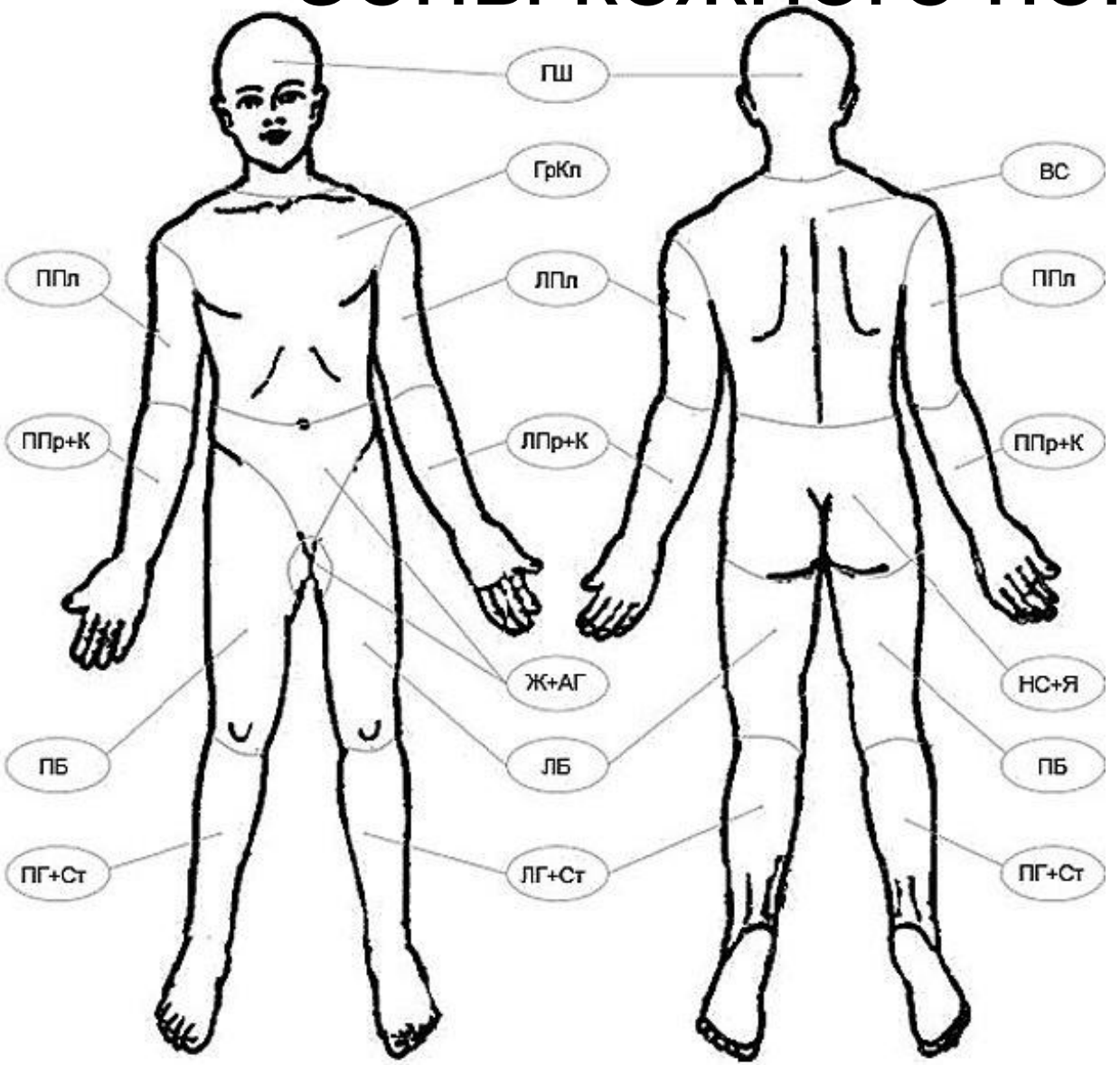
- Стадирование CD30+ЛПЗ проводится согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи и Европейской организации по изучению и лечению рака, которые были разработаны для лимфом кожи, отличных от ГМ/синдрома Сезари (ISCL-EORTC staging system for cutaneous lymphomas other than MF/SS) (табл. 1).
- Проводить стадирование по схемам Ann Arbor или TNM не рекомендуется, так как пациенты с диссеминированными высыпаниями попадают в категорию IV, что подразумевает позднюю стадию, плохой прогноз и может привести к назначению неадекватного лечения.

- Таблица 1
  Стадирование первичных лимфом кожи, отличных от ГМ/СС, согласно рекомендациям ISLE-EORTC
- **Кожа**
  T1 Одиночный элемент кожной сыпи
  T1a – кожный элемент < 5 см в диаметре
  T1b – кожный элемент > 5 см в диаметре
  T2 Очаговое поражение кожи: множественные высыпания, ограниченные 1 зоной или двумя рядом расположенными зонами*
  T2a – все высыпания располагаются в зоне < 15 см в диаметре
  T2b - все высыпания располагаются в зоне > 15 см < 30 см в диаметре
  T2c – все высыпания располагаются в зоне > 30 см в диаметре
  T3 Генерализованное поражение кожи
  T3a – множественные высыпания, занимающие не рядом расположенные зоны
  T3b – множественные высыпания, занимающие ≥ 3 зоны
- **Лимфатические узлы**
  N0 Нет увеличения периферических и центральных лимфатических узлов, их биопсия не требуется
  N1 Поражение 1 группы периферических лимфатических узлов, дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
  N2 Поражение 2 или более групп периферических лимфатических узлов, или поражение любых периферических лимфатических узлов, не дренирующих область настоящих или предшествующих кожных высыпаний
  N3 Поражение центральных лимфатических узлов
- **Внутренние органы**
  M0 Нет вовлечения внутренних органов
  M1 Вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением)

- **План обследования пациентов с CD30+ЛПЗ включает:**

- Тщательный сбор анамнеза
- рецидивирующие высыпания самопроизвольно разрешающихся сгруппированных или диссеминированных папулезных элементов (для ЛиП)
- предшествующие или сопутствующие лимфопролиферативные заболевания (болезнь Ходжкина, нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома, ГМ)
- В-симптомы (повышение температуры тела > 380, проливные ночные поты, потеря веса более 10% за последние 6 месяцев)
- Физикальный осмотр
- количество и размер высыпаний (наличие пятен и бляшек указывает на возможную ассоциацию с ГМ)
- идентификация пальпируемых л/у и органомегалии
- Лабораторные исследования
- клинический и биохимический анализы крови (включая ЛДГ)
- Радиологическое обследование
- ЛиП: рентгенография грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, или компьютерная томография (для пациентов с отсутствием увеличенных л/у, гепатоспленомегалии и В-симптомов)
- АКЛК: компьютерная томография с контрастированием (грудная клетка, брюшная полость, малый таз).
- Биопсия кожи
- гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, включающее следующие маркеры: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, ALK-1, EMA, CLA, CD56, TIA-1, granzim B, perforin)
- Биопсия л/у: при увеличении > 1,5 см в диаметре и/или плотной, неравномерной консистенции
- Трепанобиопсия костного мозга
- ЛиП: не выполняется
- АКЛК: выполняется у пациентов с множественными высыпаниями и поражением регионарных л/у

Зоны кожного покрова



ГШ – голова и шея;
ГрКл – грудная клетка;
ВС – верхняя часть спины; НС+Я – нижняя часть спины и ягодицы;
Ж+АГ – живот и аногенитальная область; ППл – правое плечо; ППр+К – правое предплечье и кисть;
ЛПл – левое плечо;
ЛПр+К – левое предплечье и кисть;
ПБ – правое бедро;
ПГ+Ст – правая голень и стопа;
ЛГ+Ст – левая голень и стопа.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

- ISCL, EORTC и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC) были предложены следующие критерии ответа на лечение при CD30+ЛПЗ:

1. Кожа

- **А. ЛиП:**
  Полная ремиссия (ПР): 100% разрешения высыпаний.
  Частичная ремиссия (ЧР): 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний > 2см в диаметре.
  Стабилизация заболевания: от <50% увеличения до <50% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых более крупных узелковых высыпаний > 2см в диаметре.
  Утрата ответа: увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР.
  Прогрессирование заболевания: появление новых более крупных и персистирующих узелковых высыпаний > 2см в диаметре или внекожное распространение заболевания.
  Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.
- **В: АКЛК:**
  ПР: 100% разрешения высыпаний.
  ЧР: 50%-99% разрешения высыпаний от исходного уровня, отсутствие новых узлов.
  Стабилизация заболевания: от <25% увеличения до <50% разрешения высыпаний от исходного уровня.
  Прогрессирование заболевания: увеличение высыпаний более чем на 25% от исходного уровня, или увеличение высыпаний от наименьшего уровня на 50% исходного уровня у больных с достигнутой ПР или ЧР
  Рецидив: появление кожных высыпаний у пациентов в состоянии полной ремиссии заболевания.

2. Лимфатические узлы

ПР: все лимфатические узлы <1,5 см в наибольшем диаметре или гистологически негативные. Кроме того, лимфатические узлы, которые на момент постановки диагноза были менее 1,5 см и при этом гистологически позитивны, должны уменьшиться до 1 см или быть гистологически негативными.
ЧР: кумулятивное снижение ≥50% СПР (сумма произведений максимального продольного размера × максимальный поперечный размер каждого пораженного л/у) и отсутствие новых л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси
Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР и ЧР и прогрессирования заболевания
Прогрессирование заболевания: повышение ≥50% СПР от исходных размеров л/у, или новый л/у >1,5 см в диаметре по длинной оси или >1 см по короткой оси, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от низшего уровня у пациентов в ЧР
Рецидив: появление новых гистологически доказанных л/у >1,5 см в наибольшем диаметре у пациентов с ПР

3. Висцеральные органы

- **ПР:** отсутствие увеличения органа при физикальном осмотре и отсутствие патологических изменений при томографии, биопсия любых новых очагов, появившихся после лечения, для исключения лимфомы.
  ЧР: ≥50% регрессии очагов печени, селезенки или других изначально пораженных органах при возможности измерить объем поражения (СПР), отсутствие увеличения органа в размерах и вовлечения новых органов
  Стабилизация заболевания: отсутствие критериев для ПР, ЧР и прогрессирования заболевания
  Прогрессирование заболевания: >50% увеличения органа в размере, или поражение нового органа, или отсутствие ответа: увеличение СПР на >50% от низшего уровня у пациентов в ЧР
  Рецидив: вовлечение нового органа у пациентов с ПР

Лечебная тактика

- Проведенные исследования эффективности разных видов лечения ЛиП показали, что на настоящий момент не существует терапии, способной изменить течение заболевания или предотвратить возникновение ЛиП-ассоциированных вторичных лимфом, поэтому тактика воздержания от активных терапевтических воздействий является предпочтительной.
- Учитывая прекрасный прогноз ЛиП и высокую частоту рецидивов практически после любого вида терапии большинству пациентов предлагается тактика «наблюдай и жди».

Терапия, рецидивы и последующее наблюдение

- Для лечения пациентов с многочисленными и диссеминированными высыпаниями с наилучшими результатами применяется ПУВА-терапия (см. главу «Грибовидный микоз») и лечение низкими дозами метотрексата (5-30 мг/неделю, с 1-4-недельными перерывами). Оба вида терапии вызывают снижение количества и быстрое разрешение высыпаний у большинства пациентов, но полная ремиссия достигается редко, после прекращения лечения (или снижения дозы) быстро возникают рецидивы. Из-за склонности ЛиП к рецидивированию может потребоваться поддерживающая терапия для контроля течения заболевания. При этом необходимо учитывать, что длительное применение ПУВА-терапии может привести к повышенному риску возникновения рака кожи, метотрексата – к развитию фиброза печени.
- У пациентов с узелковыми высыпаниями > 2см в диаметре, не разрешающихся в течение нескольких месяцев, может выполняться хирургическое удаление элементов или локальная лучевая терапия как альтернативный подход вместо тактики «наблюдай и жди».
- Длительное персистирование узелковых высыпаний > 2см в диаметре без отсутствия их самостоятельного разрешения требует проведения повторной биопсии кожи для исключения вторичной анапластической крупноклеточной лимфомы.
- Пациенты с ЛиП должны быть под наблюдением в течение всей жизни из-за риска развития у них вторичных лимфопролиферативных заболеваний (4-25% случаев) даже через несколько десятилетий после начала ЛиП и при отсутствии кожных высыпаний ЛиП. Рекомендованы ежегодные осмотры с проведением рентгенографии грудной

Лечение АКЛК

Ведение пациентов с АКЛК зависит от размера, количества и степени распространения кожных высыпаний и наличия внекожного распространения заболевания.

- Для АКЛК с солитарными или сгруппированными высыпаниями хирургическое удаление или лучевая терапия являются предпочитаемым **лечением первой линии** с достижением ПР в 95% случаев. Рецидивы возникают у 40% пациентов с одинаковой частотой после обоих видов лечения. При рецидивах, ограниченных кожей, не наблюдается ухудшения прогноза, и они не требуют других видов лечения.
- Для АКЛК с множественными распространенными высыпаниями рекомендовано лечение низкими дозами метотрексата (5-25 mg в неделю), при отсутствии эффекта можно комбинировать лечение с интерфероном-α.
- Для АКЛК с внекожным распространением рекомендована полихимиотерапия, наиболее часто применяется режим CHOP.

** - Из-за выраженной гетерогенности и низкой распространенности заболевания, количество контролируемых клинических исследований невелико, поэтому все рекомендации данного раздела имеют уровень доказательности III-IV, C-D*

ПРЕЗЕНТАЦИЯ ОКОНЧЕНА
СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ