

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Собственный опыт в диагностике и лечении

В.Р. ГОРОДЕЦКИЙ¹, Н.А. ПРОБАТОВА², В.И. ВАСИЛЬЕВ¹, О.В. МУХОРТОВА³, И.П. АСЛАНИДИ³,
Ю.В. СИДОРОВА⁴, Н.В. РЫЖИКОВА⁴, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК¹, О.Н. ЕГОРОВА¹

¹ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приведены данные клинических, гистологических, иммуногистохимических, молекулярных исследований и результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) 3 случаев подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы (ППТКЛ). Показана высокая эффективность схемы GEM-P для лечения больных с ППТКЛ.

Ключевые слова: подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома, позитронно-эмиссионная томография, лечение.

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: The authors' experience of diagnosis and treatment

V.R. GORODETSKIY¹, N.A. PROBATOVA², V.I. VASILYEV¹, O.V. MUKHORTOVA³, I.P. ASLANIDI³, YU.V. SIDOROVA⁴,
N.V. RYZHIKOVA⁴, S.G. RADENSKA-LOPOVOK¹, O.N. EGOROVA¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; ³A.N. Bakulev Cardiovascular Surgery Research Center, Moscow, Russia; ⁴National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The paper gives the data of clinical, histological, immunohistochemical, and molecular studies and the results of positron emission tomography in 3 cases of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL). It shows the high efficiency of a GEM-P regimen in the treatment of patients with SPTCL.

Keywords: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, positron emission tomography, treatment.

ГФС — гемофагоцитарный синдром
ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
ИПА — индекс пролиферативной активности
КМ — костный мозг
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛУ — лимфатические узлы
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ПЖК — подкожная жировая клетчатка
ППТКЛ — подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома

ПХТ — полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СРБ — С-реактивный белок
18F-FDG — 18F-фтордезоксиглюкоза
CD — кластер дифференцировки
SUV_{max} — максимальное стандартизированное значение накопления
TCR — Т-клеточный рецептор

В 1991 г. С. Gonzalez и соавт. [1] описали новый тип Т-клеточной лимфомы с клинико-патологическими чертами, напоминающими панникулит. По мере накопления клинических, морфологических и иммуногистохимических данных стало понятно, что подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ППТКЛ) является неоднородной [2]. Пациенты с $\gamma\delta$ Т-клеточным фенотипом ППТКЛ имели значительно худший прогноз, у них чаще наблюдался гемофагоцитарный синдром, чем у больных с $\alpha\beta$ Т-клеточным фенотипом ППТКЛ. Кроме того, выявлены клинические, морфологические и иммунофенотипические особенности, характерные для ППТКЛ с $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ Т-клеточным фенотипом (табл. 1). Это позволило выделить ППТКЛ с $\gamma\delta$ Т-клеточным фенотипом как самостоятельную нозологическую единицу «первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома», а термин ППТКЛ авторы

WHO-EORTC классификации рекомендовали использовать только для ППТКЛ с $\alpha\beta$ Т-клеточным фенотипом [3, 4].

ППТКЛ — редкая патология, составляющая менее 1% от всех неходжкинских лимфом. Эта лимфоидная опухоль может встречаться у людей разного возраста: от 9 до 79 лет, средний возраст 36 лет. Чаще страдают женщины (соотношение женщин и мужчин примерно 2:1). Лимфома обычно манифестирует с подкожных узлов и бляшек без вовлечения лимфатических узлов (ЛУ), печени, селезенки и костного мозга (КМ). Опухоль варьирует в размерах от едва пальпируемых узелков до крупных образований (диаметром до 20 см). Изъязвление кожи над узлами нехарактерно. В-симптомы (фебрильная лихорадка, снижение массы тела, потливость) наблюдаются у 60% пациентов. Жизненно опасным осложнением лимфомы является ге-

Таблица 1. Сравнительные клинико-патологические характеристики ППТКЛ с $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -клеточным фенотипом*

Характеристика	$\alpha\beta$ ППТКЛ	$\gamma\delta$ ППТКЛ
Средний возраст, годы	36 (9—79)	59 (13—79)
Клинические черты	Подкожные узлы и бляшки, обычно без изъязвления	Подкожные узлы и бляшки, изъязвление в 45% случаев
В-симптомы	+	+
Локализация опухолевого субстрата	Подкожная жировая ткань, возможно незначительное вовлечение глубоких слоев дермы	Подкожная жировая ткань с вовлечением дермы и эпидермиса
Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов	CD3 ⁺ , CD4 ⁻ , CD8 ⁺ , CD56 ⁻ , цитотоксические белки ⁺	CD3 ⁺ , CD4 ⁻ , CD8 ⁻ , CD56 ⁺ (в 60% случаев), цитотоксические белки ⁺
Ассоциация с аутоиммунными заболеваниями, %	20	Нет
ГФС, %	17	50
5-Летняя общая выживаемость	91% без ГФС, 46% с ГФС	11% вне зависимости от ГФС
Терминология по WHO-EORTC классификации	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	Первичная кожная $\gamma\delta$ -клеточная лимфома

Примечание. * По данным [2, 4, 5]. ГФС — гемофагоцитарный синдром.

мофагоцитарный синдром. Он встречается у 17—20% пациентов и приводит почти к двукратному снижению 5-летней общей выживаемости [4—7]. Опухолевый инфильтрат сосредоточен в жировых дольках подкожной жировой клетчатки (ПЖК), без вовлечения септ. Может наблюдаться незначительная инфильтрация ретикулярной дермы, однако более поверхностные слои дермы и эпидермис не вовлечены. Жировой некроз и кариорексис наблюдаются всегда, но в различной степени. В инфильтрате часто содержатся реактивные гистиоциты с вакуолизированной цитоплазмой. Нейтрофилы, эозинофилы и плазматические клетки обычно отсутствуют. Опухолевый субстрат состоит из лимфоцитов мелкого и среднего размера с ядрами неправильной формы. Лимфоциты инфильтрируют пространство между жировыми клетками и окаймляют липоциты [4—6]. Окружение лимфоцитами жировых клеток (gimring) является полезной для диагностики, но не специфической чертой ППТКЛ и встречается при других вариантах лимфом, вовлекающих ПЖК, а также реактивных лимфоидных инфильтратах [8]. Опухолевые лимфоциты имеют характерный иммунофенотип: $\beta F1^+$, CD3⁺, CD4⁻, CD8⁺, CD56⁻, TIA1⁺, granzymeB⁺, perforin⁺. Важным дополнительным методом в диагно-

стике ППТКЛ является определение Т-клеточной клональности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по реаранжировкам генов Т-клеточного рецептора (TCR) [3, 4, 9, 10].

В литературе описано около 250 случаев ППТКЛ. Этот вариант неходжкинской лимфомы хорошо охарактеризован, тем не менее остается ряд нерешенных вопросов, связанных с выбором оптимальной терапии и использованием наиболее информативного метода для определения распространенности опухоли и результатов лечения этой лимфоидной опухоли. Ниже представлен разбор и обсуждение 3 случаев ППТКЛ из нашей клинической практики.

В течение последних 3 лет в Институте ревматологии им. В.А. Насоновой диагностированы 4 случая ППТКЛ, из них 3 представлены в статье. Пациенты направлены в институт с различными диагнозами: 2 с диагнозом панникулита (случай №1 и 2) и один с диагнозом саркоидоза, сепсиса с подкожными отсевами (случай №3). При госпитализации в институт пациентам выполнены развернутый анализ крови, анализ мочи и проведено полное биохимическое исследование крови. Кроме того, выполнено иммунологическое исследование, включавшее определение уровня антиядерных антител методом непрямой иммунофлюоресценции и определение титра антител к двухспиральной ДНК и Sm, анти-Ro, анти-La. Всем пациентам тремя независимыми морфологами (проф. Н.А. Пробатова, проф. W. Klarer, и проф. С.Г. Раденска-Лоповок) проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) биоптата кожи с ПЖК из очага поражения. ИГХИ на парафиновых срезах выполнено с использованием широкого набора антител: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD56, CD68, CD138, VS38c, Ki67, granzymeB, TIA1, perforin, $\beta F1$, TCR γ , TdT.

Определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов γ , β и δ цепи TCR проводилось с парафи-

Сведения об авторах:

Пробатова Наталья Александровна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения патологической анатомии опухолей человека

Васильев Владимир Иванович — д.м.н., проф., в.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматологических заболеваний

Мухортова Ольга Валентиновна — д.м.н., с.н.с. отд. ядерной диагностики

Асланиди Ираклий Павлович — д.м.н., проф., рук. отд. ядерной диагностики

Сидорова Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. лаб. молекулярной гематологии

Рыжикова Наталья Валерьевна — н.с. лаб. молекулярной гематологии

Раденска-Лоповок Стефка Господинова — д.м.н., проф., зав. лаб. морфогенеза ревматических заболеваний

Егорова Ольга Николаевна — к.м.н., с.н.с. лаб. изучения роли инфекций

Контактная информация:

Городецкий Вадим Романович — к.м.н., в.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматологических заболеваний, врач-гематолог; e-mail: gorodetskiyblood@mail.ru

новых блоков методом ПЦР с последующим фрагментным анализом по методике, описанной ранее [11, 12].

Определение стадии лимфомы включало ультразвуковое исследование органов брюшной полости и периферических ЛУ и проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Кроме того, всем пациентам выполняли позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-FDG) и подсчетом максимального стандартизованного значения накопления (standard uptake value — SUV_{max}) 18F-FDG. ПЭТ проводили перед началом и через 1 мес после завершения запланированных курсов полихимиотерапии (ПХТ). Для исключения гемофагocитарного синдрома и поражения КМ пациентам выполняли гистологическое и цитологическое исследование КМ.

Клинические наблюдения

Случай №1. Пациентка Л., 27 лет, поступила в Институт ревматологии в декабре 2012 г. с генерализованными подкожными образованиями на руках, в области молочных желез, груди, спине, шеи, лице и лихорадкой до 39 °С. Кожа над уплотненной ПЖК гиперемирована, без изъязвлений.

Из истории болезни известно, что в 2009 г. после ушиба появилось уплотнение ПЖК в области правой лопатки. Дважды (в 2009 г. и в 2011 г.) проводилась биопсия кожи с ПЖК из зоны уплотнения. Гистологическая картина трактована как панникулит Вебера—Крисчена. В течение 3 лет заболевание постепенно прогрессировало в виде появления и роста подкожных узлов в различных областях тела. С 2011 г. появилась ежедневная лихорадка до 39 °С. Пациентка периодически получала преднизолон в дозах от 30 до 90 мг/сут с эффектом. Однако попытки снизить дозу преднизолона до 15—20 мг/сут сопровождались появлением лихорадки и прогрессированием заболевания.

При поступлении в клиническом анализе крови отмечалось снижение количества лейкоцитов до $2,8 \cdot 10^9$ /л с увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 18% и снижение концентрации гемоглобина до 106 г/л. В биохимическом анализе крови увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1165 ед/мл (норма <225 ед/мл), аспаратаминотрансферазы до 93 ед/л (норма <38 ед/мл) и С-реактивного белка (СРБ) до 23 мг/л (норма <5 мг/л). За период обследования резко увеличился отек правой половины лица и параорбитальной области, что привело к полному закрытию правой глазной щели (рис. 1, а и далее см. на цв. вклейке). Пациентке выполнена повторная биопсия кожи с ПЖК. Гистологическое исследование выявило лимфоидную инфильтрацию в лобулах подкожной жировой клетчатки (без вовлечения дермы и эпидермиса). Лимфоидные клетки несколько большего размера, чем малый лимфоцит, с полиморфными ядрами и формировали ободки вокруг отдельных жировых клеток (рис. 2, а). В инфильтрате имелись очажки апоптоза и значительное количество плазматических клеток. Лимфоциты экспрессировали $\beta F1$ (см. рис. 2, б), CD2, CD3, CD5, CD8, granzyme B, TIA1 (см. рис. 2, в) и perforin. Маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессировали почти 70% клеток инфильтрата (см. рис. 2, г). Определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов це-

пей γ и β TCR выявило моноклональную неполную (D β —J β) реаранжировку генов цепи β TCR (рис. 3, а). При исследовании КМ опухолевой инфильтрации и гемофагocитоза не выявлено.

При ПЭТ получены данные о наличии множественных очагов активной специфической ткани (SUV_{max} до 11,2) в ПЖК головы, шеи, верхних конечностей, грудной клетки и молочных желез (рис. 4, I). Кроме того, выявлено повышенное накопление препарата в подмышечных ЛУ с обеих сторон (SUV_{max} до 3,2). Пациентке установлен диагноз ППТКЛ и проведено 6 курсов ПХТ по схеме СНОР (циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон) с выраженным клиническим эффектом. Однако при контрольной ПЭТ наблюдалась отрицательная динамика. Выявлено множество новых очагов активной специфической ткани в ранее верифицированных зонах поражения с увеличением их метаболической активности (SUV_{max} до 14,6) и появился единичный очаг в брыжейке толстой кишки с высокой интенсивностью накопления 18F-FDG (SUV_{max} до 13,3) (см. рис. 4, II, а). По результатам исследования решено изменить схему химиотерапии на GEM-P (гемцитабин, цисплатин, солумедрол). После 6 курсов ПХТ при контрольной ПЭТ в ноябре 2011 г. все выявляемые ранее патологические очаги гиперметаболической активности резорбировались (см. рис. 4 II, б), что позволило констатировать полную ремиссию, которая сохраняется в течение 30 мес.

Случай №2. Пациент Ш., 22 года, поступил в Институт ревматологии в мае 2013 г. с жалобами на ежедневное повышение температуры до 39,5 °С и множественными подкожными, умеренно болезненными при пальпации узлами на теле, нижних и верхних конечностях. Над некоторыми из них кожа не изменена, в то время как над другими эритематозна или наблюдались кровоизлияния (эхиомозы) (см. рис. 1, б). Из анамнеза известно, что заболевание манифестировало 3 мес назад. Наблюдался с диагнозом панникулит и получал нестероидные противовоспалительные препараты.

При поступлении в крови выявлены снижение количества гемоглобина до 94 г/л, лейкопения $2,4 \cdot 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов и умеренная тромбоцитопения ($110 \cdot 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови выявлено увеличение активности ЛДГ до 1741 ед/л (норма <225 ед/л), ферритина до 3500 мкг/л (норма <150 мкг/л) и СРБ до 79 мг/л (норма <5 мг/л). Прямая проба Кумбса положительная. Выполнена биопсия кожи с ПЖК. В лобулах ПЖК наблюдался диффузный неплотный инфильтрат из небольших лимфоидных клеток с ядрами преимущественно неправильной формы, которые формировали кольцевидные структуры вокруг жировых клеток. В инфильтрате встречались плазматические клетки и гистиоциты. Лимфоидные клетки экспрессировали $\beta F1$, CD2, CD3, CD5, CD7, CD8, granzyme B, TIA1 и perforin и не экспрессировали CD56, TdT и цепь γ TCR. Маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессировали почти 70% клеток инфильтрата. Определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепей γ и β TCR не выявило моноклональной реаранжировки генов. КМ был гиперклеточным (количество жировых клеток <10%) за счет расширения эритроцитарного ростка, без признаков лимфоидной инфильтрации и гемофагocитоза.

При ПЭТ с 18F-FDG получены данные о наличии множественных очагов активной специфической ткани (SUV_{max} до 10,5) в ПЖК правой щеки, верхних и нижних конечностей, различных отделов туловища (см. рис. 5, а). Пациенту установлен диагноз ППТКЛ и проведено 7 курсов ПХТ по схеме GEM-P. При контрольной ПЭТ в декабре 2013 г. патологические очаги гиперметаболической активности не выявлены (см. рис. 5, б). Констатирована полная ремиссия, которая сохраняется в течение 27 мес.

Случай №3. Пациентка Х., 53 года, поступила в Институт ревматологии в октябре 2014 г. Из анамнеза известно, что в июне 2014 г. появилось малоблезненное уплотнение в области шеи с покраснением кожи над ним. Вскоре присоединилась лихорадка до 40,2 °С и появились новые подкожные образования в области груди и на правом предплечье. По поводу лихорадки неясного генеза госпитализирована в стационар, где в августе 2014 г. выполнена биопсия образования на шее. Гистологическая картина расценена как неспецифический воспалительный инфильтрат и клиническая картина трактована как сепсис с септикопиемией. Начата массивная антибактериальная терапия. Несмотря на использование антибиотиков разных групп, сохранялась ежедневная температура до 39–40 °С, появились множественные красноватые образования на голенях и тыльной поверхности стоп, прогрессировала слабость. На фоне антибактериальной и жаропонижающей терапии у пациентки развился острый гепатит, что привело к отмене антибактериальной терапии. Высыпания на голенях расценены как узловатая эритема, и с подозрением на саркоидоз пациентка направлена в Институт ревматологии.

При поступлении сохранялась фебрильная лихорадка, имелись множественные безболезненные подкожные образования на туловище, верхних и нижних конечностях. Кожа над ними гиперемирована (см. рис. 1, в) или не изменена, без изъязвления. Периферические ЛУ, печень и селезенка не увеличены. В крови и моче изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение активности ЛДГ до 274 ед/л (норма <225 ед/л). Лабораторные показатели воспалительной активности отсутствовали (концентрация СРБ и скорость оседания эритроцитов в пределах нормы). При иммунологическом скрининге у пациентки выявлены увеличение количества антител к тиреопероксидазе до 1040 ед/мл (норма <75 ед/мл), снижение концентрации тиреотропного гормона до 0,005 мМЕ/л (норма 0,5–5,0 мМЕ/л) и двукратное увеличение количества антител к La/SS-B.

При пересмотре гистологических и иммуногистохимических препаратов обнаружена инфильтрация ПЖК без вовлечения дермы и эпидермиса, мелкими и средними лимфоидными клетками с ядрами неправильной формы, которые окружали жировые клетки. Их иммунофенотип соответствовал цитотоксическим Т-лимфоцитам: CD3⁺, CD8⁺, granzymeB⁺, TIA1⁺, perforin⁺, CD56⁻, TdT⁻. Некоторые клетки экспрессировали CD30. Часть атипичных клеток экспрессировала цепь β TCR. Однако в инфильтрате также имелись клетки, которые экспрессировали цепь γ TCR и значительная фракция лимфоцитов, не экспрессирующих цепи ни β, ни γ TCR. Маркер пролиферативной активности Ki-67 экспрессировали почти 70% клеток инфильтрата.

Определение Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепей γ, β и δ TCR выявило моноклональность по генам цепи δ TCR (см. рис. 3, б), олигоклональность по генам цепи γ TCR (6–7 доминирующих пиков) и поликлональность по генам цепи β TCR.

При гистологическом и цитологическом исследовании КМ патологии не выявлено.

Данные ПЭТ свидетельствовали о наличии активной специфической ткани во множественных локальных уплотнениях ПЖК головы, туловища, верхних и нижних конечностях (SUV_{max} до 13,8; рис. 6, а), а также в нескольких участках большого сальника в левой мезогастральной области (SUV_{max} до 10,0; см. рис. 6, б).

Пациентке установлен диагноз ППТКЛ и начата ПХТ по схеме FCM (флударабин, циклофосфан, митоксантрон). После 3 курсов ПХТ у больной наблюдалась разнонаправленная картина. Температура тела снизилась до субфебрильной, исчезли ранее пальпируемые подкожные образования и нормализовалась активность ЛДГ, однако появилось несколько новых, быстро растущих болезненных возвышающихся подкожных очагов (см. рис. 1, г). При контрольной ПЭТ наблюдалось полное исчезновение ранее выявленных очагов опухоли, но наряду с этим отмечено появление множественных новых очагов. Гистологическое исследование биоптата нового очага подтвердило наличие у пациентки ППТКЛ. Полученные данные свидетельствовали о рефрактерности лимфомы к ПХТ по схеме FCM. В дальнейшем пациентке проведено 6 курсов ПХТ по схеме GEM-P. При контрольной ПЭТ патологические очаги гиперметаболической активности не выявлены. Констатирован полный метаболический ответ. Пациентка находится под наблюдением 9 мес без признаков прогрессирования лимфомы.

Обсуждение

Этиология ППТКЛ неизвестна, однако отмечено, что у 20% пациентов ППТКЛ сочетается с аутоиммунными заболеваниями, в том числе системной красной волчанкой, ювенильным ревматоидным артритом, синдромом Шегрена, сахарным диабетом 1-го типа и др. [5]. У одного из наших пациентов (случай №3) также наблюдалось сочетание ППТКЛ с аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, у 2 пациентов выявлены аутоантитела: антитела к La/SS-B в случае №3 и тепловые IgG-антитела к эритроцитам в случае №2. Клиническая манифестация ППТКЛ у наших пациентов была сходной: фебрильная лихорадка и подкожные узлы/уплотнения разного диаметра. ЛУ, печень, селезенка и КМ не поражены лимфомой. Повышенное накопление 18F-FDG по данным ПЭТ в подмышечных ЛУ в случае №1 расценено нами в рамках неспецифического (реактивного) процесса. У 2 пациентов наблюдалась цитопения. Однако данных, подтверждающих гемофагоцитарный синдром, по результатам исследования КМ ни у одного из наших пациентов не получено. Новые и быстро растущие опухолевые очаги обычно были умеренно болезненными, но с течением времени становились безболезненными. Кожа над ними могла быть не изменена, эритематозна или иметь вид синяка, но изъязвления не наблюдалось. Иногда мы видели возвышение кожи над некоторыми опухолевыми очагами. Опухолевый инфильтрат состоял из цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ мало-

Таблица 2. Сравнительные результаты мембранной экспрессии TCR при ИГХИ и данных по определению T-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепей γ , β и δ TCR

Случай	Оценка клональности TCR методом ПЦР			Иммуногистохимическое исследование (мембранная экспрессия TCR)	
	цепь γ	цепь β	цепь δ	цепь γ	цепь β
1	Поликлональная	Неполная реаранжировка	Не исследовали	—	+
2	Поликлональная	Поликлональная	Не исследовали	—	+
3	Олигоклональная	Поликлональная	Моноклональная	+*	+*

Примечание. * — в инфильтрате также содержались лимфоциты, не экспрессирующие ни цепь γ , ни цепь β TCR.

го и среднего размеров, которые инфильтрировали лобулы ПЖК (без вовлечения верхних слоев дермы) и формировали ободки вокруг жировых клеток. Однако в случаях №1 и 2 в опухолевом инфильтрате встречались плазматические клетки (в случае №1 — значительное количество), что, по данным литературы, не характерно для ППТКЛ и может приводить к ошибочному диагнозу волчаночного панникулита (глубокой красной волчанки) [5]. По мнению L. Seggoni и соавт. [13], информативным дифференциально-диагностическим признаком в пользу ППТКЛ является то, что лимфоциты, окружающие жировые клетки находятся в фазе пролиферации (экспрессируют Ki-67). Во всех наших случаях мы наблюдали этот феномен.

Хотя выявление T-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепи γ TCR является важным дополнительным методом в диагностике ППТКЛ, она идентифицируется только в 50—80% случаев [14, 15]. Ни у одного из наших пациентов она не выявлялась. Это побудило нас провести дополнительные исследования T-клеточной клональности по реаранжировкам генов цепей β и δ TCR и сопоставить их с результатами мембранной экспрессии TCR при ИГХИ (табл. 2). У пациентов №1 и 2, несмотря на ярко выраженную экспрессию цепи β TCR опухолевыми лимфоцитами по данным ИГХИ, при молекулярном анализе выявлены лишь неполная реаранжировка генов цепи β TCR (случай №1) и отсутствие клональности по реаранжировке генов цепи β TCR (случай №2). В случае №3 оценка результатов была особенно трудной. ИГХИ выявило 3 группы лимфоцитов в опухолевом субстрате. Одни лимфоциты экспрессировали цепь β TCR, другие — цепь γ TCR, но значительная фракция лимфоцитов не экспрессировала ни цепь γ , ни цепь β TCR. При этом морфологически невозможно было оценить, какая из групп лимфоцитов является опухолевой, а какая представляет реактивный компонент. Молекулярное исследование выявило моноклональность по генам цепи δ TCR и поликлональную картину реаранжировки по генам цепи β TCR. С учетом олигоклональной реаранжировки по генам цепи γ TCR это давало возможность предположить, что опухолевые клетки имеют $\gamma\delta$ -клеточный фенотип, и таким образом отнести этот случай к категории первичной кожной $\gamma\delta$ -клеточной лимфомы. Однако, принимая во внимание клинические характеристики (отсутствие изъязвлений подкожных узлов, гемофагоцитарного синдрома), гистологическую картину (локализация опухолевого инфильтрата только в ПЖК без вовлечения вышележащих слоев дермы) и

иммунофенотип лимфоцитов (CD8⁺, CD56⁻), мы склонились в пользу диагноза ППТКЛ.

В литературе описаны единичные наблюдения использования ПЭТ у пациентов с ППТКЛ [16—21]. Наш опыт показывает, что ПЭТ с 18F-FDG в режиме обследования всего тела является эффективным методом определения стадии ППТКЛ, позволяя в ряде случаев верифицировать скрытые очаги поражения. У 2 наших пациентов при ПЭТ-исследовании выявлены очаги опухолевой инфильтрации в жировой клетчатке брыжейки: у пациентки №3 при первичном обследовании, а у пациентки №1 при прогрессировании лимфомы после 6 курсов ПХТ. Вовлечение ППТКЛ интраабдоминального жира в последние годы описано несколькими исследователями [20, 21]. Эти и наше наблюдения свидетельствуют, что ППТКЛ может в ряде случаев поражать не только ПЖК, но и интраабдоминальный жир.

При ПЭТ у всех наших пациентов выявлялось интенсивное накопление 18F-FDG в опухолевых очагах, что коррелировало с высоким индексом пролиферативной активности (ИПА). Однако анализ данных литературы показал, что только у 71% больных ППТКЛ отмечается высокий уровень накопления 18F-FDG в опухоли [22]. И это косвенно подтверждает гетерогенность ППТКЛ.

По нашему опыту, ПЭТ позволяет оценивать результаты терапии у пациентов с ППТКЛ более объективно, чем другие методы визуализации. У пациентки №1 после 6 курсов СНОР клинически отмечалась ярко выраженная положительная динамика. Однако данные ПЭТ продемонстрировали неэффективность терапии, что привело к ее смене и позволило в дальнейшем достичь полной ремиссии. У пациента №2 после 7 курсов ПХТ, несмотря на наличие пальпируемых и сохраняющихся по данным МСКТ подкожных узлов, результаты ПЭТ свидетельствовали о полной ремиссии лимфомы, что послужило основанием для прекращения терапии и предотвратило риски, связанные с дальнейшим проведением ПХТ.

Традиционно для лечения ППТКЛ использовали ПХТ, чаще по схеме СНОР или СНОР-like. В ряде случаев применялась также высокодозная ПХТ с трансплантацией аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови. Однако в настоящее время появились работы, авторы которых приходят к выводу, что при ППТКЛ без гемофагоцитарного синдрома проведение ПХТ не оправдано и что монотерапия преднизолоном или другими иммуносупрессивными препаратами дает сходные результаты лечения [5, 23, 24]. Более того, в настоящее время ППТКЛ рассматривается некоторыми авторами

ми как лимфоидная опухоль с индолентным клиническим течением [25].

Несмотря на отсутствие гемофагоцитарного синдрома у всех наших пациентов лимфома вела себя агрессивно. Опухоль была широко распространена, наблюдались В-симптомы и повышение активности ЛДГ. ИПА опухоли составлял около 70%, что сопоставимо с пролиферативной активностью диффузных В-крупноклеточных лимфом и других агрессивных лимфоидных опухолей. Результаты ПЭТ, как отмечалось, также подтверждали высокую агрессивность опухолевого процесса. В связи с этим нам представлялось обоснованным использование ПХТ. И хотя в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» в выборе курса ПХТ для лечения больных с ППТКЛ, данные, приведенные в нескольких наиболее крупных обзорах, показывают, что схемы ПХТ, базирующиеся на противоопухолевых антибиотиках, недостаточно эффективны [2, 5]. В то же время схема ГЕМ-Р хорошо зарекомендовала себя для лечения периферических Т-клеточных лимфом как терапия первого ряда, так и в случаях рецидива или первичной рефрактерности лимфомы [26–28]. В литературе нам встретился единственный случай использования схемы ГЕМ-Р для лечения больных с ППТКЛ [29]. Как показывает наш опыт, использование этой схемы позволило до-

стигнуть длительной полной ремиссии лимфомы у всех наших пациентов (причем у 2 из них лимфома была рефрактерна к первоначальной ПХТ).

Заключение

ППТКЛ — редкий вариант неходжкинской лимфомы, которая, по-видимому, обладает биологической гетерогенностью. Как видно из приведенных случаев, у одного из пациентов (случай №1) лимфома приобрела агрессивный характер примерно через 3 года от начала манифестации, а у 2 лимфома имела агрессивное течение *de novo*. У пациентов с агрессивным течением ППТКЛ и высоким ИПА опухолевых клеток использование ПЭТ позволяет наиболее точно верифицировать локализацию лимфомы и оценить ответ на лечение. Кроме того, ПЭТ позволяет выявить в ряде случаев поражение ППТКЛ висцерального жира. Нам представляется также перспективным дальнейшее изучение использования схемы ПХТ ГЕМ-Р для лечения больных с ППТКЛ агрессивного течения. Накопление данных по биологии ППТКЛ позволит создать оптимальный алгоритм лечения больных с этой опухолью.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Gonzalez CL, Medeiros LJ, Braziiel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(1):17-27.
doi:10.1097/0000478-199101000-00002
- Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer*. 2004;101(6):1404-1413.
doi:10.1002/cncr.20502
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO—EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-3785.
doi:10.1182/blood-2004-09-3502
- Jaffe ES, Gaulard P, Ralfkiaer E et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed: Lyon: IARC; 2008:294-295.
- Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canninga-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ; EORTC Cutaneous Lymphoma Group. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008;111(2):838-845.
doi:10.1182/blood-2007-04-087288
- Parveen Z, Thompson K. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma redefinition of diagnostic criteria in the recent World Health Organization — European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):303-308.
doi:10.1043/1543-2165-133.2.303
- Oschlies I, Simonitsch-Klupp I, Maldyk J, Konovalov D, Abramov D, Myakova N, Lisfeld J, Attarbaschi A, Kontny U, Woessmann W, Klapper W. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children — a detailed clinico-pathological description of 11 multifocal cases: high frequency of hemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol*. 2015;172(3):793-797.
doi:10.1111/bjd.13440
- Lozzi GP, Massone C, Citarella L, Kerl H, Cerroni L. Rimming of adipocytes by neoplastic lymphocytes: a histopathologic feature not restricted to subcutaneous T-cell lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(1):9-12.
doi:10.1097/01.dad.0000187933.87103.03
- Kadin ME. Genetic and molecular genetic studies in the diagnosis of T-cell malignancies. *Hum Pathol*. 2003;34(4):322-329.
doi:10.1053/hupa.2003.94
- Kong YY, Dai B, Kong JC, Zhou XY, Lu HF, Shen L, Du X, Shi DR. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. A clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 22 asian cases according to WHO-EORTC classification. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(10):1495-1502.
doi:10.1097/PAS.0b013e31817a9081
- van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, Delabesse E, Davi F, Schuurink E, García-Sanz R, van Krieken JH, Droese J, González D, Bastard C, White HE, Spaargaren M, González M, Parreira A, Smith JL, Morgan

- GJ, Kneba M, Macintyre EA. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17(12):2257-2317.
doi:10.1038/sj.leu.2403202
12. Sandberg Y, van Gastel-Mol EJ, Verhaaf B, Lam KH, van Dongen JJ, Langerak AW. BIOMED-2 multiplex immunoglobulin / T-cell receptor polymerase chain reaction protocols can reliably replace southern blot analysis in routine clonality diagnostics. *J Mol Diagn*. 2005;7(4):495-503.
doi:10.1016/S1525-1578(10)60580-6
 13. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Subcutaneous «panniculitis-like» T-cell lymphoma. In: *Skin Lymphoma. The illustrated guide to guide*. 3th ed: Wiley-Blackwell Publishing; 2009:87-96.
 14. Lee DW, Yang JH, Lee SM, Won CH, Chang S, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A clinical and pathologic study of 14 Korean patients. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):329-337.
doi:10.5021/ad.2011.23.3.329
 15. Kong YY, Dai B, Kong JC, Zhou XY, Lu HF, Shen L, Du X, Shi DR. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: A clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 22 Asian cases according to WHO-EORTC classification. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(10):1495-1502.
doi:10.1097/PAS.0b013e31817a9081
 16. Rodriguez VR, Joshi A, Peng F, Rabah RM, Stockmann PT, Savaşan S. Positron emission tomography in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):406-408.
doi:10.1002/pbc.21805
 17. Babb A, Zerizer I, Naresh KN, Macdonald D. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with extracutaneous dissemination demonstrated on FDG PET/CT. *Am J Hematol*. 2011;86(4):375-376.
doi:10.1002/ajh.21874
 18. Uematsu T, Kasami M. 3T-MRI, elastography, digital mammography, and FDG-PET CT findings of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) of the breast. *Jpn J Radiol*. 2012;30(9):766-771.
doi:10.1007/s11604-012-0112-5
 19. Kim JS, Jeong YJ, Sohn MH, Jeong HJ, Lim ST, Kim DW, Kwak JY, Yim CY. Usefulness of F-18 FDG PET/CT in subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: disease extent and treatment response evaluation. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):279-283.
doi:10.2478/v10019-012-0017-z
 20. Mitsuhashi K, Momose M, Masuda A, Tsunemi Y, Motoji T. Positron emission tomography revealed diffuse involvement of the lower legs and occult extracutaneous lesions in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2013;38(3):209-211.
doi:10.1097/RLU.0b013e31827087ca
 21. Lester L, Ewalt M, Warnke R, Kim J. Systemic panniculitis-like T-cell lymphoma with involvement of mesenteric fat and subcutis. *J Cutan Pathol*. 2015;42(1):46-49.
doi:10.1111/cup.12436
 22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-3058.
doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
 23. Tsukamoto Y, Katsunobu Y, Omura Y, Maeda I, Hirai M, Teshima H, Konishi Y, Inoue T, Sato T. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: successful initial treatment with prednisolone and cyclosporin A. *Intern Med*. 2006;45(1):21-24.
doi:10.2169/internalmedicine.45.1433
 24. Iqbal N, Raina V. Successful treatment of disseminated subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with single agent oral cyclosporine as a first line therapy. *Case Rep Dermatol Med*. 2014.
doi:10.1155/2014/201836
 25. Quintanilla-Martinez L, Jansen PM, Kinney MC, Swerdlow SH, Willemze R. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphomas: report of the 2011 Society for hematopathology/european association for haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):491-514.
doi:10.1309/AJCP83AOQTMLOJTM
 26. Ng M, Waters J, Cunningham D, Chau I, Horwich A, Hill M, Norman AR, Wotherspoon A, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005;92(8):1352-1357.
doi:10.1038/sj.bjc.6602514
 27. Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, Watkins D, Sirohi B, Chau I, Wotherspoon A, Norman A, Horwich A, Matutes E. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Haematologica*. 2007;92(2):271-272.
doi:10.3324/haematol.10737
 28. Yim KL, Ashley S. Assessment of gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) combination treatment for non-Hodgkin T cell lymphoma. *Med Oncol*. 2012;29(5):3535-3539.
doi:10.1007/s12032-012-0309-6
 29. Velez NF, Ishizawar RC, Dellaripa PF, Saavedra AP, Laga AC, Murphy GF, Fisher DC, Kupper TS, Vleugels RA. Full facial edema: a novel presentation of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):e233-236.
doi:10.1200/JCO.2011.40.7684

Поступила 04.04.2015