

Клинический пример.

ДИАГНОЗ: Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ СПИНЫ, ГРУДИ Т2N0M0B0 IB СТЕПЕНИ. СОСТОЯНИЕ В ПРОЦЕССЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ.

КОДА ПО МКБ-10: С 84.4

Выполнили: Горяев Н.А
Андреев А.
Могунова Е.



- Классификация Т- и НК- клеточных лимфом кожи (ВОЗ, 2001) Экстранодальная НК/Т- клеточная лимфома, назальный тип Т- клеточная лимфома типа подкожного панникулита Грибовидный микоз Синдром Сезари Т-клеточная лейкемия/ лимфома взрослых Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания. Первичная кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома Лимфоматозный папулез Бластная НК-клеточная лимфома

- Незначительные успехи в терапии данной группы заболеваний связаны с невозможностью проведения больших проспективных исследований в этой области в связи с небольшим количеством пациентов.

Категория	Описание
T: Первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не существует
T0	Нет оснований для первичной опухоли
T1	Ограниченные бляшки, папулы или экзематозные участки занимают менее 10% поверхности тела
T2	Диссеминированные бляшки, папулы или экзематозные участки занимают более 10% поверхности тела
T3	Опухоли (одна или несколько)
T4	Генерализованная эритродермия
N: Лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть вовлечены
N0	Регионарные лимфатические узлы не вовлечены
N1	Регионарные лимфатические узлы вовлечены
V: Периферическая кровь	
V0	Атипичных лимфоцитов в периферической крови нет (< 5%)
V1	Атипичные лимфоциты в периферической крови (> 5%)
M: Нерегионарные внекожные вовлечения (отдаленные метастазы)	
MX	Нерегионарные внекожные вовлечения не могут существовать
M0	Нет нерегионарных внекожных вовлечений
M1	Нерегионарные внекожные вовлечения

Групуировка по стадиям на основе классификации TNM:

Стадии	T	N	M
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1/2	1	0
IIB	3	0/1	0/1
III	4	0/1	0
IVA	1-4	0/1	0
IVB	1-4	0/1	1

Клинический пример

- Пациентка Г., 67 лет поступила в Х/Т отделение РКОД жалобами на образования кожи спины, груди, рук и ног; зудящие, периодически с чувством жжения. Зуд усиливается по ночам. За 2 года похудела на 10-11 кг.
- Рост 146 см. Вес 53 кг.
- Родилась и проживает в УР. Профвредности отрицает.
- Наследственность отягощена – у сестры колоректальный рак.
- Вредные привычки отрицает.
- Перенесенные заболевания: ОРВИ, АГ, Дорсопатия
- Операции: 1963г. – аппендэктомия, 2002г. – секторальная резекция левой молочной железы.
- Аллергоanamнез: анальгин - сыпь

История развития заболевания

С августа 2015 г. – периодический кожный зуд (генерализованный). За мед. Помощью обращалась в РКВД, была консультирована профессором, проводилось лечение (мази типа «акридерм») без эффекта. Направлена в РКОД. Первичный осмотр в поликлинике РКОД 04.02.2016., выполнена биопсия образования кожи спины, гистологическое заключение- **плотный полиморфноклеточный инфильтрат с преобладание крупных атипических клеток. ИДО: гистокартина и иммунофенотип лимфомы с фенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненной (GIII для МСЭК). Негативный статус CD20.**

- Запланировано 4 курса ХТ по схеме FCP последующей ЛТ. Проведен 1 курс ХТ с отрицательной динамикой(очаг кожи спины увеличился, зуд усилился).
- С апреля 2016 года начала иммунотерапию ИФН; в ЛТ, ПУВА-терапии было отказано. Терапия без эффекта. КТ от 20.05.16г. ОГК , ОБП – патологии не выявлено. Запланировано проведение МХТ- гемцитабин. ЛДГ -453 ЕД/л от 02.11.16.
- Проведен 1 курс терапии – гемцитабин 1.4 г в/в 1, 8, 15 дни. СД 4.2 г.
- В настоящее время проходит 2 курс Гемцитабина 1.4 г в/в 1, 8, 15 дни. СД 4.2 г.

St. localis

На коже спины в межлопаточной области эрозия кожи, покрытой геморрагической корочкой(после биопсии). Вокруг кожные покровы гиперемированы, с элементами десквамации эпителия. На коже груди пятнисто-папулёзная сыпь, гиперемия кожных покровов, кожа груди зудит.





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 переменны 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 переменной потерей пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5)
- Необходимо учитывать, что крупные атипично выглядящие CD30+ клетки могут встречаться при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях

Лечебная тактика

- Фототерапия - PUVA (псорален и UVA) крайне важная терапевтическая процедура при лечении вялотекущих Т-клеточных лимфом кожи [Hoenigsmann et al. 1984]. Для лечения пациентов с ТКЛК III стадии (включая синдром Сезари) применяют экстракорпоральный фотоферез. При этом после приема псоралена, берется кровь, центрифугируется, сыворотка разделяется на фракции, эритроциты и лейкоциты. В то время как эритроциты и сыворотка переливаются обратно пациенту, фракция лейкоцитов ультрафиолетом UVA в присутствии имеющегося в сыворотке псоралена.

Иммунотерапия

- Ретиноиды.
- Интерферонотерапия ТКЛК.
- Кортикостероиды.
- Интерлейкин-12 (ИЛ-12) в терапии ТКЛК

- Полихимиотерапия (ПХТ), а также трансплантация костного мозга (ТКМ) являются последними возможными методами лечения, когда другие методы исчерпали себя или оказались не достаточно эффективны изначально, поэтому ТКМ используют при прогрессирующих стадиях, причем всегда сначала применяют менее агрессивную терапию. Только в более поздних стадиях может быть применена также CHOP или COPBLAM [Bunn et al. 1994]

Лучевая терапия

- При локализованной форме кожной лимфомы (например, опухоли при ГМ) по-прежнему эффективным и лишенным побочных действий методом является лучевая терапия в умеренных режимах. При более обширных площадях поражения лимфом с диаметром элементов от 10 см, их подвергают более мощному облучению. Этот метод можно успешно комбинировать с системной терапией интерфероном, ретиноидами, метотрексатом или химиотерапией [Vauch et al. 1995]. Облучение «быстрыми электронами» У части пациентов при ГМ длительной ремиссии можно добиться применением облучения быстрыми электронами. Этот метод должен применяться, разумеется, только в прогрессирующих стадиях. Используют как правило облучение от 30 до 40 Гр дозировано от 1,5 до 2,0 Гр, 3 - 4 раза в неделю [Cotter et al. 1983; Micaily et al. 1990]. Если вовлечено до 10 % кожного покрова, и, тем не менее, состояние остаетсякурабельным данная терапия может быть базовой [Quiros et al. 1996].

- Терапия ТКЛК моноклональным антителом анти-CD52 (Campath-1H)
- Трансплантация костного мозга при лечении ТКЛК.

- Терапия I стадии ТКЛК
- PUVA: псорален + ультрафиолет А облучение позволяет добиться 62-90% ПР. Последующее лечение по данной программе поддерживает полученный эффект. Больше число ПР достигается при добавлении ИФ-альфа 2а.
- TSEB: электронно- лучевое облучение тела. При изолированном поражении кожи метод с успехом применяется, поскольку лучи проникают лишь в дерму. Длительная безрецидивная выживаемость может быть отмечена у больных ГМ при однородном характере морфологических элементов сыпи при проведении локальной лучевой терапии. местное применение нитроген мустарда.
- Результаты терапии данным методом несколько хуже, так при I стадии на долю ПР приходится 50-80%, при II этот показатель составляет 25-75%. Продолжительность курса терапии 2-3 года. Пятилетняя продолжительность жизни без прогрессии заболевания возможна у 33% больных. лечение ультрафиолетом спектра В находится на этапе клинических исследований. ИФ- альфа +/- местная терапия.

- Терапия II стадии ТКЛК.
- PUVA: псорален + ультрафиолет А облучение позволяет добиться 62-90% ПР. Последующее лечение по данной программе поддерживает полученный эффект. Больше число ПР достигается при добавлении ИФ-альфа 2а.
- TSEB: электронно- лучевое облучение тела. При изолированном поражении кожи метод достаточно эффективен. Общий ответ – 80%. Местное применение мехлоретамида (нитроген мустард). Данный метод ведет к регрессии кожных проявлений заболевания. ПР достигаются в 25-75% при II стадии и 0-50% при III стадии болезни. Длительность терапии – 2-3 года.
- Местное электронно- лучевое облучение. Эффективно в качестве паллиативного метода для уменьшения опухолевой массы и местных проявлений болезни. ИФ- альфа, как монотерпевтический агент или в комбинации с местной терапией.

- Терапия III стадии ТКЛК. PUVA: псорален + ультрафиолет А. Часто наибольший эффект достигается при включении в терапию системных агентов, ИФ- альфа, что позволяет пролонгировать ремиссии при сочетанном применении с другими видами терапии. TSEB: электронно-лучевое облучение тела. Цель применения этого метода в большей степени паллиативная. Общий ответ – 60 - 80%. Местное применение мехлоретамида (нитроген мустард). Данный метод используется как паллиативный или дополнительный в сочетании с другими терапевтическими подходами. Ведет к регрессии кожных проявлений заболевания. Длительность терапии – 2-3 года. Местное электронно-лучевое облучение – паллиативный метод терапии. Системная химиотерапия (один или несколько препаратов). Наибольший эффект при использовании в сочетании с методами, местно воздействующими на кожу. Флударабин, 2- хлородеоксиаденозин и пентостатин. Экстракорпоральная фотохимиотерапия. ИФ- альфа, как монотерапевтический агент или в комбинации с местной терапией. Ретиноиды. Терапия моноклональными антителами.

- Терапия IV стадии ТКЛК. Системная химиотерапия (хлорамбуцил + пентостатин, мехлоретамид, циклофосфан, метотрексат, полихимиотерапия). Местное применение мехлоретамида (нитроген мустард). Метод используется как паллиативный или в качестве дополнения к другим терапевтическим подходам повышая эффект последних. ПР достигаются при IV стадии в 35%. Длительность терапии – 2-3 года. TSEB: электронно- лучевое облучение тела. Цель применения этого метода в большей степени паллиативная. Описано применение вместе с методами системного терапевтического воздействия. PUVA: псорален + ультрафиолет А. Применяется в сочетании с методами системного воздействия (например, ИФ- альфа). Основная цель метода – пролонгирование ремиссий. Местное электронно- лучевое или ортовольтажное облучение. Эффективно в качестве паллиативного метода для уменьшения опухолевой массы и местных проявлений болезни. Флударабин, 2- хлородеоксиаденозин и пентостатин наиболее активны при ГМ микозе и синдроме Сезари. Экстракорпоральная фотохимиотерапия. ИФ- альфа, как монотерпевтический агент или в комбинации с местной терапией. Терапия моноклональными антителами. Ретиноиды. Трансплантация костного мозга

СРАВНЕНИЕ

Было проведено

- Проведен 1 курс ХТ с отрицательной динамикой (очаг кожи спины увеличился, зуд усилился)
- Иммуноterapia ИФН
- Проведен 1 курс терапии – гемцитабин 1.4 г в/в 1, 8, 15 дни. СД 4.2 г.

Рекомендации

- PUVA (псорален (5-метоксипсорален 1,2 мг/ кг или 8-метоксипсорален 0,8-1,2 мг/ кг массы тела) за 2 часа перед UVA 0,5-6,0 J/ см² 3 раза в неделю) возможно сочетание с 0,5-1 мг ацитретина/ кг (Re- PUVA).
· Аппликации Carmustine (BCNU), 5 мг в Unguentum cordis по 3 дня 2 недели (опасаться тромбоцитопении)

Благодарим за внимание!