

Оглавление

Авторы	5
Благодарность	6
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Глава 1. Алгоритмы диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи	9
Глава 2. Первичные Т/НК-клеточные лимфомы кожи	16
2.1. Грибовидный микоз	16
2.2. Клинико-морфологические варианты грибовидного микоза.....	38
2.3. Синдром Сезари	71
2.4. Первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома	78
2.5. Лимфоматоидный папулез.....	88
2.6. Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	104
2.7. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа	113
2.8. Первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома	116
2.9. Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома.....	121
2.10. Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров	125
2.11. Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома	130
Глава 3. Поражение кожи при других Т/НК-клеточных лимфомах/лейкозах.....	137
3.1. Бластная опухоль из плазмцитоподобных дендритных клеток.....	137
3.2. Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	146
3.3. Лимфопролиферативное заболевание, подобное вакциноформной гидроа	151
3.4. Т-клеточная лимфобластная лимфома/Т-клеточный лимфобластный лейкоз.....	155
Глава 4. Первичные В-клеточные лимфомы кожи	157
4.1. Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра.....	157
4.2. Экстранодальная лимфома маргинальной зоны МАЛТ-типа с поражением кожи (первичная кожная лимфома маргинальной зоны)	166
4.3. Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей	179
Глава 5. Поражение кожи при других В-клеточных лимфомах/лейкозах	185
5.1. Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	185
5.2. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.....	192

4 Оглавление

5.3. В-клеточная лимфобластная лимфома/В-клеточный лимфобластный лейкоз неуточненный.....	197	5.10. EBV+ слизисто-кожная язва.....	231
5.4. Лимфома зоны мантии	203	5.11. Лимфома Беркитта.....	235
5.5. Плазмноклеточная миелома	208	Глава 6. Поражение кожи при других лимфопролиферативных заболеваниях.....	240
5.6. Плазмобластная лимфома.....	212	6.1. Лимфома Ходжкина.....	240
5.7. Солидный вариант первичной лимфомы серозных полостей.....	216	6.2. Специфическое поражение кожи при миелопролиферативных заболеваниях (myeloid leukemia cutis).....	244
5.8. Метотрексат-ассоциированное (ятрогенное) В-клеточное лимфопролиферативное заболевание кожи	221	Литература.....	251
5.9. Лимфоматоидный гранулематоз	226	Предметный указатель	264

Глава 1. Алгоритмы диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи

Сложность диагностики лимфопролиферативных заболеваний кожи обусловлена широким спектром нозологических форм, в который входят первичные лимфомы кожи (табл. 1.1), вторичные поражения кожи при системных лимфомах и лейкозах и псевдолимфомы, наличием большого количества

их морфологических и иммунофенотипических вариантов. Для постановки правильного диагноза в большинстве случаев необходимо сопоставлять данные клинической картины, иммуногистохимического и молекулярно-биологического исследований (так называемая клиничко-морфологическая корреляция).

Таблица 1.1. ВОЗ-ЕОРТС-классификация первичных лимфом кожи (пересмотр 2018 г.)¹

Кожные Т-клеточные лимфомы
Грибовидный микоз. <ul style="list-style-type: none">• Фолликулотропный грибовидный микоз.• Педжетоидный ретикулез.• Синдром гранулематозной вялой кожи. Синдром Сезари. Т-клеточная лейкоз/лимфома взрослых. Первичные кожные CD30+ лимфолиферативные заболевания кожи. <ul style="list-style-type: none">• Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи.• Лимфоматоидный папулез. Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип. Хроническая активная инфекция вируса Эпштейна–Барр (EBV). Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, редкие варианты. <ul style="list-style-type: none">• <i>Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома (временная).</i>• Первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома.• <i>Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфолиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров (временная).</i>• Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома.• Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная.
Кожные В-клеточные лимфомы
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны MALT-типа с поражением кожи. Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра. Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей. <i>EBV+ слизисто-кожная язва (временная).</i> Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома

Курсивом выделены временные нозологические формы.

¹ ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения.
ЕОРТС (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по изучению и лечению рака.

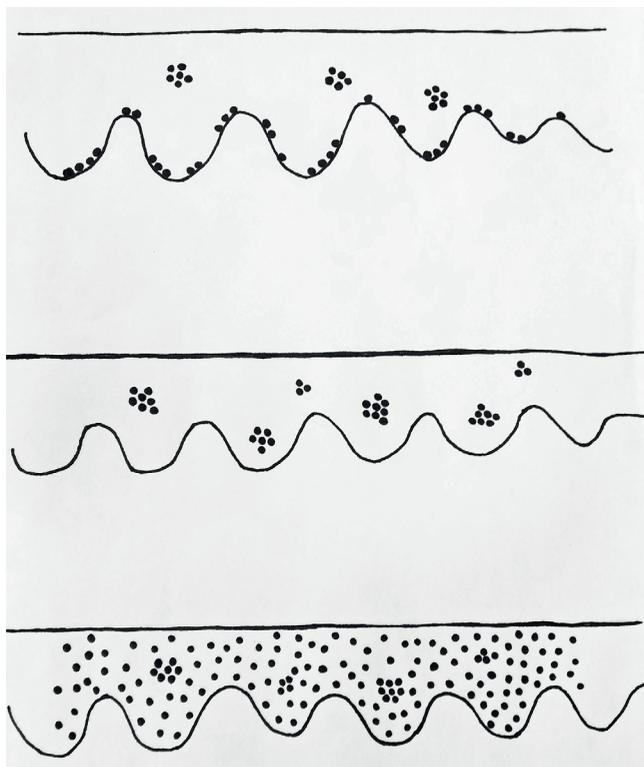
Мы предлагаем упрощенный подход к диагностике кожных лимфом, основанный на распознавании нескольких морфологических паттернов (моделей). Этот подход имеет свои ограничения ввиду вышеупомянутого разнообразия морфологических вариантов лимфопролиферативных процессов, тем не менее он, по нашему опыту, может быть полезен в диагностике, особенно для патологоанатомов общей практики.

Морфологические модели лимфопролиферативных заболеваний кожи включают **эпидермотропный паттерн**, характеризующийся внутриэпидермальным расположением лимфоидных клеток малого и среднего размера, которые могут формировать мелкие скопления (так называемые микроабсцессы Потрие), диффузно распространяться в эпидермисе или располагаться в виде «цепочек» в базальном слое (рис. 1.1). Среди лимфом кожи, демонстрирующих эту мо-

дель, наиболее часто встречается грибовидный микоз (пятнисто-бляшечная стадия). Эпидермотропный паттерн необходимо дифференцировать от спонгиозических реакций с лимфоцитарным экзоцитозом и лангергансоподобными микроабсцессами в эпидермисе при экземе/атопическом дерматите и других дерматозах, а также от лихеноидного паттерна в выростах эпидермиса при кольцевидном лихеноидном дерматите подростков (annular lichenoid dermatitis of youth, ALDY).

Неэпидермотропную модель с наличием **дермального нодулярного или диффузного инфильтрата** можно подразделить на несколько паттернов: инфильтрат из *лимфоидных клеток малого* (рис. 1.2), *среднего* (рис. 1.3), *крупного* (рис. 1.4) размеров и инфильтрат с формированием *фолликулярных структур* (рис. 1.5).

Крупные лимфоидные клетки обычно доминируют в дермальном инфильтрате и мо-



ЭПИДЕРМОТРОПНЫЙ ПАТТЕРН

- **грибовидный микоз и варианты** (пятна, бляшки, медленная прогрессия, CD4+)
- **первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная Т-клеточная лимфома** (пятна, бляшки, узлы с некрозом, быстрая прогрессия, CD8+)
- **первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома** (пятна, бляшки, узлы с изъязвлением, быстрая прогрессия, TCR γ +, β F1-, CD56+)
- **лимфоматоидный папулез, тип В и D** (множественные спонтанно разрешающиеся папулы с эволюционным полиморфизмом, CD30+)

Рис. 1.1. Эпидермотропный паттерн

**НЕЭПИДЕРМОТРОПНЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ
ОЧАГОВЫЙ ИЛИ ДИФFUЗНЫЙ ИНФИЛЬТРАТ
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ИЗ КЛЕТОК МАЛОГО РАЗМЕРА**

— **Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из клеток малых и средних размеров** (солитарные бляшки или узлы, индолентное течение, фенотип фолликулярных Т-хелперов (CD4+, PD1(CD279)+, ICOS+, CXCL13+, bcl-6+)

— **Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома** (солитарные узелки в акральных областях, индолентное течение, CD8+)

— **Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов** (папулы, бляшки, узлы, поражение крови, CD5+, CD20+, CD43+)

— **Лимфома зоны мантии** (поражение кожи встречается крайне редко, пятна, бляшки, узлы, агрессивное течение с поражением л/у и других органов, CD20+, bcl-2+, cyclin-D1+, SOX11+)

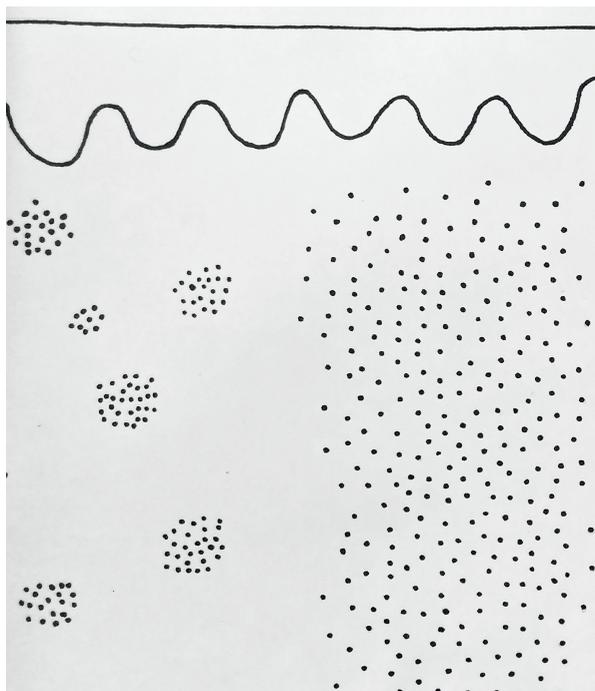


Рис. 1.2. Неэпидермотропный дермальный очаговый или диффузный инфильтрат преимущественно из клеток малого размера

**НЕЭПИДЕРМОТРОПНЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ ОЧАГОВЫЙ
ИЛИ ДИФFUЗНЫЙ ИНФИЛЬТРАТ
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ИЗ КЛЕТОК СРЕДНЕГО РАЗМЕРА**

— **Опухоль из бластных плазмацитоидных дендритных клеток** (геморрагические высыпания, быстрая прогрессия с поражением костного мозга, крови и других органов, экстравазаты эритроцитов, CD3-, CD4+, CD56+, D123+, BDCA-2/CD303+, TCL1+, TCR-, IgH-)

— **Лимфома Беркитта** (часто дети, «звездное небо», CD20+, PAX5+, MYC+)

— **Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома** [в коже встречается редко, клетки со светлой цитоплазмой, пролиферация посткапиллярных венул, фенотип фолликулярных Т-хелперов (CD4+, PD1(CD279)+, ICOS+, CXCL13+, bcl-6+), TCR+]

— Поражение кожи при **миелолипролиферативных заболеваниях** [расположение клеток «цепочками» между коллагеновых волокон (“Indian files”), экспрессия маркеров миелоидной дифференцировки (лизоцим, миелопероксидаза, CD13+, CD14+, CD33+, CD163+ и др.)]

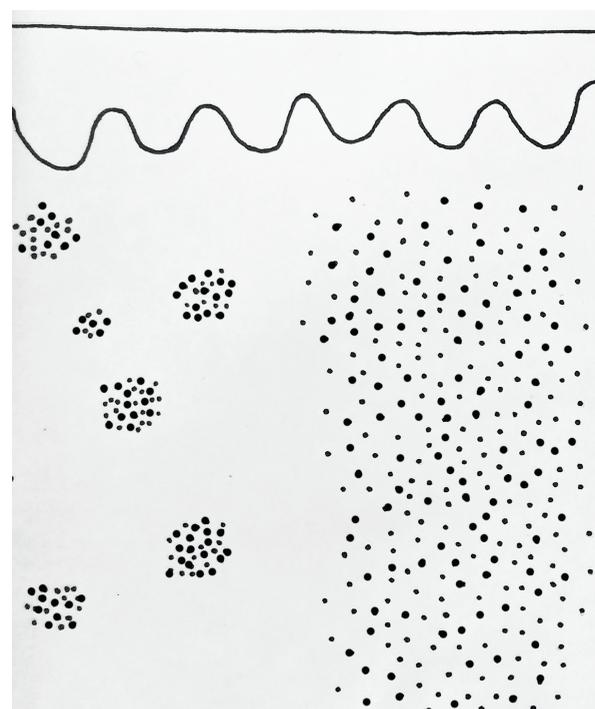


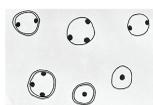
Рис. 1.3. Неэпидермотропный дермальный очаговый или диффузный инфильтрат преимущественно из клеток среднего размера

гут быть представлены круглыми бластными формами (*центробласты, иммунобласты, плазмобласты*), крупными *анапластическими (или плеоморфными)* и *плазматическими клетками*. В случае наличия в инфильтрате

клеток Риды–Штернберга, клеток Ходжкина и им подобных они составляют меньшинство клеток инфильтрата (см. рис. 1.4).

При оценке инфильтрата, содержащего *лимфоидные структуры*, необходимо отли-

НЕЭПИДЕРМОТРОПНЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ ОЧАГОВЫЙ ИЛИ ДИФFUЗНЫЙ ИНФИЛЬТРАТ ИЗ КЛЕТОК КРУПНЫХ РАЗМЕРОВ



— **Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей** (узлы, CD20+, bcl-6+, PAX5+, MUM1+, IgM+)
 — **Метотрексат-ассоциированное (ятрогенное) В-клеточное лимфопролиферативное заболевание кожи** (CD30+, EBV+/-)



— **Первичная кожная анапластическая CD30+ крупноклеточная лимфома** (солитарные крупные узлы, CD30+)
 — **Лимфоматоидный папулез тип С** (множественные самостоятельно разрешающиеся папулы с эволюционным полиморфизмом, CD30+)



— **Лимфома Ходжкина** (папулы, бляшки, узлы, поражение л/у, PAX5+, CD20+, CD30+, CD15+, EBER+/-)
 — **Лимфоматоидный гранулематоз** (пятна, бляшки, папулы, узлы, поражение легких, ангиодеструкция, PAX5+, CD20+, EBER+/-, CD30+/-)
 — **EBV+ слизисто-кожная язва** (иммуносупрессия, солитарная язва орофарингеальной области)



— **Плазмобластная лимфома** (иммуносупрессия, папулы/узлы, экстранодальные области головы и шеи, CD38+, CD138+, MUM1+, HHV8-, часто EBER+)
 — **Солидный вариант первичной лимфомы серозных полостей** [иммунодефицит (ВИЧ), пятна, бляшки, узлы, поражение других органов, нередко сочетание с саркомой Капоши, опухолевые клетки в выпоте серозных полостей, HHV8+, CD38+, CD138+, EBER+]



— **Плазмоклеточная миелома** (папулы, бляшки, узлы, моноклональные парапротеины в крови, поражение костного мозга, костные очаги, CD38+, CD138+, CD79a+)
 — **Экстранодальная лимфома маргинальной зоны MALT-типа с поражением кожи** (первичная кожная лимфома маргинальной зоны с преобладанием плазматических клеток, кожная плазмоцитома)
 (папулы, бляшки, узлы, CD79a+, CD138+, CD38+)

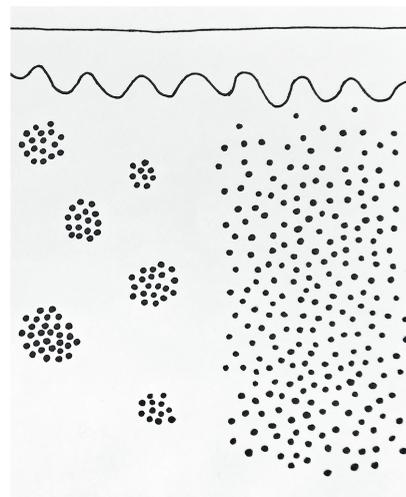


Рис. 1.4. Неэпидермотропный дермальный очаговый или диффузный инфильтрат из клеток крупного размера

чать неопластические лимфоидные фолликулы от реактивных (см. рис. 1.5).

Ангиотропный/ангиодеструктивный паттерн характеризуется преимущественным поражением сосудистых стенок лимфоидным инфильтратом с их деструкцией или без нее (рис. 1.6).

При **интраваскулярном паттерне** опухолевые клетки располагаются внутри кровеносных или лимфатических сосудов (рис. 1.7), что требует дифференциальной диагностики с интралимфатическим гистиоцитозом (про-

цесс, при котором реактивные гистиоциты находятся внутри лимфатических сосудов).

Панникулитоподобный паттерн характеризуется поражением подкожной жировой клетчатки по типу лобулярного панникулита. Наиболее часто встречаемым представителем этой модели является панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (рис. 1.8), другие лимфомы с преимущественным расположением инфильтрата в подкожной жировой клетчатке встречаются редко.

ПАТТЕРН С ФОЛЛИКУЛЯРНЫМ ТИПОМ РОСТА ИНФИЛЬТРАТА

— **Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра с фолликулярным типом роста инфильтрата** (папулы/бляшки/узлы, голова, спина (лимфома Крости), опухолевые лимфоидные фолликулы, CD20+/bcl-6+ клетки в межфолликулярных зонах, IgH+)

— **Экстранодальная лимфома маргинальной зоны MALT-типа с поражением кожи** (лимфома маргинальной зоны) (реактивные лимфоидные фолликулы, скопление на периферии инфильтрата плазматических клеток, которые обнаруживают рестрикцию легких цепей иммуноглобулинов, отсутствие в межфолликулярных зонах bcl-6+ centroцитов, IgH+)

— **В-клеточная псевдолимфома** (реактивные фолликулы, IgH-)

Реактивные фолликулы отличаются от опухолевых:

- правильной формой,
- хорошо выраженной зоной мантии,
- поляризацией на светлую и темную зоны,
- содержанием макрофагов, фагоцитирующих обломки ядер,
- высокой пролиферативной активностью клеток

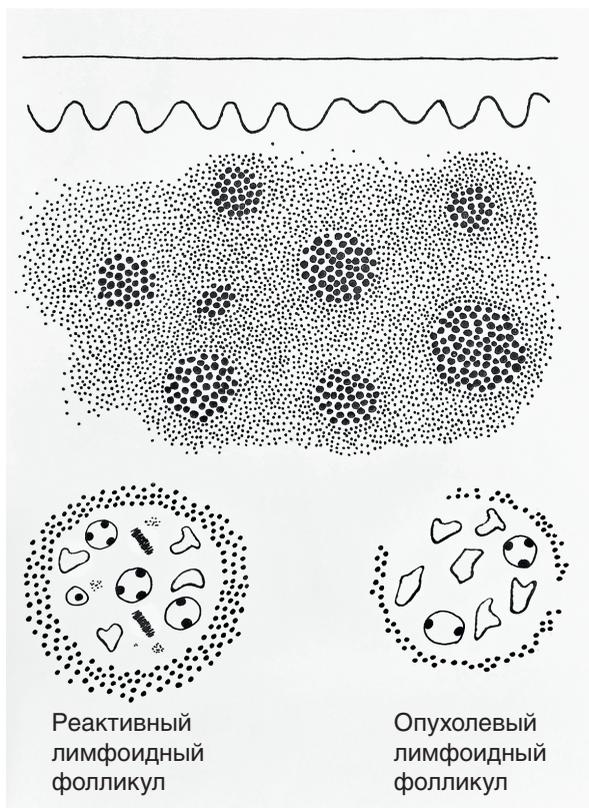


Рис. 1.5. Паттерн с фолликулярным типом роста инфильтрата

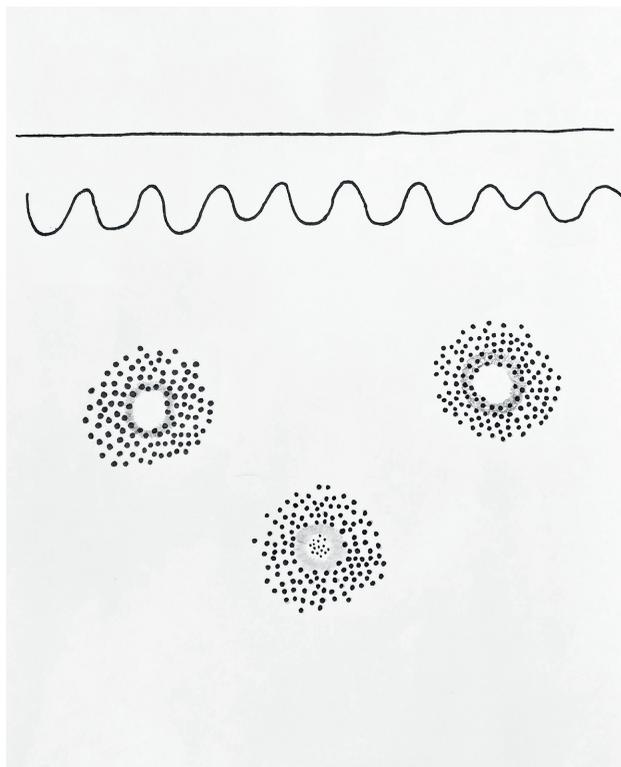


Рис. 1.6. Ангиотропный/ангиодеструктивный паттерн

АНГИОТРОПНЫЙ/АНГИОДЕСТРУКТИВНЫЙ ПАТТЕРН

- **Лимфопролиферативное заболевание, подобное вакциноформной гидроа** (детский возраст, страны Латинской Америки и Азии, зудящие полостные элементы, изъязвляющиеся бляшки, отек лица, цитотоксический Т-клеточный или НК-клеточный фенотип)
- **Лимфоматоидный папулез тип E** (самостоятельно разрешающиеся единичные некротические папулы и узлы с черным струпом, CD30+, часто CD8+ и/или цитотоксический фенотип)
- **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа** (бляшки/узлы с изъязвлением в назофарингеальной области, агрессивное течение, гемофагоцитарный синдром, CD2+, CD3epsilon+, CD56+, EBER+)
- **Лимфоматоидный гранулематоз** (пятна, бляшки, папулы, узлы, поражение легких, единичные клетки, напоминающие клетки Ходжкина и Рида-Штернберга, CD20+, EBER+)
- **EBV+ слизисто-кожная язва** (иммуносупрессия, солитарная язва орофарингеальной области или желудочно-кишечного тракта, ангиодеструкция, PAX5+, EBER+)

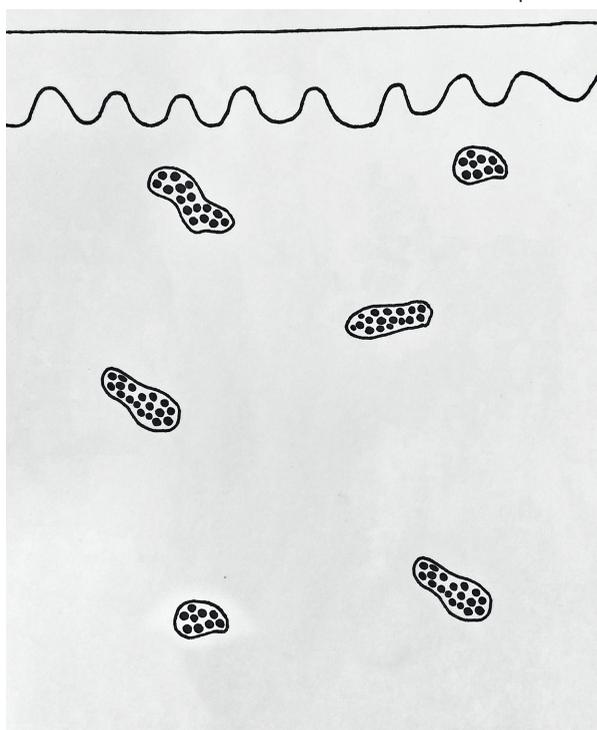


Рис. 1.7. Интраваскулярный паттерн

ИНТРАВАСКУЛЯРНЫЙ ПАТТЕРН

- **Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома** [пятна/бляшки, телеангиэктазии, ливедо, пурпура, «западный» вариант (кожа+ЦНС), «восточный» вариант (мультиорганное поражение), бластные клетки, CD20+, bcl-2+]
- **Внутрисосудистая крупноклеточная НК/Т-клеточная лимфома** (CD2+, CD3+, CD56+)
- **Интралимфатическая CD30+ крупноклеточная Т-клеточная лимфома** (анапластические клетки, вариабельная экспрессия Т-клеточных маркеров и CD30, эндотелий сосудов экспрессирует D2-40/podoplanin)
- **Интраваскулярный солидный вариант первичной лимфомы серозных полостей** (изолированное интраваскулярное поражение встречается крайне редко, HHV8+, CD38+, CD138+, VS38c+, MUM1+)

ПАНИКУЛИТОПОДОБНЫЙ ПАТТЕРН

- **Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома** (бляшки/подкожные узлы, н/конечности, $\beta F1+$, $TCR\gamma^-$, $CD3+$, $CD8+$, $TIA1+$, $perforin+$, $granzyme B+$)
- **Первичная кожная γ/δ Т-клеточная лимфома** [редкая нозологическая форма, γ/δ фенотип ($\beta F1-$, $TCR\gamma+$), $CD56+$, $CD8-$]
- **Первичная кожная анапластическая $CD30+$ крупноклеточная лимфома** (изолированное поражение ПЖК встречается редко, крупные анапластические или плеоморфные клетки, $CD30+$)
- **Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа** (изолированное поражение ПЖК встречается редко, назофарингеальная область, ангиодеструкция, НК/Т-клеточный фенотип, $CD56+$, $CD8-$, $EBER+$, $TCR-$)

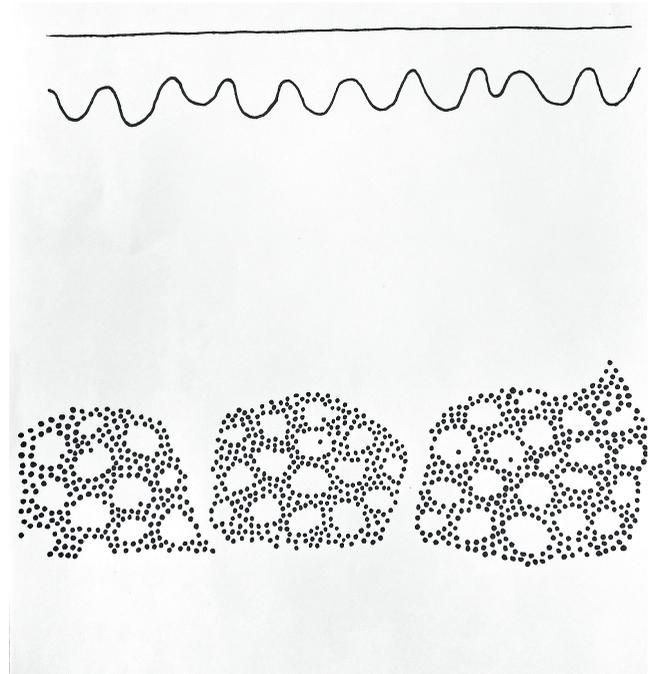


Рис. 1.8. Панникулитоподобный паттерн

Глава 2. Первичные Т/НК-клеточные лимфомы кожи

2.1. Грибовидный микоз

Определение

- ◆ Наиболее часто встречающаяся первичная Т-клеточная лимфома кожи, характеризующаяся медленным, постепенным прогрессированием пятен, бляшек и узлов и эпидермотропным (аднексотропным) инфильтратом из лимфоидных клеток преимущественно малых и средних размеров с круглыми или церебриформными ядрами и фенотипом эффекторных клеток памяти.

Клиника

- ◆ Взрослые (55–60 лет) с преобладанием пациентов мужского пола, реже — дети и подростки.
- ◆ В большинстве случаев (классический грибовидный микоз) заболевание протекает стадийно, включая 3 клинические фазы: пятнистую (эритематозную), бляшечную и опухолевую.

Таблица 2.1. Клинические симптомы, характерные для пятнистой стадии грибовидного микоза

Вариабельность формы, размеров и цвета пятен.
Феномен одновременного прогрессирования и регрессирования отдельных высыпаний.
Множественные высыпания, несколько зон вовлечения.
Характерная локализация высыпаний на участках кожи, не подвергающихся солнечному облучению.
Высыпания часто сопровождаются зудом.
В ряде случаев — пойкилодермия (пятнистая пигментация, телеангиэктазии, атрофия кожи)

- ◆ Для бляшечной стадии характерно образование бляшек различной величины и степени инфильтрированности (так называемые тонкие и толстые бляшки) со слегка шелушащейся или лихенифицированной поверхностью, которые могут прогрессиро-

- ◆ Начало заболевания проявляется пятнами разных размеров на участках кожи, закрытых от солнечного облучения, количество пятен варьирует от единичных до множественных; зуд может предшествовать и/или сопровождать высыпания; у небольшой части пациентов в области высыпаний или на визуально здоровой коже развивается алопеция (табл. 2.1).
- ◆ Нередко заболевание может начинаться с нехарактерных эритем, уртикарноподобных, псориазо- и параспориазоподобных, экземоподобных высыпаний, напоминая хроническую экзему, атопический дерматит, микоз гладкой кожи, токсикодермию и другие дерматозы; довольно часто — длительное течение, торпидное к терапии, со сменой вышеперечисленных диагнозов.
- ◆ Пятнистая стадия может длиться годами и десятилетиями с чередованием ремиссий и обострений, у 90% пациентов не происходит прогрессирования в поздние стадии и не развиваются внекожные поражения.

- ◆ Для бляшечной стадии характерно образование бляшек различной величины и степени инфильтрированности (так называемые тонкие и толстые бляшки) со слегка шелушащейся или лихенифицированной поверхностью, которые могут прогрессировать или разрешаться с гиперпигментацией или легкой атрофией; могут развиваться очаги алопеции (на бляшках и вне их).
- ◆ В опухолевой стадии на фоне пятен и бляшек образуются узлы, которые впоследствии эрозируются и изъязвляются; мо-

жет присоединиться поражение слизистых оболочек ротовой полости и гениталий.

- ◆ При внекожном распространении заболевания чаще всего поражаются периферические лимфатические узлы, легкие, селезенка и печень, реже — другие органы.
- ◆ Увеличение периферических лимфатических узлов обнаруживается у 20 и 50% па-

циентов с бляшечной и опухолевой стадией соответственно и может быть обусловлено не только опухолевым процессом, но и реактивной гиперплазией (так называемая дерматопатическая лимфаденопатия).

- ◆ Ассоциация с лимфоматоидным папулезом, кожной или нодальной анапластической Т-клеточной крупноклеточной лимфомой

Таблица 2.2. Стадирование грибовидного микоза/синдрома Сезари согласно рекомендациям ISCL¹-EORTC

Кожа

T₁ — ограниченные пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие <10% кожного покрова.

T_{1a} — только пятна.

T_{1b} — бляшки ± пятна.

T₂ — пятна, папулы и/или бляшки, покрывающие >10% кожного покрова.

T_{2a} — только пятна.

T_{2b} — бляшки ± пятна.

T₃ — один или более узлов (≥1 см в диаметре).

T₄ — сливающаяся эритема, покрывающая ≥80% поверхности тела.

Лимфатические узлы

N₀ — нет увеличения периферических лимфатических узлов, их биопсия не требуется.

N₁ — периферические лимфатические узлы (LN) увеличены; гистопатология Dutch grade 1 или Национального института рака (NCI) LN₀₋₂.

N_{1a} — клон-негативны; клон не определяется.

N_{1b} — клон-позитивны, клон определяется.

N₂ — периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 2 или NCI LN₃.

N_{2a} — клон-негативны.

N_{2b} — клон-позитивны.

N₃ — периферические лимфатические узлы увеличены; гистопатология Dutch grade 3-4 или NCI.

LN₄ — клон-позитивны или негативны.

N_x — периферические лимфатические узлы увеличены, нет гистологического подтверждения.

Внутренние органы

M₀ — нет вовлечения внутренних органов.

M₁ — вовлечение внутренних органов (с уточнением органа и морфологическим подтверждением).

Кровь

V₀ — отсутствие значительного вовлечения крови: атипичные (Сезари) клетки составляют ≤5% лимфоцитов периферической крови.

V_{0a} — клон-негативны.

V_{0b} — клон-позитивны.

V₁ — умеренное вовлечение крови: атипичные (Сезари) клетки составляют >5% лимфоцитов периферической крови.

V_{1a} — клон-негативны.

V_{1b} — клон-позитивны.

V₃ — значительное вовлечение крови: ≥1000/μL клеток Сезари с позитивным клоном

¹ ISCL (International Society of Cutaneous Lymphomas) — Международное общество по кожным лимфомам.

Стадии	T	N	M	B
Ранние				
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
IIA	1,2	1,2	0	0,1
Поздние				
IIIB	3	0–2	0	0,1
III	4	0–2	0	0,1
IIIA	4	0–2	0	0
IIIB	4	0–2	0	1
IVA ₁	1–4	0–2	0	2
IVA ₂	1–4	3	0	0–2
IVB	1–4	0–3	1	0–2

и лимфомой Ходжкина, которые могут предшествовать, возникать одновременно или после начала грибкового микоза.

- ◆ Стадирование пациентов с грибковым микозом проводится согласно рекомендациям Международного общества по кожным лимфомам (табл. 2.2).

Гистология

Ранние стадии

- ◆ Для ранних стадий типичен поверхностный инфильтрат из малых и средних лимфоидных клеток с варибельным эпидермотропизмом (от полного отсутствия до образования микроабсцессов Потрие) и небольшим количеством атипичных клеток с церебриформными ядрами.
- ◆ Архитектура расположения инфильтрата характеризуется несколькими «моделями»:
 - ◆ 1) периваскулярные инфильтраты вокруг сосудов поверхностной сети, эпидермотропизм может отсутствовать;
 - ◆ 2) фрагментарно-лихеноидный инфильтрат, при котором лимфоидные клетки «затеняют» дермоэпидермальное сочленение и проникают в базальный и вышележащие слои;
 - ◆ 3) полосовидный инфильтрат, располагающийся вдоль эпидермиса в сосочковой части дермы.

- ◆ Гистологическая картина на ранних стадиях может быть неспецифична; диагностическими критериями, используемыми для диагностики, являются:

- ◆ наличие лимфоидных клеток, располагающихся цепочкой в базальном слое эпидермиса (3 и более);
- ◆ интраэпидермальные скопления лимфоидных клеток (микроабсцессы Потрие);
- ◆ наличие интраэпидермальных лимфоцитов, окруженных светлым перинуклеарным ободком (*haloed lymphocytes*);
- ◆ повышенное количество интраэпидермальных лимфоцитов при отсутствии спонгиоза (диспропорциональный эпидермотропизм);
- ◆ размер эпидермальных лимфоцитов больше, чем дермальных;
- ◆ фиброз и/или отек сосочковой части дермы.
- ◆ На ранних стадиях у одного и того же пациента гистологическая картина разных биопсий может отличаться.

Бляшечная стадия

- ◆ Для бляшечной стадии характерен эпидермотропный полосовидный инфильтрат, состоящий преимущественно из малых и средних атипичных лимфоидных клеток с церебриформными ядрами, плотность и глубина инфильтрата более выражены, чем при пятнистой стадии.

Опухолевая стадия

- ◆ Для опухолевой стадии типичен плотный крупноочаговый или диффузный инфильтрат, который распространяется во все отделы дермы и иногда — в подкожную жировую клетчатку. Эпидермотропизм может полностью отсутствовать, сосочковая часть дермы нередко свободна от инфильтрата.
- ◆ Цитоморфологические характеристики лимфоидных клеток в опухолевой стадии могут меняться, они становятся более плеоморфными, появляются клетки более крупных размеров (так называемая крупноклеточная трансформация — см. ниже). Могут наблюдаться ангиоцентризм и ангиодеструкция.

Крупноклеточная трансформация

- ◆ Характерна для опухолевой стадии, но может развиваться и в бляшечной.
- ◆ Характеризуется появлением в инфильтрате крупных лимфоидных клеток (с диаметром ядра, более чем в 4 раза превышающим диаметр малого лимфоцита), составляющих не менее 25% от всего лимфоидного инфильтрата или образующих крупные скопления.
- ◆ Крупные клетки характеризуются различной морфологией (иммунобласты, крупные плеоморфные клетки или крупные анапластические клетки).

В редких случаях на разных стадиях заболевания могут встречаться необычные гистологические симптомы: псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса; выраженный спонгиоз; внутриэпидермальные и субкорнеальные спонгиозитические полости; выраженные экстравазаты эритроцитов; поражение дермоэпидермального сочленения (так называемый *interface dermatitis*) с некрозом кератиноцитов; склероз дермы; недержание пигмента с появлением меланофагов в верхней части дермы; интерстициальный инфильтрат; значительная

примесь В-лимфоцитов (плазматических клеток) с формированием фолликулярных центров; ангиоцентрический/ангиодеструктивный компонент.

Иммунофенотип

- ◆ В большинстве случаев опухолевые клетки имеют фенотип α/β Т-хелперов — $\beta F1+ CD3+ CD4+ CD5+/- CD7+/- CD8- CD45RO+$. Реже встречаются случаи с Т-цитотоксическим ($\beta F1+ CD3+ CD4- CD5+/- CD8+$) и γ/δ ($\beta F1- CD3+ CD4- CD5+/- CD8+$) фенотипом.
- ◆ Частичное или полное отсутствие экспрессии пан-Т-клеточных маркеров CD2, CD3, CD5, CD7 (аберрантный фенотип, редко — на ранних стадиях).
- ◆ Вариабельная экспрессия CD30 может обнаруживаться во всех стадиях, включая случаи с крупноклеточной трансформацией; в случае трансформации этот признак ассоциирован с неблагоприятным прогнозом.
- ◆ Экспрессия цитотоксических протеинов TIA1, гранзима В, перфорина и CD56 на ранних стадиях CD8+ или γ/δ грибовидного микоза и в ряде случаев — на поздних стадиях CD4+ грибовидного микоза.
- ◆ В исключительно редких случаях может наблюдаться aberrантная экспрессия CD20 опухолевыми Т-клетками, а также aberrантный CD4+/CD8+ или CD4-/CD8- фенотип.
- ◆ Единичные случаи могут демонстрировать фенотип Т-фолликулярных хелперов [CD4+, PD1(CD279)+, ICOS+, CXCL13+, bcl-6+, CD10+].

Молекулярно-генетические признаки

- ◆ Моноклональная реаранжировка гена Т-клеточного рецептора у большинства пациентов.