

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Олисова О.Ю., Амшинская Д.Р., Анпилогова Е.М.

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ КОЖИ

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) представляют собой клинически и морфологически гетерогенную группу злокачественных опухолей кожи, которые характеризуются клональной пролиферацией опухолевых Т-лимфоцитов, имеющих первичную тропность к коже. Т-КЛК составляют примерно 80% от всех первичных лимфом кожи; на долю лимфом кожи приходится 2% от всех дерматологических заболеваний. В последнее время зафиксирован значительный рост заболеваемости Т-КЛК во всём мире. В связи с этим необходимо осуществлять верификацию Т-КЛК на ранней стадии для улучшения прогноза заболевания. Диагноз наиболее часто встречаемой формы Т-КЛК, грибовидного микоза, устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, а также гистологического, иммунофенотипического и молекулярно-генетического исследований. Однако часто заболевание имитирует другие хронически протекающие дерматозы, что создаёт определённые трудности при постановке диагноза и обуславливает необходимость поиска более достоверных методов ранней диагностики Т-КЛК. В статье приведён обзор данных литературы по современным диагностическим маркерам Т-КЛК.

Ключевые слова: обзор литературы; Т-клеточная лимфома кожи; грибовидный микоз; псевдолимфома кожи; диагностика; STAT3; STAT4; FOXP3; микроРНК.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Амшинская Д.Р., Анпилогова Е.М. К вопросу о дифференциальной диагностике Т-клеточных лимфом кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(3–4): 68–72.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.11.2019

Принята к печати 27.11.2019

Olisova O.Yu., Amshinskaya D.R., Anpilogova E.M.

TO THE QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF T CELL SKIN LYMPHOMAS

Department of Skin and Venereal Diseases I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Cutaneous T cell lymphomas (CTCL) are a clinically and morphologically heterogeneous group of cutaneous malignant tumors, caused by monoclonal proliferation of lymphoid tissue cells in the skin. They are responsible for about 80% of all primary cutaneous lymphomas, while cutaneous lymphomas are responsible for 2% of all dermatological diseases. The incidence of CTCL is now increasing all over the world. For this reason, CTCL has to be diagnosed on the early stage to improve course of the disease. Mycosis fungoides, the most frequent CTCL variant, is usually diagnosed basing on clinical, histological, immunohistochemical and molecular findings. However, it can imitate other chronic dermatoses, which makes it difficult to diagnose. The article presents a review of the current literature data on new diagnostic markers of cutaneous T-cell lymphomas.

Key words: literature review; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides; cutaneous pseudolymphoma; diagnosis; STAT3; STAT4; FOXP3; microRNA.

For citation: Olisova O.Yu., Amshinskaya D.R., Anpilogova E.M. To the question of differential diagnosis of T cell skin lymphomas. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2019; 22(3–4): 68–72. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 17 Nov 2019

Accepted 27 Nov 2019

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc., professor, head of the Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: olisovaolga@mail.ru

Information about authors: Olisova O.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;

Amshinskaya J.R., <https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>; Anpilogova E.M., <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

Т-клеточные лимфомы кожи (Т-КЛК) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, которые характеризуются клональной пролиферацией опухолевых Т-лимфоцитов, имеющих первичную тропность к коже [1].

Заболеваемость Т-КЛК в год составляет примерно 0,5 на 100 тыс. населения, средний возраст больных варьирует от 55 до 60 лет с преобладанием мужчин от 2 : 1 до 1,6 : 1,8. Заболеваемость Т-КЛК резко увеличилась в период с 1973 по 2002 г. и составила 3,4% от всех неходжкинских лимфом. Грибовидный микоз – наиболее распространённая форма Т-КЛК, на его долю приходится 44% [2, 3]. Чаще всего заболевание прогрессирует медленно и хорошо поддаётся лечению, однако всё чаще встречаются формы с агрессивным течением и плохим прогнозом при несвоевременной диагностике [4].

Диагноз грибовидного микоза устанавливают на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов (выявление антигенов CD2, CD3, CD5 и CD7), взятых из очага поражённой кожи, а также определения перестройки гена Т-клеточного рецептора. Однако на ранних стадиях клиническая картина и результаты гистологического исследования могут имитировать симптомы псориаза, параспориоза, экземы, атопического дерматита и многих других хронических дерматозов [5].

При иммуногистохимическом исследовании реактивные дерматозы могут так же, как и грибовидный микоз, демонстрировать преобладание CD4-положительных Т-клеточных антигенов и снижение экспрессии Т-клеточного антигена CD7. Наиболее достоверным диагностическим методом является ПЦР-исследование для идентификации реаранжировки гена γ -цепи Т-клеточного рецептора (ТКР), но он не может быть универсальным из-за невысокой специфичности в начальных стадиях грибовидного микоза, а также наличия «клональных дерматозов». Моноклональность инфильтрата обнаруживают в 90% случаев на бляшечной и опухолевой стадиях грибовидного микоза и лишь в 50–60% – на пятнистой стадии. Перестройки гена ТКР могут быть обнаружены у клинически здоровых пожилых людей и у больных доброкачественными дерматозами (экзема, псориаз) [6, 7].

Данные литературы свидетельствуют о том, что, несмотря на комплексный подход в диагностике грибовидного микоза, время от появления симптомов до установления диагноза составляет в среднем 3–4 года и может превышать четыре десятилетия, что влияет на дальнейший прогноз течения заболевания [8].

Наибольшую сложность представляет дифференциальная диагностика истинных лимфом с псевдолимфомами кожи – дерматозами, обусловленными

гиперплазией лимфоидной ткани, гистологически и/или клинически напоминающими злокачественную лимфому, но имеющими доброкачественное течение. В последнее десятилетие активно обсуждается концепция возможности малигнизации псевдолимфомы кожи, однако ряд дерматологов склоняются к версии первоначальной ошибки в диагностике [9, 10].

Несмотря на то, что ПЦР для определения реаранжировки гена ТКР помогает установить моноклональность лимфомы кожи, в литературе задокументированы данные о том, что псевдолимфомы кожи могут быть как поликлональными, так и моноклональными, что существенно затрудняет диагностику [11].

Молекулярно-генетические исследования, проведённые в последние годы, убедительно доказывают роль генетических факторов в инициации злокачественного процесса и развития опухоли.

Активность сигнального пути JAK-3/STAT препятствует развитию Т-КЛК через стимуляцию синтеза IL-5, IL-10, IL-12, IL-17A и IL-17F, регулирование факторов ангиогенеза [12]. Имеются сведения о дисрегуляции сигнального пути и интерлейкиннезависимой пролиферации злокачественных Т-клеток при грибовидном микозе [13], т. е. в опухолевых клетках наблюдается aberrантная активация белков JAK и сигнальных систем STAT.

Установлено, что на ранних стадиях грибовидного микоза отмечается повышенная экспрессия маркера сигнальной системы STAT5, в то время как при прогрессировании заболевания экспрессируется STAT3. Оказывая негативное влияние на экспрессию цитокинов Th1-типа и предотвращая апоптоз, STAT3 опосредует пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток [14].

По данным R. Nishikomori [15], экспрессия STAT4 играет ключевую роль в процессе дифференцировки Th1 вследствие цитокиновой стимуляции (IL-12), а также в последующем переходе от Th1- к Th2-фенотипу грибовидного микоза.

В работе отечественных исследователей [16] было продемонстрировано, что уровень экспрессии гена *STAT4* показал повышение экспрессии мРНК-транскриптов у больных грибовидным микозом в 9 раз по сравнению с больными бляшечным параспориозом и в 553 раза – со здоровыми лицами. При этом отмечалось статистически значимое преобладание уровня экспрессии *STAT4* у больных пятнистой и бляшечной стадиями. Кроме того, в ходе данного исследования было установлено, что уровень экспрессии гена *FOXP3* в 82 раза выше при грибовидном микозе, чем у здоровых лиц.

При формировании Т-КЛК, как и при других злокачественных новообразованиях, наблюдаются нарушения регуляции экспрессии микроРНК.

МикроРНК – это класс коротких нуклеотидных последовательностей (21–27 нуклеотидов) РНК,

не принимающих участия в синтезе белка, но участвующих в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Первые микроРНК были открыты R. Lee и соавт. в 1993 г. [17]. Авторы обнаружили, что количество белка LIN-14, задействованного в развитии нематоды *Caenorhabditis elegans*, регулировалось коротким РНК-продуктом гена *lin-4*.

Считается, что около 75% ДНК в геноме человека транскрибируются, т. е. служат матрицей для синтеза РНК. Однако лишь 3% ДНК кодируют РНК, с которой в дальнейшем будут синтезированы какие-либо белки, т. е. большая часть РНК в клетке является некодирующей. Функции некодирующих РНК долгое время оставались неизвестными, и лишь в 2001 г. стало ясно их возможное значение. В журнале "Science" были опубликованы результаты трёх исследовательских групп, обнаруживших более сотни новых РНК, подобных *lin-4* и *let-7*, и было предложено называть их микроРНК [18].

К настоящему времени описано более 2500 различных микроРНК [19]. Предполагается, что под их контролем находится около 60% всех протеин-кодирующих генов. Искажение работы системы микроРНК-зависимого посттранскрипционного контроля генов, определяющих активность пролиферации и апоптотическую готовность, метаболический статус, взаимодействие с межклеточным матриксом и адгезивные характеристики, происходит в процессе злокачественной трансформации и усугубляется в ходе прогрессии опухоли [20]. Таким образом, микроРНК могут функционировать как онкогены (*onco-miRNA*), когда они сверхэкспрессируются, или как гены-супрессоры опухоли (микроРНК-супрессор опухоли) [8, 21].

Было идентифицировано несколько микроРНК, специфичных для доброкачественных и злокачественных заболеваний кожи. Экспрессия специфичной для кожи *miR-203*, а также онкогенных микроРНК, таких как *miR-155* и *miR-21*, deregулируется при псориазе, atopическом дерматите, меланоме и Т-КЛК (CTCL) [22].

По данным литературы [23–26], выделяют ряд микроРНК, уровень экспрессии которых при Т-КЛК может оказаться диагностически значимым признаком при дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными дерматозами.

При исследовании кожи больных Т-КЛК с помощью ДНК-микрочипов были выявлены различные подтипы микроРНК, оценка уровня экспрессии которых позволяет с 90%-ной точностью дифференцировать Т-КЛК от хронических доброкачественных заболеваний. Показано, что увеличение уровня экспрессии *miR-326*, *-663*, *-711* и снижение уровня экспрессии *miR-203*, *-205* свидетельствует о лимфопротеративном процессе [27].

Самой изученной микроРНК является *miR-155*. В очагах поражения при Т-КЛК была зафиксирована повышенная экспрессия *miR-155*. Предполагается, что *miR-155*, обладая проонкогенными свойствами, стимулирующими процесс пролиферации опухолевых клеток, служит «мостом» между доброкачественными воспалительными и онкопротеративными процессами. Известно, что экспрессия микроРНК-155 регулируется путем активации сигнального пути *STAT5* [14, 28].

Однако ни одна микроРНК не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью, чтобы служить одиночным биомаркером. Исследователи всё чаще обращаются к наборам из трёх-пяти микроРНК, называемых классификаторами микроРНК, в качестве новых диагностических или прогностических инструментов для проведения дифференциальной диагностики [8].

N. Dusilkova и соавт. [29] в 2017 г. первыми провели исследование *miR-155*, *miR-203* и *miR-205* в плазме крови больного грибовидным микозом. Исследователи отмечают, что у данных пациентов микроРНК в плазме крови стабильны и устойчивы к деградации РНК. Что делает данный метод исследования удобным как для врача, так и для пациента, позволяя анализировать ответ на терапию, исходя из анализа плазмы крови.

Нередко для установления диагноза Т-КЛК требуется неоднократное проведение биопсий кожи с последующим гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованием, но даже в этих случаях не всегда удается поставить верный диагноз и спрогнозировать течение заболевания. Применяя все вышеперечисленные методы диагностики, ни один из них нельзя оценивать изолированно от других. Вместе с тем более современные методы диагностики Т-КЛК позволят устанавливать верный диагноз на ранних сроках и отслеживать динамику заболевания [30].

Таким образом, поиск и изучение новых маркеров для проведения ранней диагностики Т-КЛК является актуальной проблемой.

ЛИТЕРАТУРА

- Олисова О.Ю., Сыдилов А.А., Чупров И.Н., Горенкова Л.Г., Черныш С.А., Доронин В.А. и др. Эритродермическая форма грибовидного микоза: алгоритм диагностики и лечения. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2018; 11(4): 295–302. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-295-302.
- Peterson E., Weed J., Lo Sicco K., Latkowski J.A. Cutaneous T-cell lymphoma a difficult diagnosis demystified. *Dermatol. Clin.* 2019; 37(4): 455–69. doi:10.1016/j.det.2019.05.007.
- Foss F.M., Girardi M. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2017; 31(2): 297–315. doi:10.1016/j.hoc.2016.11.008.
- Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Lab. Med.* 2017; 37(3): 527–46. doi: 10.1016/j.cll.2017.06.006.

5. Ralfkiaer U., Lindahl L.M., Litman T., Gjerdrum L.M., Ahler C.B., Gniadecki R., et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res.* 2014; 34(12): 7207–17.
6. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2019. doi: 10.1002/ajh.25577.
7. Shen X., Wang B., Li K., Wang L., Zhao X., Xue F., et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(9): 2024–32. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
8. Martinez-Escala M.E., Choi J. Are microRNAs key to developing biomarkers for cutaneous T-cell lymphoma? *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(9): 1906–8. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.012.
9. Kulow B.F., Cualing H., Steele P., VanHorn J., Breneman J.C., Mutasim D.F., Breneman D.L. Progression of cutaneous B-cell pseudolymphoma to cutaneous B-cell lymphoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2002; 6(6): 519–28.
10. Riyaz N., Sasidharanpillai S., Aravindan K.P., Nobin B.K., Raghavan N.T., Nikhila P.K. Phenytoin induced cutaneous B cell pseudolymphoma. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60(5): 522. doi: 10.4103/0019-5154.164437.
11. Miguel D., Peckruhn M., Elsnar P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98(3): 310–7. doi: 10.2340/00015555-2841.
12. Bastidas Torres A.N., Cats D., Mei H., Szuhai K., Willemze R., Vermeer M., Tensen C.P. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNP and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57(12): 653–64. doi: 10.1002/gcc.22679.
13. Sibbensen N.A., Kopp K.L., Litvinov I.V., Jonson L., Willerslev-Olsen A., Fredholm S., et al. Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2015; 6(24): 20555–69.
14. Воронцова А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. Современные представления о патогенезе грибовидного микоза. *Онкогематология.* 2018; 13(3): 39–46. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-39-46.
15. Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y., Morinobu A., O'Shea J., Strober W. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12Rβ2 chain expression and signaling. *J. Immunol.* 2002; 169(8): 4388–98.
16. Олисова О.Ю., Грекова Е.В., Варшавский В.А., Горенкова Л.Г., Алексеева Е.А., Залетаев Д.В. и др. Современные возможности дифференциальной диагностики бляшечного параспориоза и ранних стадий грибовидного микоза. *Архив патологии.* 2019; 81(1): 9–17. doi: 10.17116/ptol2019810119.
17. Низяева Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ломова Н.А., Наговицына М.Н., Прозоровская К.Н. и др. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН.* 2015; 70(4): 484–92. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1416.
18. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. *Клиническая онкогематология.* 2015; 8(1): 1–12.
19. Szelenberger R., Kasprzak M., Saluk-Bijak J., Zielinska M., Bijak M. Plasma microRNA as a novel diagnostic. *Clin. Chim. Acta.* 2019; 499: 98–107. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.005.
20. Малек А.В., Берштейн Л.М. МикроРНК: половые гормоны, гормональный канцерогенез, гормоночувствительность опухолевой ткани. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 2(1): 004–012. doi:10.17650/2313-805X.2015.2.1.004-012.
21. Marosvari D., Teglas V., Csala I., Marschalko M., Bodor C., Timar B., et al. Altered microRNA expression in folliculotropic and transformed mycosis fungoides. *Pathol. Oncol. Res.* 2015; 21(3): 821–5. doi: 10.1007/s12253-015-9897-8.
22. Persson J.L. miRNA in mycosis fungoides and skin inflammation. *APMIS.* 2013; 121(11): 1017–9. doi: 10.1111/apm.12186.
23. Rittig A.H., Lindahl L.M., Johansen C., Celis P., Odum N., Iversen L., Litman T. The microRNA expression profile differs between erythrodermic mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 2019. doi: 10.2340/00015555-3306.
24. Kohnken R., Mishra A. MicroRNAs in cutaneous T-cell lymphoma: the future of therapy. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(3): 528–34. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.035.
25. Malpeli G., Barbi S., Greco C., Zupo S., Bertolaso A., Scupoli M., et al. MicroRNA signatures and Foxp3+ cell count correlate with relapse occurrence in follicular lymphoma. *Oncotarget.* 2018; 9(28): 19961–79. doi: 10.18632/oncotarget.24987.
26. Yasui K., Izumida M., Nakagawa T., Kubo Y., Hayashi H., Ito T., et al. MicroRNA-3662 expression correlates with antiviral drug resistance in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 501(4): 833–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.159.
27. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунологические и молекулярногенетические механизмы развития грибовидного микоза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; (4): 42–50. doi:10.25208/0042-4609-2015-0-4-42-50.
28. Jiang X., Cheng Y., Hu C., Zhang A., Ren Y., Xu X. MicroRNA-221 sensitizes chronic myeloid leukemia cells to imatinib by targeting STAT5. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(7): 1709–20. doi: 10.1080/10428194.2018.1543875.
29. Dusilkova N., Basova P., Polivka J., Kodet O., Kulvait V., Pesta M., et al. Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are biomarkers for monitoring of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): pii E2136. doi: 10.3390/ijms18102136.
30. Tian Z., Shiyu Z., Tao W., Li L., Yuehua L., Hongzhong J. Lymphoma or pseudolymphoma: a report of six cases and review of the literature. *Dermatol. Ther.* 2019; 32(4): e12807. doi: 10.1111/dth.12807.

REFERENCES

1. Olishova O.Yu., Sydikov A.A., Chuprov I.N., Gorenkova L.G., Chernysh S.A., Doronin V.A., Grekova E.V. Erythrodermic mycosis fungoides: the algorithm of diagnosis and treatment. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika).* 2018; 11(4): 295–302. (in Russian)
2. Peterson E., Weed J., Lo Sicco K., Latkowski J.A. Cutaneous T cell lymphoma a difficult diagnosis demystified. *Dermatol. Clin.* 2019; 37(4): 455–69. doi:10.1016/j.det.2019.05.007.
3. Foss F.M., Girardi M. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2017; 31(2): 297–315. doi:10.1016/j.hoc.2016.11.008.
4. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. *Clin. Lab. Med.* 2017; 37(3): 527–46. doi: 10.1016/j.cll.2017.06.006.
5. Ralfkiaer U., Lindahl L.M., Litman T., Gjerdrum L.M., Ahler C.B., Gniadecki R., et al. MicroRNA expression in early mycosis fungoides is distinctly different from atopic dermatitis and advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Anticancer Res.* 2014; 34(12): 7207–17.
6. Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2019. doi: 10.1002/ajh.25577.
7. Shen X., Wang B., Li K., Wang L., Zhao X., Xue F., et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(9): 2024–32. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
8. Martinez-Escala M.E., Choi J. Are microRNAs key to developing biomarkers for cutaneous T-cell lymphoma? *J. Invest. Dermatol.* 2018; 138(9): 1906–8. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.012.

9. Kulow B.F., Cualing H., Steele P., VanHorn J., Breneman J.C., Mutasim D.F., Breneman D.L. Progression of cutaneous B-cell pseudolymphoma to cutaneous B-cell lymphoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2002; 6(6): 519–28.
10. Riyaz N., Sasidharanpillai S., Aravindan K.P., Nobin B.K., Raghavan N.T., Nikhila P.K. Phenytoin induced cutaneous B cell pseudolymphoma. *Indian J. Dermatol.* 2015; 60(5): 522. doi: 10.4103/0019-5154.164437.
11. Miguel D., Peckruhn M., Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systematic review. *Acta Derm. Venereol.* 2018; 98(3): 310–7. doi: 10.2340/00015555-2841.
12. Bastidas Torres A.N., Cats D., Mei H., Szuhai K., Willemze R., Vermeer M., Tensen C.P. Genomic analysis reveals recurrent deletion of JAK-STAT signaling inhibitors HNRNP and SOCS1 in mycosis fungoides. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57(12): 653–64. doi: 10.1002/gcc.22679.
13. Sibbensen N.A., Kopp K.L., Litvinov I.V., Jonson L., Willerslev-Olsen A., Fredholm S., et al. Jak3, STAT3, and STAT5 inhibit expression of miR-22, a novel tumor suppressor microRNA, in cutaneous T-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2015; 6(24): 20555–69.
14. Vorontsova A.A., Karamova A.E., Znamenskaya L.F. Modern concepts of the mycosis fungoides pathogenesis. *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiya).* 2018; 13(3): 39–46. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-39-46. (in Russian)
15. Nishikomori R., Usui T., Wu C.Y., Morinobu A., O'Shea J., Strober W. Activated STAT4 has an essential role in Th1 differentiation and proliferation that is independent of its role in the maintenance of IL-12R β 2 chain expression and signaling. *J. Immunol.* 2002; 169(8): 4388–98.
16. Olisova O.Yu., Grekova E.V., Varshavsky V.A., Gorenkova L.G., Alekseeva E.A., Zaletaev D.V., Sydikov A.A. Current possibilities of the differential diagnosis of plaque parapsoriasis and the early stages of mycosis fungoides. *Archive of Pathology. Russian Journal (Arhiv Patologii).* 2019; 81(1): 9–17. doi: 10.17116/patol2019810119. (in Russian)
17. Nizyaeva N.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Lomova N.A., Nagovitsyna M.N., Prozorovskaya K.N., Shchyogolev A.I. MicroRNAs as an important precursors of diagnostic obstetric pathology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. Russian Journal (Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk).* 2015; 70(4): 484–92. doi: 10.15690/vramn.v70.i4.1416. (in Russian)
18. Aushev V.N. MicroRNA: small molecules of great significance. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika).* 2015; 8(1): 1–12. (in Russian)
19. Szelenberger R., Kacprzak M., Saluk-Bijak J., Zielinska M., Bijak M. Plasma microRNA as a novel diagnostic. *Clin. Chim. Acta.* 2019; 499: 98–107. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.005.
20. Malek A.V., Bershtein L.M. MicroRNA: sex steroids, hormonal carcinogenesis, hormonal sensitivity of tumor tissue. *Advances in Molecular Oncology. Russian Journal (Uspekhi molekulyarnoi onkologii).* 2015; 2(1): 004–012. doi:10.17650/2313-805X.2015.2.1.004-012 (in Russian)
21. Marosvari D., Teglas V., Csala I., Marschalko M., Bodor C., Timar B., et al. Altered microRNA expression in folliculotropic and transformed mycosis fungoides. *Pathol. Oncol. Res.* 2015; 21(3): 821–5. doi: 10.1007/s12253-015-9897-8.
22. Persson J.L. miRNA in mycosis fungoides and skin inflammation. *APMIS.* 2013; 121(11): 1017–9. doi: 10.1111/apm.12186.
23. Rittig A.H., Lindahl L.M., Johansen C., Celis P., Odum N., Iversen L., Litman T. The microRNA expression profile differs between erythrodermic mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 2019. doi: 10.2340/00015555-3306.
24. Kohnken R., Mishra A. MicroRNAs in cutaneous T-cell lymphoma: the future of therapy. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139(3): 528–34. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.035.
25. Malpeli G., Barbi S., Greco C., Zupo S., Bertolaso A., Scupoli M., et al. MicroRNA signatures and Foxp3+ cell count correlate with relapse occurrence in follicular lymphoma. *Oncotarget.* 2018; 9(28): 19961–79. doi: 10.18632/oncotarget.24987.
26. Yasui K., Izumida M., Nakagawa T., Kubo Y., Hayashi H., Ito T., et al. MicroRNA-3662 expression correlates with antiviral drug resistance in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 501(4): 833–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.159.
27. Zhukov A.S., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii).* 2015; (4): 42–50. doi:10.25208/0042-4609-2015-0-4-42-50. (in Russian)
28. Jiang X., Cheng Y., Hu C., Zhang A., Ren Y., Xu X. MicroRNA-221 sensitizes chronic myeloid leukemia cells to imatinib by targeting STAT5. *Leuk. Lymphoma.* 2019; 60(7): 1709–20. doi: 10.1080/10428194.2018.1543875.
29. Dusilkova N., Basova P., Polivka J., Kodet O., Kulvait V., Pesta M., et al. Plasma miR-155, miR-203, and miR-205 are biomarkers for monitoring of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): pii E2136. doi: 10.3390/ijms18102136.
30. Tian Z., Shiyu Z., Tao W., Li L., Yuehua L., Hongzhong J. Lymphoma or pseudolymphoma: a report of six cases and review of the literature. *Dermatol. Ther.* 2019; 32(4): e12807. doi: 10.1111/dth.12807.