

Частота встречаемости опухоли-ассоциированной локализованной склеродермии

П. О. Казакова

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия, «Столичная диагностика 50», Тучково, Россия, daphna94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-3178>

Резюме

Введение. Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия встречается среди пациентов с локализованной склеродермией. Предполагается, что развитию данного состояния может способствовать как воспалительный процесс при склеродермии, так и онкологический процесс в организме, однако чаще описываются случаи локализованной склеродермии на фоне лучевой терапии. Кроме того, сообщается о дебюте болезни на фоне использования ингибиторов контрольных точек иммунитета.

Цель работы. Изучение распространенности локализованной склеродермии, ассоциированной с онкологией, что позволит выявлять и прогнозировать развитие заболевания на ранней стадии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 94 случаев (99% женщин и 1% мужчин), поступивших за 3 месяца с локализованной склеродермией. Диагноз подтвержден гистологическим методом. Системная склеродермия исключена ревматологом. Возраст больных – от 52 до 76 лет (в среднем 66 лет). Данные проанализированы с целью выявления опухолевых ассоциаций.

Результаты. В 8,5% случаев локализованной склеродермии встречается опухоль-ассоциированная форма. У обследованных чаще всего (50%) встречался рак молочных желез. В 25% случаев локализованная склеродермия возникла после применения лучевой терапии. В 12,5% случаев начало локализованной склеродермии совпадало с приемом противоопухолевых препаратов. Время между клиническим дебютом локализованной склеродермии и онкологического заболевания составляло от 1 месяца до 5 лет (в среднем 2,1 года).

Заключение. Наличие онкологической ассоциации даже у небольшого числа пациентов указывает на потенциальные риски для здоровья. Дальнейшие исследования необходимы для лучшего понимания связи локализованной склеродермии с онкологическими заболеваниями, определения частоты опухолевых ассоциаций и их клинического значения.

Ключевые слова: локализованная склеродермия, морфеа, частота встречаемости, онкология

Для цитирования: Казакова П. О. Частота встречаемости опухоли-ассоциированной локализованной склеродермии. Лечащий Врач. 2025; 5 (28): 32-35. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.5.005>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Frequency of occurrence of tumor-associated localized scleroderma

Polina O. Kazakova

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Stolichnaya diagnostika 50, Tuchkovo, Russia, daphna94@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8349-3178>

Abstract

Background. Tumor-associated localized scleroderma is observed among patients with localized scleroderma. It is assumed that the development of this condition may be facilitated by both the inflammatory processes in scleroderma and oncological processes in the body. However, cases of localized scleroderma developing following radiation therapy are more frequently reported. Additionally, the onset of the disease has been noted in patients receiving immune checkpoint inhibitors.

Objective. To study the prevalence of localized scleroderma associated with oncology, which will allow detecting and predicting the disease at an early stage.

Materials and methods. A retrospective study of 94 cases (99% women and 1% men) admitted within 3 months of diagnosis of localized scleroderma was conducted. The diagnosis was confirmed histologically. The systemic nature of the disease is excluded by a dermatologist.

Results. It was found that 8.5% of cases of localized scleroderma were tumor-associated. Among those examined, breast cancer was the most common (50%). In 25% of cases, localized scleroderma developed following radiation therapy. In 12.5% of cases, the onset of localized scleroderma coincided with the intake of anticancer drugs. The time interval between the clinical onset of localized scleroderma and cancer ranged from 1 month to 5 years, with an average of 2.1 years.

Conclusion. The presence of an oncological association in even a small number of patients indicates potential health risks. Further research is needed to better understand the association between localized scleroderma and oncological diseases, to determine the frequency of tumor associations and their clinical significance.

Keywords: localized scleroderma, morphea, incidence, oncology

For citation: Kazakova P. O. Frequency of occurrence of tumor-associated localized scleroderma. *Lechaschi Vrach.* 2025; 5 (28): 32-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.5.005>

Conflict of interests. Not declared.

В среднем из каждых 100 тысяч человек примерно у двоих развивается локализованная склеродермия [1]. По состоянию на 2009 год в России было зарегистрировано около 16 140 случаев этого заболевания [2], что соответствует распространенности примерно 2 человека на тысячу жителей. Локализованная склеродермия является относительно редким заболеванием, а ее опухоль-ассоциированная форма встречается еще реже [3-5]. Точная распространенность опухоль-ассоциированной формы локализованной склеродермии на данный момент неизвестна.

Неоднократно изучалась связь системной склеродермии со злокачественными новообразованиями (ЗНО) с выявлением повышенного риска их развития, в частности рака легких [6]. Авторы одного из таких исследований, проведенного в 2003 году в Южной Австралии, также изучали пациентов с локализованной склеродермией, у которых был выявлен повышенный риск развития ЗНО [7].

Опухоль-ассоциированная форма локализованной склеродермии является редким вариантом заболевания, связанным с наличием злокачественных новообразований в организме. Существуют разные патогенетические гипотезы развития болезни.

Согласно одним, первопричиной может быть длительно существующий воспалительный процесс при склеродермии, приводящий к фиброзированию, изъязвлению и возникновению новообразований. Так, установлен риск развития плоскоклеточного рака кожи на фоне локализованной склеродермии, при этом отмечается, что нижние конечности чаще подвергаются поражению, а интервал между дебютом морфеа и онкологии может достигать двадцати лет [8]. Не менее важно влияние онкологического процесса на организм в целом, при этом кожные проявления могут быть связаны с воздействием циркулирующих нейроэндокринных медиаторов, продуцируемых ЗНО [9].

Чаще всего описываются случаи возникновения локализованной склеродермии на фоне лечения ЗНО при помощи лучевой терапии (ЛТ) [5] или при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) [10]. Частота возникновения постлучевой локализованной склеродермии составляет 1:500, при этом высыпания появляются в среднем через год после ЛТ. Авторы также указывают на наличие аутоиммунных заболеваний во многих случаях постлучевой локализованной склеродермии [5].

R. Partl с соавт. опубликовал результаты ретроспективного анализа данных пациентов, прошедших ЛТ по поводу рака молочных желез (РМЖ). Постлучевая локализованная склеродермия встречалась у таких пациенток чаще (1 случай на 378 женщин) и дебютировала через несколько лет после лечения [11]. Противоположная ситуация связана с частотой возникновения локализованной склеродермии при приеме ИКТИ. Дерматологические реакции являются распространенным побочным эффектом данной терапии. Однако

о случаях развития локальной склеродермии сообщается относительно редко [10].

Задokumentированные случаи локализованной склеродермии, сопряженной с различными ЗНО, побуждают к изучению конкретных видов ЗНО и их возможной роли в патогенезе данного кожного заболевания. Среди ЗНО, ассоциированных с локализованной склеродермией, описаны холангиокарцинома, аденокарцинома предстательной железы, рак эндометрия [12], а также аденома надпочечников. Не стоит забывать об уже отмеченных выше раке молочных желез, легких и плоскоклеточном раке кожи [5, 7, 8]. В большинстве случаев агрессивное начало, нетипичное распространение локализованной склеродермии или плохой ответ на проводимую терапию служили настораживающими признаками, указывающими на потенциальную связь со ЗНО [13].

Плохая изученность распространенности заболевания может быть связана как с редкостью самой локализованной склеродермии, так и с недостаточной диагностикой онкологических заболеваний, в особенности на ранних стадиях. Однако изучение распространенности может помочь определить частоту появления опухолевой ассоциации в различных подтипах склеродермии, а также выявить сходство и различие клинических проявлений и связь с отдельными видами онкологических заболеваний. Анализ распространенности может помочь в разработке более целенаправленных диагностических и лечебных подходов, что в свою очередь улучшит раннюю диагностику и прогнозирование исходов как склеродермии, так и ассоциированных с ней онкологических заболеваний.

Исследование также может выявить потенциальные маркеры, которые помогут в прогнозировании риска развития опухоли у пациентов с различными формами локализованной склеродермии. Эти данные будут полезны для клинической практики, так как они могут способствовать более индивидуализированному подходу к ведению таких пациентов, улучшению качества и продолжительности их жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование 94 случаев локализованной склеродермии. У всех пациентов, включенных в исследование, диагноз был подтвержден гистологическим методом, а кроме того, ревматолог исключил наличие системной склеродермии. Среди пациентов преобладали женщины – 93 (99%), мужчина был только один – 1 (1%). Возраст больных составил 52-76 лет (в среднем 66 лет).

Для исключения повторных случаев в анализ историй болезни был включен период в 3 месяца, обусловленный необходимостью проведения повторных курсов лечения локализованной склеродермии [14]. Данный интервал позволил обеспечить достаточное время для выявления и документирования всех новых случаев, возникших после предыдущего курса лечения, повысить точность и достоверность полученных данных.

Была проведена тщательная оценка историй болезней с целью выявления потенциальных опухолевых ассоциаций у пациентов с локализованной склеродермией. Особое внимание уделялось случаям, в которых наличие ЗНО было подтверждено гистологическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа данных оказалось, что опухоль-ассоциированная форма встречается в 8,5% случаев локализованной склеродермии (табл.). Все опухоли были идентифицированы в клиническом течении болезни. У обследованных (рис.) чаще всего (50%) встречался РМЖ. Характерно, что дебют склеродермии происходил на пораженной онкологическим заболеванием области. В 25% случаев локализованная склеродермия возникала после применения ЛТ, а в 12,5% начало локализованной склеродермии совпало с приемом противоопухолевых препаратов. Промежуток между клиническим дебютом локализованной склеродермии и онкологического заболевания составлял от 1 месяца до 5 лет (в среднем 2,1 года).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя доля пациентов с опухоль-ассоциированной формой локализованной склеродермии относительно невелика, полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения и расширения исследований в данной области. Наличие опухолевых ассоциаций даже в небольшой доле случаев говорит о потенциально значимых рисках для здоровья пациентов с локализованной склеродермией. Более глубокое изучение связи между ней и онкологическими заболеваниями необходимо для достижения следующих целей:

1. Более точное понимание частоты встречаемости локализованной склеродермии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями. Крупномасштабные исследования с большим периодом времени помогут уточнить частоту опухолевых ассоциаций с морфеа.

2. Идентификация факторов риска развития опухоль-ассоциированной локализованной склеродермии, таких как определенные типы или стадии опухолей, проводимое лечение, генетическая предрасположенность.

3. Определение патогенетических механизмов, что в будущем может привести к разработке новых терапевтических стратегий.

4. Улучшение ранней диагностики. Разработка диагностических тестов или маркеров позволит врачам проводить раннюю диагностику и необходимое вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительные исследования, направленные на изучение связи между локализованной склеродермией и онкологическими заболеваниями, определение потенциальных маркеров, разработку диагностических тестов, могут принести значительную пользу пациентам, улучшив диагностику, прогноз и оптимизировав подходы к лечению. **ЛВ**

Литература/References

- Peterson L. S., Nelson A. M., Su W. P., et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997; 24 (1): 73-80.
- Кубанова А. А., Лесная И. Н., Кубанов А. А. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 5: 4-21. Kubanova A. A., Lesnaya I. N., Kubanov A. A., Melekhina L. YE., Kaspirovich M. A. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of std and dermatosis morbidity in the territory of the russian federation. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2010; 5: 4-21. (In Russ.)
- Дворников А. С., Скрипкина П. А., Дворников С. К., Раक्षा А. П., Минкина О. В. Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия в сочетании с приобретенным витилиго: клиническое наблюдение. *Архив внутренней медицины.* 2017; 7 (1): 60-65. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65>. Dvornikov A. S., Skripkina P. A., Dvornikov S. K., Raksha A. P., Minkina O. V. Tumor-associated localized scleroderma in conjunction with acquired disseminated form of vitiligo: a clinical case. *Arkhiv vnutrennei meditsiny.* 2017; 7 (1): 60-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65>.
- Шостак Н. А., Клименко А. А., Демидова Н. А., Андрияшкина Д. Ю. Склеродермия как паранеопластический синдром и опухоли, ассоциированные со склеродермией. *Клиницист.* 2020; 14 (1-2): 55-61. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61>. Shostak N. A., Klimenko A. A., Demidova N. A., Andriyashkina D. Yu. Scleroderma as a paraneoplastic syndrome and tumors associated with scleroderma. *Klinitsist.* 2020; 14 (1-2):55-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61>.
- Zahn C. A., Feldmeyer L., Blum R., Mainetti C. Post-Irradiation Morphea of the Breast in a Patient with Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: Case Report and a Literature Review. *Case Rep Dermatol.* 2022; 14 (2): 144-150. DOI: 10.1159/000524514. PMID: 35813833; PMCID: PMC9209955.
- Rosenthal A. K., McLaughlin J. K., Linet M. S., Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Annals of the rheumatic diseases,* 1993; 52 (7): 531-533. <https://doi.org/10.1136/ard.52.7.53>.
- Hill C. L., Nguyen A. M., Roder D., Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.*

Таблица. Число пациентов за исследуемый период [таблица составлена автором] / Number of patients during the study period [table compiled by the author]

Месяц наблюдения	Пациенты с локализованной склеродермией	Пациенты с опухоль-ассоциированной локализованной склеродермией
Июнь	32	3
Июль	25	2
Август	37	3

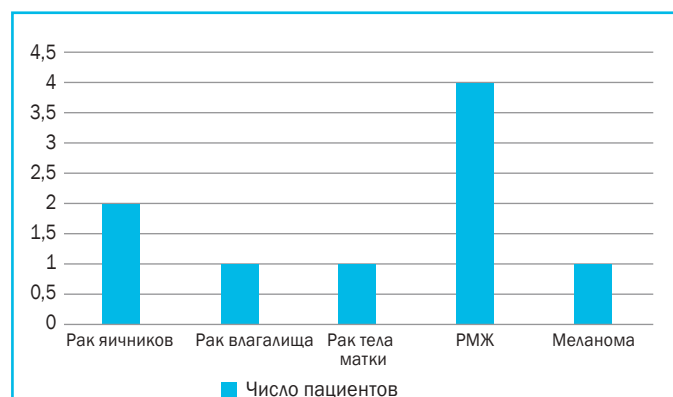


Рис. Злокачественные заболевания у пациентов с локализованной склеродермией [предоставлено автором] / Malignant diseases in patients with localized scleroderma [provided by the author]

- 2003; 62 (8): 728-731. DOI: 10.1136/ard.62.8.728. PMID: 12860727; PMCID: PMC1754624.
8. Heck J., Olk J., Kneitz H., Hamm H., Goebeler M. Long-standing morphea and the risk of squamous cell carcinoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18 (7): 669-673. DOI: 10.1111/ddg.14096. Epub 2020 May 4. PMID: 32364667.
9. Mota J. M., Sousa L. G., Riechelmann R. P. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2016; 10: 662. DOI: 10.3332/ecancer.2016.662. PMID: 27594907; PMCID: PMC4990058.
10. Farrugia S., Mercieca L., Betts A., Refalo N., Boffa M. J. Scleroderma Secondary to Pembrolizumab: A Case Report and Review of 19 Cases of Anti-PD-1-Induced Scleroderma. *Case Rep Oncol.* 2023; 16 (1): 846-856. DOI: 10.1159/000533373. PMID: 37900813; PMCID: PMC10601745.
11. Partl R., Regitnig P., Lukasiak K., Winkler P., Kapp K. S. Incidence of Morphea following Adjuvant Irradiation of the Breast in 2,268 Patients. *Breast Care (Basel).* 2020; 15 (3): 246-252. DOI: 10.1159/000502030. Epub 2019 Aug 16. PMID: 32774218; PMCID: PMC7383247.
12. Jedlickova H., Durčanská V., Vašků V. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016; 24 (1): 78-80. PMID: 27149136.
13. Desmond B. L., Blattner C. M., Young Iii J. Generalized morphea as the first sign of breast carcinoma: a case report. *Dermatol Online J.* 2016; 22 (2): 13030/qt2tr4496q. PMID: 27267193.
14. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭК-Пресс, 2010. 428 с.
Kubanova A. A. Dermatovenerologija. Editor. A. A. Kubanovoj. Moscow: DJeKS-PRESS, 2010. (In Russ).

Сведения об авторе:

Казакова Полина Олеговна, соискатель кафедры кожных болезней и косметологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; дерматовенеролог, Общество с ограниченной ответственностью «Столичная диагностика 50»; Россия, 143132, Московская область, Рузский район, п. Тучково, ул. Лебеденко, 21; daphna94@mail.ru

Information about the author:

Polina O. Kazakova, PhD student of the Skin Diseases and Cosmetology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; dermatovenerologist, Stolichnaya Diagnostics 50 Limited Liability Company; 21 Lebedenko str., Tuchkovo village, Ruzsky district, Moscow region, 143132, Russia; daphna94@mail.ru

Поступила/Received 05.09.2024

Поступила после рецензирования/Revised 02.10.2024

Принята в печать/Accepted 05.10.2024