

Первичные лимфомы кожи

И. А. Куклин, М. М. Кохан, С. М. Демидов

Первичные лимфомы кожи (ПЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией и накоплением клонов Т-лимфоцитов, NK-клеток или В-лимфоцитов в коже без обнаружения внекожных локализаций на момент постановки диагноза [1–3].

Изучение заболеваемости населения ПЛК по стандартизованным данным затруднено из-за неполноценности существующей системы статистического учета, поскольку эта группа заболеваний в качестве самостоятельной нозологической единицы в отчетных формах не учитывается, а подлежит учету в общем разделе злокачественных новообразований (C00-C97 по МКБ 10-го пересмотра), в рубрике злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани (C81–96), где регистрируется вместе с другими периферическими лимфомами. Таким образом, существующая система статистического учета позволяет судить о заболеваемости ПЛК лишь косвенным путем, основываясь на динамике изменений всей группы злокачественных новообразований лимфоидной ткани. В связи с этим сведения, касающиеся распространенности ПЛК в Российской Федерации, базируются на данных госпитализируемой заболеваемости и учета диспансерных больных в кожно-венерологических учреждениях различного уровня и специализированных дерматологических и гематологических клиниках [1, 4, 5].

Актуальность рассмотрения проблемы диагностики ПЛК в учреждениях кожно-венерологического профиля определяется еще и тем, что врач-дерматовенеролог, как правило, является специалистом «первого контакта» при обращении больного с кожными проявлениями, поскольку ПЛК на ранних стадиях заболевания могут имитировать различные хронические воспалительные дерматозы [2, 4–6].

В настоящее время в ГБУ СО УрНИИДВиИ накоплен многолетний опыт клинической диагностики ПЛК. Клиника института располагает высокотехнологичной материально-технической базой и возможностями комплексной диагностики ПЛК, в том числе с проведением патоморфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов кожи, компьютерной морфометрией результатов иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной сканирующей микроскопией кожи *in vivo*.

В клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ за период с 2011 по 2015 г. было проведено 299 биопсий кожи с последующими патоморфологическими и иммуногистохимическими исследованиями с целью установления диагноза при подозрении на лимфопролиферативные заболевания кожи. В результате оценки клинических проявлений, данных патоморфологических и иммуногистохимических исследований биоптатов кожи у 226 (75,6%) обследованных больных были установлены диагнозы хронических дерматозов, у 54 (18,0%) больных впервые был подтвержден диагноз лимфомы кожи, и только у 19 (6,4%) больных диагноз не был уточнен, и эти пациенты были взяты на диспансерный учет с целью осуществления клинического мониторинга и повторных гистологических исследований.

Из числа больных лимфомами кожи у 49 (90,7%) больных были диагностированы Т- и NK-клеточные лимфомы кожи и в 5 (9,3%) случаях — В-клеточные лимфомы кожи. Соотношение Т- и NK-клеточных и В-клеточных лимфом кожи составило 9,7:1.

В структуре Т- и NK-клеточных лимфом кожи подавляющее число составили больные грибовидным микозом (ГМ) — 43 случая (87,7%), кроме этого были диагностированы 3 случая CD30+ первичной анапластической крупноклеточной лимфомы, 2 случая лимфоматоидного папулеза и 1 случай первичной кожной CD4+ плеоморфной Т-клеточной лимфомы из клеток малого и среднего размера.

Под нашим долгосрочным наблюдением находились 43 больных ГМ (24 мужчины и 19 женщин) в возрасте от 23 до 83 лет, средний возраст которых в целом по группе составил $57,7 \pm 10,6$ года (среди мужчин — $58,6 \pm 11,9$ года, среди женщин — $56,5 \pm 8,6$ года). Возрастная структура заболеваемости ГМ выглядела следующим образом: в возрасте 18–30 лет было 2 больных, 31–40 лет — 3, 41–50 лет — 5, 51–60 лет — 11, старше 61 года — 22 больных. Таким образом, у наблюдаемых нами больных ГМ заболевание регистрировалось преимущественно в зрелом и пожилом возрасте, редко — в молодом возрасте, а случаев заболевания среди детей не было. Анализ гендерных признаков больных ГМ не подтвердил положение о преимущественном развитии данной патологии у лиц мужского пола, соотношение мужчин и женщин в нашем исследовании составило 1,2:1.

Распределение больных по месту их проживания показало, что среди 43 больных ГМ, наблюдавшихся в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ, преобладали жители Свердловской области — 29 (67,4%) больных, а 14 (32,6%) больных обратились за медицинской помощью из других регионов (Челябинская, Тюменская и Иркутская области, Ханты-Мансийский автономный округ). Большинство больных ГМ являлись городскими жителями (36 больных — 83,7%), остальные проживали в сельской местности — 7 (16,3%).

Согласно рекомендациям Международного общества по лимфомам кожи (International society for cutaneous

lymphomas, ISCL) и Европейской организации по изучению и лечению рака (European organization for research and treatment of cancer, EORTC) всем больным ГМ после проведения комплексного обследования были диагностированы IA-IIIА стадии заболевания, причем ранние стадии заболевания (IA-IIA) были установлены у 30 пациентов, а поздние (IIB-IIIА) стадии — у 13 пациентов. У больных ранними стадиями ГМ преобладали пятнистые и инфильтративно-бляшечные элементы, размером до 4 × 5 см, красного цвета, с четкими границами, с умеренной инфильтрацией и зудом. У больных поздними стадиями ГМ имелись множественные инфильтративно-бляшечные элементы и единичные узловые образования до 6 × 8 см в диаметре, с четкими границами, насыщенно-красного цвета, с выраженной инфильтрацией и зудом. Клиническая картина у 7 больных с эритродермической формой ГМ на момент госпитализации была представлена тотальной или частичной эритродермией, кожные покровы имели багрово-красный оттенок, сопровождалась выраженной инфильтрацией и интенсивным зудом, формирующим множественные эскориации с геморрагическими корками.

Наблюдение за больными на ранних этапах развития заболевания осуществлялось в дерматологических учреждениях различного квалификационного уровня. Изучение анамнестических данных у наблюдаемых больных показало, что средний возраст дебюта заболевания среди всех больных ГМ составил $53,04 \pm 10,6$ года, при этом среди первоначальных диагнозов был отмечен широкий спектр нозологических форм дерматозов, обусловленный отсутствием специфической клинической картины заболевания. Как следует из рис., при появлении первых признаков заболевания у подавляющего большинства больных диагноз был установлен неправильно, при этом в амбулаторных картах больных отсутствовали указания на возникновение сомнений у лечащего врача в правильности диагностики. Среди ошибочно установленных диагнозов наибольший удельный вес занимали экзема (32,0%), парапсориаз (21,0%), крапивница и аллергический дерматит (19,0%), в то время как возможность ГМ была заподозрена лишь у 2 пациентов (5,0% случаев).

Наличие онкологической патологии у близких родственников было отмечено у 17 (39,5%) больных ГМ, причем во всех случаях у родителей пациентов были диагностированы онкологические заболевания только внутренних органов (рак легких, молочной железы, желудка) и отсутствовали указания на онкологические заболевания кожи. Наследственная отягощенность по кожным заболеваниям была выявлена у 8 (18,6%) больных, которые указывали на наличие у близких родственников экземы и аллергического дерматита (4 пациента), псориаза (2 пациента) и атопического дерматита (2 пациента).

Почти четверть больных (25,6%) ГМ в анамнезе указывали на избыточную УФ-инсоляцию в течение жизни (3 и более эпизода солнечного ожога) и длительный контакт с вредными профессиональными производственными факторами, среди которых профессиональные воздействия были в основном связаны с химическими веществами и неблагоприятным микроклиматом, повышенной запыленностью и контактом с горюче-смазочными материалами, представленными в отраслях химической, металлургической и горнодобывающей промышленности.

У всех больных диагноз ГМ был подтвержден данными клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований, проводимых в патоморфологической лаборатории ГБУ СО УрНИИДВиИ. Проанализирована длительность заболевания у больных ГМ на момент морфологической верификации диагноза, которая варьировала от 6 месяцев до 13 лет (в среднем $48,8 \pm 28,6$ месяца). При проведении первого гистологического исследования биоптата кожи морфологическая верификация диагноза ГМ была достигнута лишь у 14 (32,5%) больных, среди которых 6 больных уже имели поздние стадии развития заболевания (IIB-IIIА). У остальных 29 (67,5%) больных гистологические исследования не носили информативного характера, что затрудняло постановку диагноза и диктовало необходимость проведения повторных 2-, 3- и 5-кратных биопсий кожи.

После патоморфологической верификации диагноза лечение больных с ранними (I-IIA) стадиями ГМ осуществлялось в клинике ГБУ СО УрНИИДВиИ и предусматривало наружную терапию топическими глюкокортикостероидами, применение ультрафиолетового облучения спектра В (311 нм) и ПУВА-терапии, тогда как больные с поздними (IIB-III) стадиями ГМ для оказания специализированной медицинской помощи направлялись в учреждения гематологического профиля.

В ходе изучения катамнеза была проведена оценка общей наблюдаемой выживаемости у 38 больных ГМ, так как из нашего исследования были исключены 5 пациентов, с которыми была утрачена связь и не было возможности узнать их дальнейшую судьбу. Оценка выживаемости вычислялась с помощью прямого метода, основанного на соотношении числа больных, переживших контрольный срок, и числа всех больных, взятых под наблюдение с момента патоморфологической верификации диагноза [7]. При этом абсолютное количество больных за определенные временные периоды анализируемой выживаемости было различным, так как из группы с показателями 3-летней выживаемости были исключены больные, которые были взяты под наблюдение менее 3 лет назад (табл.).



Рис. Спектр первоначальных диагнозов у больных ГМ

Таблица
Общая наблюдаемая и болезнь-ассоциированная выживаемость больных ГМ в зависимости от стадии заболевания

	Общая наблюдаемая выживаемость, %		Болезнь-ассоциированная выживаемость, %	
	1-летняя	3-летняя	1-летняя	3-летняя
Ранние стадии ГМ (I–IIA)	100,0 (n = 26)	95,2 (n = 21)	100,0 (n = 26)	100,0 (n = 21)
Поздние стадии ГМ (IIB–III)	91,7 (n = 12)	44,4 (n = 9)	91,7 (n = 12)	33,3 (n = 9)
Все больные ГМ (I–III)	97,4 (n = 38)	76,6 (n = 30)	97,4 (n = 38)	86,6 (n = 30)

Общая наблюдаемая 1-летняя выживаемость среди всех больных ГМ составила 97,4%, 3-летняя выживаемость — 76,6%. Однако данные показатели наблюдаемой выживаемости рассчитывались вне зависимости от причины смерти и поэтому отражают лишь динамику общей смертности в исследуемых группах больных ГМ. В то же время важно было получить представление о смертности больных, которая была обусловлена именно прогрессированием ГМ, а не заболеваниями у лиц пожилого возраста, и тем самым уточнить истинную картину выживаемости. За анализируемый 3-летний период наблюдения из 30 больных ГМ умерли 7 больных. Ретроспективный анализ причин смерти этих больных позволил установить, что 3 больных скончались от интеркуррентных заболеваний (болезни органов кровообращения, хронические неспецифические заболевания легких), а причиной смерти 4 больных явилось прогрессирование основного заболевания. Таким образом, 3-летняя болезнь-ассоциированная выживаемость среди всех больных ГМ составила 86,6%, при этом была отмечена четкая зависимость выживаемости больных от стадии заболевания. Так, анализ выживаемости, проведенный в подгруппах больных ГМ, позволил выявить значительное снижение болезнь-ассоциированной выживаемости больных в поздних стадиях по сравнению с ранними стадиями, 1-летняя выживаемость снизилась со 100,0% до 91,7%, а 3-летняя выживаемость — с 100,0% до 33,3%. Полученные данные болезнь-ассоциированной заболеваемости больных ГМ согласуются с результатами исследований зарубежных авторов, подчеркивают неизбежность прогрессирования и неблагоприятный прогноз заболевания у больных в поздних стадиях, даже несмотря на проводимую адекватную терапию [8, 9].

Выводы

1. ПЛК являются нередким поводом для дифференциальной диагностики хронических дерматозов и лимфопролиферативных заболеваний кожи.
2. Длительный диагностический период (до 13 лет) свидетельствует о сложности диагностики ранних стадий ПЛК и о недостаточной профессиональной настороженности врачей-дерматовенерологов амбулаторного звена в отношении данного заболевания.
3. Своевременная диагностика ПЛК может быть успешно реализована только в региональных дерматологических и онкогематологических центрах, располагающих в своем арсенале высокотехнологичной материально-технической базой для проведения патоморфологических и иммуногистохимических исследований биоптатов кожи.
4. Больные ранними стадиями ГМ имеют 100% 3-летнюю болезнь-ассоциированную выживаемость при условии своевременной диагностики и проведения адекватной терапии заболевания.
5. Поздние стадии ГМ имеют неблагоприятный прогноз, 3-летняя болезнь-ассоциированная выживаемость больных составляет всего лишь 33,3%, что подчеркивает необходимость совершенствования ранней диагностики заболевания и проведения терапии, предусмотренной отечественными Клиническими рекомендациями по профилю «гематология» и «дерматовенерология».

Литература

1. Кунгуров Н. В., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Игликов В. А. и соавт. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. 232 с.
2. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В., Куклин И. А. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
4. Сафонова Г. Д., Кохан М. М., Зильберберг Н. В., Римар О. Г., Куклин И. А. Оптимизация диагностики и перспективы патогенетических исследований первичных лимфом кожи (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; 12 (2): 264–268.
5. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Куклин И. А., Римар О. Г. О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи больным злокачественными лимфомами кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 3: 4–11.
6. Олисова О. Ю., Смирнов К. В., Грекова Е. В. Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном А у больных грибовидным микозом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20 (3): 132–139.
7. Петрова Г. В., Грецова О. П., Старинский В. В., Харченко Н. В., Мерабишвили В. М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2005. 39 с.
8. Sokolowska-Wojdylo M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzinska K. Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment // Postep Derm Alergol. 2015; 32 (5): 368–383.
9. Scarisbrick J. J., Prince H. M., Vermeer M. H., Quaglino P., Horwitz S., Porcu P. et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model // J Clin Oncol 2015; 10 (33): 3766–3773.

И. А. Куклин*¹, кандидат медицинских наук

М. М. Кохан*, доктор медицинских наук, профессор

С. М. Демидов**, доктор медицинских наук, профессор

* **ГБУ СО УрНИИДВиИ**, Екатеринбург

** **ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ**, Екатеринбург

¹ Контактная информация: kuklin71@mail.ru

Первичные лимфомы кожи/ И. А. Куклин, М. М. Кохан, С. М. Демидов

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 27-29

Теги: неопластическая пролиферация, кожа, лимфатическая ткань, злокачественные новообразования
