Организация оказания медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на современном этапе

К.И. РАЗНАТОВСКИЙ[1], А.Н. РОДИОНОВ, С.В. СКРЕК

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Organization of health care delivery to the patients presenting with primary cutaneous lymphoma in the modern period

K.I. RAZNATOVSKY, A.N. RODIONOV, S.V. SKREK

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Sankt-Peterburg

Представлены эпидемиологические данные, основные звенья патогенеза, современная классификация, алгоритм диагностического поиска и фармакологические группы препаратов для лечения больных первичными лимфомами кожи. Описаны наиболее вероятные ошибки диагностики, лечения и трудности в организации оказания квалифицированной медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на современном этапе. Предложены основные направления по организации оказания медицинской помощи больным данной категории.

Ключевые слова: первичные лимфомы кожи, этиопатогенез, классификация, диагностика, лечение, организация оказания медицинской помощи.

The data on epidemiology, main aspects of pathogenesis, up-to-date classification, diagnostic algorithms, and pharmacotherapy of primary cutaneous lymphoma are presented. The commonest diagnostic errors are discussed in the context of the difficulties encountered in the organization of health care delivery to the patients with this condition in the modern period. The main approaches to addressing this problem are considered.

Key words: primary cutaneous lymphomas, etiopathogenesis, classification, diagnostics, treatment, organization of health care delivery.

Первичные лимфомы кожи составляют 1—2% от всех кожных заболеваний дерматологического профиля и по частоте занимают 2-е место среди экстранодальных лимфом [1].

Данные, касающиеся эпидемиологии Т-клеточных эпидермотропных лимфом кожи, весьма противоречивы. В США с 1972 по 1992 г. на 100 тыс. населения зарегистрировано 0,36 случаев первичных лимфом кожи. В конце 90-х годов XX века было зарегистрировано такое же количество случев данного заболевания. Для синдрома Сезари в США частота составляла 30—40 новых случаев в год. Частота грибовидного микоза преобладает у пациентов во второй половине жизни, и превышает 0,1 регистрируемых случаев в год на 100 тыс. населения среди лиц до 30 лет и 1,0 случай в год — среди лиц старше 60 лет [2].

По данным литературы [3, 4], заболеваемость лимфомами кожи за последние 25 лет увеличилась в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации (Санкт-Петербург и Ленинградская область) в 6,5 раза, в Донецкой области за 15 лет – в 20 раз, в Республике Беларусь за 13 лет – в 1,8 раза.

Среди общего числа больных первичными лимфомами кожи больные Т-клеточными лимфомами кожи составляют 60—65%, В-клеточными — 20—25% и NK-клеточными или неопределенной линии — 10%.

Первичные лимфомы кожи — заболевания, обусловленные клональной пролиферацией Т- или В-лимфоцитов, редко — естественных киллеров (NK-клеток) или плазмацитоидных дендритных клеток. Кожу могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной системы, которые способны развиваться в ней первично или в результате прогрессирования системных лимфом лимфатических узлов или внутренних органов. В большинстве случаев первичные лимфомы кожи и их системные аналоги имеют сходные гистологические, иммунологические и генетические признаки, но при этом характеризуются разным течением и

© Коллектив авторов, 2012

[1]e-mail: mechnik@gmail.com

Klin Dermatol Venerol 2012;1:4

поэтому требуют разных подходов при лечении [5]. За последние 20 лет разработаны новые классификации первичных кожных лимфом, которые, по мнению их создателей, «являются основными для патологов, онкологов и гематологов в качестве универсальной системы классификации лимфом/лейкемий» [6].

Основополагающими критериями всех современных классификаций лимфопролиферативных заболеваний является то, что диагностика каждого конкретного случая лимфом (в том числе лимфом кожи), должна базироваться на синтезе клинических, морфологических, иммунофенотипических, молекулярно-генетических данных. Больным с подозрением на первичную кожную лимфому необходимо проводить полное клиническое обследовании (биопсию очагов поражения для гистологического, иммунофенотипического и молекулярного исследования). Важную роль в диагностике первичных кожных Т-клеточных лимфом играют врачи-дерматовенерологи, которые должны заподозрить опухолевый характер кожного процесса еще в тот период, когда гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы не подтверждают диагноз лимфомы [7].

Патогенез

Основа патологического звена в развитии первичных лимфом кожи — система иммунопатологических реакций, следствием которой являются пролиферация клеток лимфоидного ряда, различающихся по своим иммунофенотипическим и генотипическим характеристикам, и их кумуляция в коже, что находит отражение в разнообразии клинических и морфологических вариантов.

В норме в эпидермисе и дерме постоянно присутствует незначительное количество лимфоцитов, однако иммунологические свойства кожи осуществляются с помощью транзиторных клеток дермы, лимфоцитов, мигрирующих из кровеносного русла через сосуды поверхностной сети в кожу. Именно эта популяция клеток выходит из-под противопухолевого контроля, формируя злокачественный инфильтрат в дерме [8].

Классификация

Первичные лимфомы кожи являются вариантом неходжкинских лимфом, возникающих вне лимфатических узлов. По мнению некоторых авторов, отдельные органоспецифические классификации лимфоидных опухолей, в том числе кожных, не нужны, а принятая в 2000 г. Всемирной организацией здравоохранения классификация злокачественных неоплазий должна использоваться для всех форм лимфом, независимо от первичного поражения.

Однако в 2005 г. после совещания представителей двух организаций — ВОЗ (WHO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) — была разработана новая классификация первичных кожных лимфом. Современная классификация лимфом кожи представляет компромисс, сложившийся в результате многолетних споров WHO и EORTC, главным и необходимым условием создания которой стали отсутствие общих клинических проявлений, установленные прогнозы заболеваний и их морфофункциональная неоднородность.

Классификация первичных кожных лимфом WHO-EORTC имеет важное базовое значение для всех специалистов, занимающихся данными заболеваниями, так как предлагает унифицированные алгоритмы их диагностики и лечения [2, 8].

Тем не менее для дерматовенерологов огромное значение имеет классификация, предложенная в 1984 г. выдающимся отечественным ученым И.М. Разнатовским [9] (таблица).

Клинико-морфологическая классификация лимфом кожи (по И.М. Разнатовскому, 1984 г.)

Т-клеточные лимфомы кожи

I. Низкой степени злокачественности:

Лимфоцитарные полиморфно-клеточные:

1) грибовидный микоз (классическая форма).

Лимфоцитарные мономорфно-клеточные:

1) пятнисто-бляшечная;

2) эритродермическая (с длительным предэритродермическим периодом);

3) пойкилодермическая;

4) узелковая («лимфоматоидный папулез»).

Пролимфоцитарные:

1) пятнисто-инфильтративная;

2) узловатая.

II. Высокой степени злокачественности:

Лимфобластные и недифференцируемые с выраженным клеточным атипизмом:

1) узелково-бляшечная, диссеминированная;

2) инфильтративно-узловатая;

3) лимфосаркома кожи;

4) эритродермическая (с коротким предэритродермическим периодом), вариант — синдром Сезари.

В-клеточные лимфомы кожи

Плазмоцитома кожи (первично кожная, солитарная).

Методы обследования больных первичными лимфомами кожи

Обследование больных с подозрением на лимфому кожи включает в себя несколько задач. Во-первых, необходимо установить диагноз, во-вторых, определить степень распространенности опухолевого процесса (стадию лимфомы).

Установление диагноза

Анамнез и результаты физикального обследования больного. Следует учитывать начальные проявления

и давность кожных изменений, динамику их развития, проводимую терапию и ее эффективность.

Диагностическое значение имеют наличие инфильтрации в очагах поражения, состояние периферических лимфатических узлов и внутренних органов.

Гистологическое исследование кожи, взятой из наиболее инфильтрированных и длительно существующих очагов поражения. При первичных лимфомах кожи (грибовидном микозе) гистологические признаки атипизма лимфоидных клеток в коже могут отсутствовать или быть слабовыраженными. При клиническом подозрении на лимфому кожи и в случаях гистологического ответа «хронический неспецифический дерматит» рекомендуется выполнять множественные биопсии с интервалом 3 мес. В тех случаях, когда в гистологических препаратах имеются признаки атипии клеточного инфильтрата, целесообразно иммуногистохимические (иммунофенотипирование инфильтрата) и молекулярно-генетические методы исследования [10].

Молекулярно-генетические методы позволяют анализировать перестройку генов, кодирующих рецепторы лимфоцитов и подтверждать моноклоновое происхождение опухолевых клеток. Однако, по данным некоторых авторов, метод обладает недостаточной достоверностью и в 25% случаев допускает ложноположительный или ложноотрицательный результат [11].

Дополнительными исследованиями являются общий анализ крови с подсчетом абсолютного числа лимфоцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, анализ мочи. Необходимо также производить биохимические исследования функции печени, почек, обследование иммунологического статуса больного.

Принципы терапии первичных лимфом кожи

Лечение первичных лимфом кожи следует проводить с учетом клинической формы и результатов гистологического исследования, наличием или отсутствием признаков генерализации процесса.

Лечение должно быть перманентным, состоять из курсов и поддерживающей терапии между ними. Количество курсов лечения и интервалы между ними индивидуальны и зависят от тяжести процесса.

Основными направлениями тактики ведения пациентов с различными формами лимфом кожи являются:

— препараты 1-й линии терапии (кармустин, интерфероны, метотрексат);

— препараты 2-й линии терапии (проспидин, липосомальный доксорубицин, агонисты рецепторов RXR – α, β, γ);

— препараты из группы ингибиторов гистона дезацетилазы (HDAC);

— препараты из группы ингибиторов пуриновой нуклеотидфосфорилазы (BCX1777);

— молекулярная терапия;

— наружная терапия (кортикостероидные препараты III и IV классов, препараты с содержанием мочевины);

— дезинтоксикационная терапия (мафусол, гемодез, реамберин);

— десенсибилизирующая терапия (глюконат кальция, тиосульфат натрия, антигистаминные препараты);

— плазмафотоферез;

— ультрафиолетовая терапия разных спектральных диапазонов (UVA- и UVB-терапия);

— лучевая терапия (терапия быстрыми электронами, рентгенотерапия).

В отличие от системной (химиотерапии, терапии биологическими препаратами) наружная терапия является основным стратегическим направлением в работе врача-клинициста при лечении больных с ранними стадиями заболевания [12].

Развитие науки и создание новых лекарственных средств расширили привычные возможности выбора препаратов. Появление новых лекарственных средств, таких как III поколение ретиноидов, ингибиторы гистона дезацетилазы, позволило более эффективно проводить лечение эритродермической стадии грибовидного микоза и синдрома Сезари, а также поздних стадий лимфом кожи. Все большее значение в клинической практике приобретает терапия моноклональными антителами.

В Российской Федерации окончательно не решен вопрос о том, в каких лечебных учреждениях необходимо в полном объеме диагностировать, лечить и осуществлять диспансерное наблюдение за пациентами с первичными лимфомами кожи, особенно с грибовидным микозом, синдромом Сезари и CD 30^+-лимфопролиферациями [13].

В начале 90-х годов XX века после появления Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и перехода к системе обязательного медицинского страхования, тактику лечения больных первичными лимфомами кожи стали определять врачи-онкологи. Для оказания медицинской помощи многие пациенты с данной патологией были направлены к онкологам еще на этапе первичного обращения и на ранних стадиях заболевания. Часть пациентов из-за отсутствия убедительных гистологических признаков опухолевой прогрессии оставалась без лечения, что в некоторых случаях способствовало прогрессированию заболевания, остальным больным первичными лимфомами кожи с более четкими гистологическими признаками опухолевого процесса назначалось неоправданно агрессивное лечение (в случаях, когда оно не требовалось) — полихимиотерапия. Увеличение числа случаев с одновременными Т- и В-клеточными пролиферациями, лейкемиями от CHOP-терапии, очевидно, также связано с ошибками в выборе тактики лечения [14].

Общепринятым стандартом постановки диагноза в онкологической практике является гистологический метод. В отличие от остальных опухолей, первичные лимфомы кожи, особенно на ранних стадиях, характеризуются наличием лишь клинических проявлений, которые способен заметить только опытный дерматолог, тогда как гистологические изменения долгое время могут оставаться неспецифичными [15]. Основная задача дерматолога заключается в том, чтобы заподозрить лимфому кожи по клиническим признакам, когда лабораторные методы диагностики еще неинформативны. Гистологический, иммуногистохимический и молекулярно-генетические исследования являются уточняющими методами диагностики и должны использоваться в комплексе, исключая возможность постановки диагноза только с использованием одного из перечисленных методов [16, 17].

Несомненно, что своевременная биопсия помогает не только верифицировать диагноз, но и уточнить тип лимфомы или гистогенез опухоли, вероятный источник метастазирования, оценить функциональное состояние клеток опухоли, темпы ее роста, с определенной вероятностью определить прогноз течения опухолевого процесса и, наконец, в некоторых случаях с определенной вероятностью предположить возможный ответ на химиотерапию [18]. Однако дальнейший выбор терапии, стратегия и тактика лечения в первую очередь определяются как клиническими проявлениями, так и состоянием пациента в целом, а лабораторно-инструментальный метод исследования носит лишь уточняющий характер. Именно это позволяет нам выделить первичные лимфомы кожи в отдельную группу опухолей, требующих лечения у дерматолога, работающего в постоянном взаимодействии с онкологом и морфологом в условиях стационара с высоким уровнем диагностики и возможности оказания специализированной медицинской помощи.

Ввиду возможного ухудшения общего самочувствия из-за распада опухолевой массы, предупреждения риска развития поражения других органов и систем больные первичными лимфомами кожи в некоторых случаях могут нуждаться в срочной госпитализации для оказания им квалифицированной медицинской помощи в стационар с современной диагностической базой и подготовленным персоналом. Неслучайно, например, в центральной Европе референтные центры, такие как Центр лимфом кожи, нейрофиброматоза, буллезных дерматозов, заболеваний соединительной ткани, как и остальные дерматологические отделения, базируются в крупных университетских клиниках с возможностью перевода пациента внутри стационара в другое отделение в кратчайшие сроки и его движения по специализированным отделениям. Клинические обходы, составление протоколов и планов ведения больных, консилиумы с привлечением онкологов, гематологов, рентгенологов, морфологов способствуют высокому качеству оказываемых медицинских услуг, эффективности проводимого лечения, минимизируют количество диагностических ошибок.

Дерматовенерологической школой Санкт-Петербурга накоплен огромный научный и практический опыт лечения и ведения больных лимфомами кожи. Эти заболевания описаны в многочисленных справочниках, монографиях, методических и учебных пособиях по дерматовенерологии и в диссертационных работах дерматовенерологов. С 2006 г. на кафедре дерматовенерологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования утвержден и ежегодно проводится цикл «Клиническая дерматогистопатология», что позволяет закончившим его врачам-клиницистам оценить необходимость и понять место гистологического исследования в диагностике дерматозов и опухолевых заболеваний кожи. С 2008 г. на кафедре началось активное международное сотрудничество с дерматологическими отделениями крупнейших университетских госпиталей Франции (Тенон и города Кретей), а также с департаментом дерматологии старейшего парижского университетского госпиталя Святого Людовика (Hôpital Saint-Louis). Взаимодействие с французской школой дерматологии, по праву являющейся фундаментальной, позволило значительно изменить представление о проблеме первичных лимфом кожи и познакомиться с европейским взглядом на основные положения патогенеза, диагностики и лечения первичных лимфом кожи. В рамках международного сотрудничества проводятся многочисленные стажировки специалистов в дерматологических отделениях крупнейших госпитальных центрах Парижа. Участие кафедры в совместной научной работе, проведение обходов и обсуждение клинических случаев совместно с французскими специалистами, а также обмен опытом, позволили вывести это сотрудничество на качественно новый уровень. С 2009 г. кафедра дерматологии СПб МАПО официально входит в состав участников Французской группы по изучению лимфом кожи (GFELC) — референтной организации, участвующей в разработке основных европейских протоколов по лечению больных первичными лимфомами кожи, поиску новых диагностических методик и лекарственных препаратов.

Накопленный на кафедре клинический опыт ведения больных лимфомами кожи позволяет рекомендовать следующий алгоритм диагностики этого заболевания.

1. *Клиническое обследование*. Наиболее информативный и чувствительный метод диагностики лимфом кожи. Имеет решающее значение как для постановки диагноза, так и при выборе тактики ведения или лечения. Опытный дерматолог может заподозрить лимфому кожи уже на ранних ее стадиях, когда

комплекс дополнительных лабораторных исследований является недостаточно информативным.

2. *Гистологический метод диагностики* ввиду отсутствия специфических изменений в коже на ранних стадиях заболевания не всегда является информативным.

3. *Иммуногистохимический метод* исследования позволяет в некоторых случаях более точно провести дифференциальную диагностику опухолевого инфильтрата от реакционного, что особенно важно на ранних стадиях грибовидного микоза или при прогнозировании развития опухолевого процесса при трансформации грибовидного микоза.

4. *Молекулярно-генетический метод* исследования ввиду высокой чувствительности, имеет особое значение в диагностике синдрома Сезари, эритродермического варианта грибовидного микоза или В-клеточных лимфом кожи [19].

Принятый в 50-х годах XX века в Советском союзе диспансерный метод ведения больных дерматологического профиля не предполагал единой системы регистрации больных первичными лимфомами кожи. До настоящего времени в Российской Федерации не отработан механизм по ведению и учету больных первичными лимфомами кожи. До 2002 г. больные с I стадией этого заболевания находились под наблюдением дерматовенерологов. С 2002 г. финансирование дерматовенерологических учреждений для больных лимфомами кожи по линии обязательного медицинского страхования было прекращено, так как по классификации МКБ-10 лимфомы входят во II класс — «Новообразования», блок (С81—С96) — «Злокачественные новообразования лимфоидной ткани». Указанная проблема финансирования дерматовенерологических учреждений, а также отсутствие должного взаимодействия между дерматовенерологами и онкологами привели к тому, что больные с первичными лимфомами кожи не могли получать квалифицированную медицинскую помощь.

В 2010 г. был разработан и утвержден приказом Минздравсоцразвития России порядок оказания медицинской помощи больным дерматовенерологического профиля, регулирующий вопросы оказания медицинской помощи больным дерматозами, в том числе больным Т-клеточной лимфомой кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем, в организациях государственной и муниципальной системы здравоохранения.

В соответствии с указанным документом медицинская помощь больным Т-клеточной лимфомой кожи должна оказываться врачом-дерматовенерологом, а дополнительная консультация и обследование проводиться в медицинских организациях, оказывающих помощь больным со злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей с целью уточнения диагноза и решения вопроса о целесообразности проведения лечения в условиях стационара дерматовенерологического профиля.

Тактика взаимодействия врачей-дерматовенерологов и онкологов при ведении больных первичными лимфомами кожи должна включать два основных принципа:

— больные с начальными стадиями первичных лимфом кожи должны обследоваться, получать лечение и наблюдаться у дерматовенерологов;

— при диссеминации опухоли и развитии опухолей лечение больных должно осуществляться с консультативным участием онкологов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ламоткин И.А.* Поражения кожи при злокачественных лимфомах. Монография. М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко 2004.
2. *Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005;105: 10: 3768—3785.
3. *Bachelez H.* Cutaneous lymphomas. Rev Prat 2007; 57: 5: 469—475.
4. *Разнатовский И.М., Ястребов В.В.* Лимфомы кожи. СПб: НИИХ СПбГУ 1997; 55.
5. *Sors A., Jean-Louis F., Pellet C. et al.* Down-regulating constitutive activation of the NF-kappaB canonical pathway overcomes the resistance of cutaneous T-cell lymphoma to apoptosis. Blood 2006; 107: 6: 2354—2363.
6. *Burg G., Kempf W., Cozzio A. et al.* WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J Cutan Pathol 2005; 32: 10: 647—674.
7. *Разнатовский И.М.* Парапсориазы. Лимфомы кожи. Руководство для врачей. Под ред. проф. А.В. Самцова. СПб 2000; 238—252.
8. *Bagot M.* Physiopathologie, classification et traitement des lymphomes cutanes. Hematologie 2005; 11 : 5: 335—343.
9. *Шапошников О.К., Брайловский А.Я., Разнатовский И.М., Самцов В.И.* Ошибки в дерматологии. Руководство для врачей. Л: Медицина 1987; 131—157.
10. *Beylot-Barry M., Parrens M., Delaunay M. et al.* Is bone marrow biopsy necessary in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome? A histological and molecular study at diagnosis and during follow-up? Br J Dermatol 2005; 152: 6: 1378—1379.
11. *Bagot M., Bensussan A.* Epidermotropic T cell lymphomas as models for tumor progression. Méd Sci (Paris) 2006; 22: 2: 192—196.
12. Propositions du Groupe français d'Experts. Ann Dermatol Venereol 2005; 132: 5S43—5S44.
13. *Головин Д.И.* Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. Руководство для врачей. Л: Медицина 1982; 38—65.
14. Диагностика, лечение и диспансеризация больных грибовидным микозом. Методические рекомендации. Под ред. А.А. Каламкарян, Я.Ф. Кутасевич. Харьков 1986; 14.
15. *Родионов А.Н.* Эритродермическая лимфома кожи. Учебное пособие. Л: ВМедА 1989; 68.
16. *Cornejo M.G., Kharas M.G., Werneck M.B. et al.* Constitutive JAK3 activation induces lymphoproliferative syndromes in murine bone marrow transplant models. Blood 2009; 113: 12: 2746—2754.
17. *Bagot M., Moretta A., Sivori S. et al.* CD4(+) cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. Blood 2001; 97: 5: 1388—1391.
18. *Belaud-Rotureau M.A., Marietta V., Vergier B. et al.* Inactivation of p16INK4a/CDKN2A gene may be a diagnostic feature of large B cell lymphoma leg type among cutaneous B cell lymphomas. Virch Arch 2008; 452 : 6: 607—620.
19. *Hoefnagel J.J., Dijkman R., Basso K. et al.* Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood 2005; 105: 9: 3671—3678.