Проблемы эпидемиологии, диагностики и организации медицинской помощи пациентам с лимфомами кожи

Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1,2], И.В. ХАМАГАНОВА[1], А.А. АЛМАЗОВА[2], Г.А. ЛЕБЕДЕВА[2], В.П. ЛЫСЕНКО[2], О.И. ШВЕЦ[2]

[1]ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова; [2]Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения

The problems of epidemiology, diagnosis, and organization of medical care for patients with cutaneous lymphomas

N.N. POTEKAYEV, I.V. KHAMAGANOVA, A.A. ALMAZOVA, G.A. LEBEDEVA, V.P. LYSENKO, O.I. SHVETS

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Moscow Scientific-and-Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Healthcare Department

Проведен анализ данных литературы, представлены собственные данные по заболеваемости кожными лимфомами в Москве. Рассмотрены проблемы диагностики, организации оказания медицинской помощи пациентам с лимфомами кожи. Показан рост заболеваемости, обоснована необходимость мультидисциплинарного подхода к проблеме.

Ключевые слова: кожные лимфомы, заболеваемость, распространенность, трудности в диагностике и организации медицинской помощи.

The authors analyze the data available in the literature and give their findings of the incidence of cutaneous lymphomas in Moscow. The problems of diagnosis and organization of medical care for patients with cutaneous lymphomas are considered. Their higher incidence rates are shown and there is evidence that a multidisciplinary approach should be applied to this problem.

Key words: cutaneous lymphomas, incidence, prevalence, difficulties in diagnosis and medical care organization.

В настоящее время общепринята клональная теория развития лимфом кожи. Онкогенные мутации и появление клона злокачественных лимфоцитов этиологически связаны с ретровирусами. В пользу этого свидетельствуют положительные результаты выделения Т-лимфотропного вируса человека 1-го типа (HTLV-1) у больных грибовидным микозом и синдромом Сезари, а также детекция у таких больных антител к этому вирусу [1]. Не вызывает сомнений связь других разновидностей лимфом кожи с вирусной инфекцией [2, 3]. В качестве возможного фактора развития злокачественных лимфом кожи рассматриваются ретровирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр, вирус простого герпеса 8-го типа.

Доказана генетическая предрасположенность к злокачественным новообразованиям. На роль наследственных факторов указывает обнаружение при отдельных нозологических формах злокачественных лимфом кожи определенных антигенов гистосовместимости системы HLA класса I. Антигены гистосовместимости HLA-B5 и HLA-B35 часто встречаются у больных со злокачественными лимфомами кожи высокой степени злокачественности, а антигены HLA-A10 — у больных со злокачественными лимфомами кожи менее агрессивного течения [1—3]. При обследовании семейного анамнеза шведов, рожденных после 1931 г., установлено, что наибольший риск развития неходжкинских лимфом увеличивается, если у одного из родителей заболевание диагностировали в 70—79 лет и 80—89 лет [4].

Такие факторы, как химические вещества, используемые в промышленности, строительстве, сельском хозяйстве, повышенные радиация и инсоляция, прием лекарственных средств, повышают риск появления мутантного клона лимфоцитов и усиливают их миграцию в кожу. При постоянной антигенной стимуляции и нарушениях в системе иммунной защиты создаются условия, при которых возникший злокачественный клон лимфоцитов может выжить и увеличиться. Опухолевая прогрессия определяется типом лимфоидных клеток, степенью их дифференцировки и дедифференцировки, а также патологией митозов [1—4]. Злокачественность

© Коллектив авторов, 2013

[1,2]e-mail: klinderma@mail.com

пролиферирующих лимфоцитов подтверждается некоторыми фенотипическими признаками: потерей панантигенов, экспрессией антигенов незрелых лимфоцитов и специфических онкомаркеров, повышенной экспрессией антигена ядер пролиферирующих клеток и др. Важную роль в патогенезе злокачественных лимфом кожи играет нарушение механизмов лимфоэпителиального (лимфоэпидермального) взаимодействия, которое осуществляется с помощью системы цитокинов и адгезивных молекул. При развитии злокачественной лимфопролиферации в коже имеет место угнетение активности клеток противоопухолевой защиты: натуральных киллеров, лимфоцитотоксических лимфоцитов, дендритических клеток, в частности клеток Лангерганса, а также цитокинов — ингибиторов опухолевого роста (интерлейкинов 7, 15 и др.). При подавлении апоптоза создаются условия для пролиферации клеток [1—3].

Представлены многочисленные данные, свидетельствующие о повышении риска развития лимфом у пациентов, страдающих крупнобляшечным парапсориазом, атопическим дерматитом [5, 6]. В Тайване проведен ретроспективный анализ наблюдения за 7061 пациентом с впервые диагностированным псориазом. Показано, что псориаз также повышает риск развития лимфомы [7]. Результаты многосторонних исследований нашли отражение в классификации лимфом Всемирной организации здравоохранения, руководствах Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) и японского общества по изучению рака кожи. В разных странах у представителей разных этнических групп отмечается неодинаковое распространение лимфом кожи, наблюдаются различия в течении патологического процесса [8]. Так, по сравнению с западными странами общая заболеваемость лимфоидными опухолями в Азии ниже, подтипы распределения — более четкие. С 1989 по 2008 г. среди 5318 пациентов в Южной Корее зрелые В-клеточные лимфомы диагностированы у 66,9% пациентов, у 12,5 — Т/NK-клеточные неоплазмы, у 16,4% — из клеток-предшественников лимфобластической лейкемии/лимфомы и у 4,1% — ходжкинские лимфомы. Наиболее частыми подтипами были диффузная крупная В-клеточная лимфома, плазмоклеточная миелома (14%), экстранодальная лимфома пограничной зоны лимфоидного тканевого типа, ассоциированного со слизистыми (12,4%), В-клеточная ALL/LBL-лимфома (11,3%), ходжкинская лимфома (4,1%), периферическая Т-клеточная невидоопределенная (4,0%), Т-клеточная ALL/LBL лимфома (3,9%), экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома (3,9%). Для большинства типов характерно преобладание мужчин (в среднем соотношение 1,3). Для зрелых лимфом характерен средний возраст 53,5 года, для ALL/LBL — 20,3 года. При сопоставлении двух декад 1989—1998 и 1999—2008 гг. особенно увеличилась распространенность MALT-лимфомы, несколько снизилась заболеваемость Т/NK и ALL/LBL [9]. С января 2000 г. по декабрь 2008 г. лимфомы диагностированы у 382 пациентов в Юго-Западном Китае: в 56% случаев В-клеточные, зрелые Е- и NK-клеточные — в 26% случаев, неоплазмы клеток-предшественников — в 5% случаев, ходжкинские лимфомы — в 13% [10]. У коренных жителей Австралии лимфомы развиваются значительно чаще, чем у австралийцев некоренного происхождения [11].

В США при обследовании 4496 пациентов с диагностированными с 2004 по 2008 г. кожными лимфомами у 1713 выявлен грибовидный микоз, у 1518 — другие Т-лимфомы, у 1265 — кожная В-лимфома. В разных этнических группах наблюдались определенные особенности. Так, у белых пациентов средний возраст установления диагноза составлял 59,2 года, в других этнических группах отмечены статистически достоверные отличия от этого показателя: у афроамериканцев средний возраст установления диагноза составлял 51,5 года, у американцев азиатско-тихоокеанского происхождения — 51,3 года, у других — 53,8 года [12].

Результаты сравнительного анализа заболеваемости первичными лимфомами за два десятилетия (1990—1999 и 2000—2009 гг.), проведенного в Швейцарии, свидетельствуют о том, что частота синдрома Сезари снизилась с 17% в первом десятилетии до 7% во втором десятилетии, частота $CD30^+$-лимфом увеличилась с 7 до 18%. Отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с синдромом Сезари до 6 лет в 2000—2009 гг. по сравнению с 2—4 годами в 1990—1999 гг. По сравнению с результатами международных наблюдений в Швейцарии отмечено большее распространение синдрома Сезари (11% по сравнению с 3%) и периферической Т-клеточной лимфомы (14% по сравнению с 5—7%) [13].

В Восточной Европе отмечен рост заболеваемости лимфомами кожи. В Северо-Западном округе Российской Федерации заболеваемость лимфомами за последние 25 лет увеличилась в 6,5 раза, в Донецкой области за 15 лет — в 20 раз, в Республике Беларусь за 13 лет — в 1,8 раза [14]. По нашим данным, в 2011 г. в Москве абсолютное количество случаев Т-лимфомы составило 27 по сравнению с 33 в 2010 г. Заболеваемость Т-лимфомами в 2011 г. составила 0,23 на 100 тыс. населения по сравнению с 0,3 на 100 тыс. населения в 2010 г. Некоторое снижение абсолютного количества случаев Т-лимфомы, вероятно, обусловлено не истинным снижением заболеваемости, а тем, что, с одной стороны, часть пациентов наблюдалась у онкологов, гематологов и были недооценены первые клинические признаки Т-лимфомы на коже и при отсутствии гистологических призна-

ков (что возможно на ранних стадиях) диагноз не был поставлен своевременно. С другой стороны, несмотря на многочисленные разнонаправленные исследования, в диагностике лимфом кожи остается много сложных проблем.

При использовании клинических и рутинных гистологических методов на ранних стадиях диагноз лимфомы удается достоверно верифицировать не более чем у половины пациентов [5, 6]. Так, в начальной стадии грибовидного микоза дифференциальная диагностика достаточно сложна ввиду клинического сходства с некоторыми доброкачественными воспалительными дерматозами: псориазом, экземой, нейродермитом, красным отрубевидным лишаем Девержи. Тем не менее опытный дерматолог может заподозрить лимфому кожи уже на ранних ее стадиях, когда комплекс дополнительных лабораторных исследований может оказаться недостаточно информативным [14]. При эритродермических формах обычное гистологическое исследование у таких больных является малоинформативным, так как воспалительный компонент преобладает над пролиферативным [1, 5, 6, 14]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с эритродермией при псориазе, атопическом дерматите, экземе, болезни Девержи, эксфолиативном дерматите Вильсона—Брока и с эритродермиями, которые могут развиться у больных с системными лимфопролиферативными заболеваниями (лимфолейкоз, лимфогранулематоз).

Выявление моноклонального типа пролиферации лимфоидных клеток является весомым аргументом в пользу злокачественного характера заболевания. Однако в некоторых случаях псориаза, экземы, атопического дерматита и при других хронических процессах моноклональная перестройка лимфоцитов также может выявляться. Это обусловливает необходимость сочетания клинического обследования пациента, гистологического исследования кожи, молекулярно-генетического метода и иммунофенотипирования [14, 15].

После появления Международной классификации болезней 10-го пересмотра и перехода к системе обязательного медицинского страхования тактику лечения пациентов первичными лимфомами кожи стали определять врачи-онкологи. Часть пациентов не получали какой-либо терапии из-за отсутствия убедительных гистологических признаков опухолевой прогрессии, что способствовало прогрессированию заболевания. При выявлении гистологических признаков опухолевого процесса назначалась полихимиотерапия даже в тех случаях, когда она не требовалась [14].

Рациональный мультидисциплинарный подход к ведению больных кожными лимфомами наиболее оправдан [15]. В 2010 г. был разработан и утвержден приказом Минздравсоцразвития России порядок оказания медицинской помощи больным Т-клеточной лимфомой кожи в организациях государственной и муниципальной системы здравоохранения. В соответствии с указанным документом медицинская помощь пациентам с Т-клеточной лимфомой 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 [14].

Заключение

В настоящее время наблюдаются рост и распространение заболеваемости лимфомами кожи. В разных этнических группах наблюдаются различия в распределении клинических форм, возрасте дебюта и течении заболевания, что указывает на необходимость дальнейшего проведения генетических исследований. Совершенствование диагностических методов должно быть направлено на раннее выявление лимфом кожи, поиск признаков трансформации в лимфому хронических дерматозов.

Необходимо обеспечить практическую возможность соблюдения всего комплекса диагностических мероприятий, включающего клиническое обследование, гистологическое исследование, иммунофенотипирование и молекулярно-генетический метод. На ранних стадиях лимфомы представляется обоснованным ведение пациентов в дерматологических лечебных учреждениях, по мере прогрессирования процесса необходим мультидисциплинарный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Потекаев Н.С., Виноградова Ю.Е., Потекаев С.Н.* В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 955—965.
2. *Pulitzer M.* Molecular diagnosis of infection-related cancers in dermatopathology. Semin Cutan Med Surg 2012; 31: 4: 247—257.
3. *Lee H.Y., Baek J.O., Lee J.R., Park S.H., Jeon I.S., Roh J.Y.* Atypical Hydroa Vacciniforme-Like Epstein-Barr Virus Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Disorder. Am J Dermatopathol 2012; 34: 8: 119—124.
4. *Kharazmi E., Fallah M., Sundquist K., Hemminki K.* Familial risk of early and late onset cancer: nationwide prospective cohort study. BMJ 2012; 345: e8076.

5. *Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я.* Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Айастан 1989; 567.
6. *Разнатовский И.М.* Парапсориазы. Лимфомы кожи. Руководство для врачей. Под ред А.В. Самцова. СПб 2000; 238—252.
7. *Lee M.S., Lin R.Y., Chang Y.T., Lai M.S.* The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. Int J Dermatol 2012; 51: 12: 1454—1460.
8. *Sugaya M., Hamada T., Kawai K., Yonekura K., Ohtsuka M., Shimauchi T., Tokura Y., Nozaki K., Izutsu K., Suzuki R., Setoyama M., Nagatani T., Koga H., Tani M., Iwatsuki K.* Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society — Lymphoma Study Group. J Dermatol 2013; 40: 1: 2—14.
9. *Yoon S.O., Suh C., Lee D.H., Chi H.S., Park C.J., Jang S.S., Shin H.R., Park B.H., Huh J.* Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. Am J Hematol 2010; 85: 10: 760—764.
10. *Yang Q.P., Zhang W.Y., Yu J.B., Zhao S., Xu H., Wang W.Y., Bi C.F., Zuo Z., Wang X.Q., Huang J., Dai L., Liu W.P.* Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution. Diagn Pathol 2011; 22: 6: 77.
11. *Zhang X., Condon J.R., Rumbold A.R., Cunningham J., Roder D.M.* Estimating cancer incidence in Indigenous Australians. Aust N Z J Public Health 2011; 35: 5: 477—485.
12. *Wilson L.D., Hinds G.A., Yu J.B.* Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012; 12: 53: 291—296.
13. *Jenni D., Karpova M.B., Seifert B., Golling P., Cozzio A., Kempf W., French L.E., Dummer R.* Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. Br J Dermatol 2011; 164: 5: 1071—1077.
14. *Разнатовский К.И., Родионов А.Н.., Скрек С.В.* Организация оказания медицинской помощи больным первичными лимфомами кожи на современном этапе. Клин дерматол и венерол 2012; 1: 4—8.
15. *Willemze R.* Thirty years of progress in cutaneous lymphoma research. G Ital Dermatol Venereol 2012; 147: 6: 515—521.