

# СКЛЕРОДЕРМИЯ КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.Ю. Андрияшкина

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Больные системной склеродермией, или системным склерозом (СС), имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований. Рак может быть диагностирован непосредственно перед появлением симптомов СС, на этапе установления диагноза и спустя годы после постановки диагноза СС. В первых двух случаях может идти речь о наличии у пациента склеродермоподобного паранеопластического синдрома. В этой ситуации основной механизм развития паранеопластического синдрома связан с активацией иммунной системы антигенами, экспрессируемыми опухолевыми клетками, что приводит к выработке антител, которые перекрестно реагируют с тканями организма, вызывая их повреждение и вторичную регенерацию. Таким образом, рак индуцирует аутоиммунитет – мутационно-специфический Т-клеточный иммунный ответ, а патогенетические механизмы могут быть едиными как для фиброгенеза, так и для онкогенеза.

К клиничко-лабораторным особенностям СС, свидетельствующим о паранеопластической этиологии, относятся минимальная разница во времени между установлением диагноза склеродермии и рака, наличие онкопатологии в анамнезе у пациента или семейный анамнез рака, позднее начало заболевания (после 50 лет), развитие симптомов СС у мужчины, внезапное начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов, выраженные или нетипичные для СС общие симптомы (недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела), асимметричный феномен Рейно или отсутствие последнего, наличие антител против РНК-полимеразы III, отсутствие антицентромерных антител и анти-Scl70, отклонения в лабораторных исследованиях, свидетельствующие о возможной онкопатологии (анемия, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия), отсутствие ответа на лечение СС, исчезновение симптомов СС после противоракового лечения и их появление при реактивации онкологического заболевания. С другой стороны, пациенты со склеродермией имеют повышенный риск всех видов рака, причем риск у мужчин выше, чем у женщин. Постоянная аутоиммунная стимуляция, активация В-клеток, хронический воспалительный процесс и фиброз у больных СС могут привести к злокачественной трансформации в определенных системах органов, прежде всего в легких.

Наиболее важным фактором риска развития рака легких у больных СС является интерстициальное поражение легочной ткани, что требует особого внимания со стороны врача при ведении таких больных. Кроме рака легких, больные СС чаще, чем в общей популяции, страдают от злокачественных гематологических заболеваний, рака пищевода, гепатоцеллюлярной карциномы и рака мочевого пузыря. Также возможно развитие склеродермоподобных изменений кожи при воздействии цитотоксических препаратов, используемых для лечения рака (доцетаксел, паклитаксел, блеомицин и др.), лучевой терапии.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, системный склероз, злокачественные заболевания, склеродермоподобный паранеопластический синдром, паранеоплазия, опухолеассоциированная склеродермия, злокачественная трансформация, очаговая склеродермия, локализованная склеродермия, морфея, фиброгенез, склеродактилия, синдром Рейно, капилляроскопические изменения сосудов ногтевого ложа, аутоиммунитет, антиядерные антитела, аутоантитела к топоизомеразе I, антицентромерные антитела, аутоантитела к РНК-полимеразе III, интерстициальное поражение легких, пищевод Барретта, рак легкого, цитотоксическая терапия, циклофосфамид, доцетаксел, блеомицин, профилактика онкопатологии

**Для цитирования:** 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.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61



## SCLERODERMA AS A PARANEOPLASTIC SYNDROME AND TUMORS ASSOCIATED WITH SCLERODERMA

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D. Yu. Andriyashkina

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Patients with systemic scleroderma, or systemic sclerosis (SS), have an increased risk of developing malignant neoplasms. Cancer can be diagnosed immediately prior to SS symptoms, at the stage of diagnosis and years after SS diagnosis. The first two cases may indicate scleroderma-like paraneoplastic syndrome. In this case, the main mechanism of paraneoplastic syndrome development is associated with immune system activation by antigens, expressed by tumor cells, which leads to the development of antibodies that cross-react with body tissues,

causing damage and secondary regeneration. Thus, cancer induces autoimmunity – mutation-specific T-cell immune response, and pathogenetic mechanisms can be the same for fibrogenesis and oncogenesis.

SS clinical and laboratory characteristics that indicate paraneoplastic etiology include minimum time difference between diagnosing scleroderma and cancer, as well as oncopathology in a patient's or family cancer history, late disease onset (after 50 years), SS symptoms in a man, sudden onset and rapid progression of clinical symptoms, expressed or atypical SS symptoms (malaise, fever, significant weight loss), asymmetric or absent Raynaud syndrome, antibodies against RNA polymerase III, absence of anticontromeric antibodies and anti-Scl70, deviations in laboratory tests indicating possible oncopathology (anemia, hypercalcemia, hypergammaglobulinemia), no response to SS treatment, disappearance of SS symptoms after anticancer treatment and their appearance when cancer reactivation. On the other hand, patients with scleroderma have an increased risk of all types of cancer, with men at higher risk than women. Continuous autoimmune stimulation, B-cell activation, chronic inflammatory process and fibrosis in SS patients can lead to malignant transformation in certain organ systems, especially in lungs.

The most important risk factor for lung cancer in SS patients is interstitial lung disease, requiring special attention from a physician. In addition to lung cancer, SS patients more likely than the general population suffer from malignant hematologic diseases, esophageal cancer, hepatocellular carcinoma and bladder cancer. Scleroderma-like skin changes are also possible when cytotoxic drugs are used to treat cancer (docetaxel, paclitaxel, bleomycin, etc.), as well as during radiation therapy.

**Key words:** systemic scleroderma, systemic sclerosis, malignancies, scleroderma-like paraneoplastic syndrome, borderline cancer, tumor-associated scleroderma, malignant transformation, circumscribed scleroderma, localized scleroderma, morphea, fibrogenesis, sclerodactyly, Raynaud syndrome, capillaroscopic changes of nailfold vessels, autoimmunity, antinuclear antibodies, autoantibodies to toisomerase I, anticontromeric antibodies, autoantibodies to RNA polymerase III, interstitial lung disease, Barrett's esophagus, lung cancer, cytotoxicotherapy, cyclophosphamide, docetaxel, bleomycin, cancer prevention

**For citation:** Shostak N.A., Klinenko A.A., Demidova N.A., Andriyashkina D. Yu. Scleroderma as a paraneoplastic syndrome and tumors associated with scleroderma. *Klinistsist = The Clinician* 2020;14(1–2):55–61. (In Russ.).

## Введение

Злокачественные заболевания наряду с инфекционными и сердечно-сосудистыми осложнениями являются одними из наиболее частых причин смерти больных системной склеродермией, или системным склерозом (СС), не связанных непосредственно с данной патологией. Согласно анализу базы данных EUSTAR, включающей 5860 больных СС (из них умерли 284 человека, проанализировано 234 летальных случая), злокачественные новообразования составили в структуре смертности 31 % (33 % – инфекционные осложнения, 29 % – сердечно-сосудистые заболевания) [1]. Рак может быть диагностирован непосредственно перед появлением симптомов СС, на этапе установления диагноза СС и спустя годы после постановки диагноза СС (наиболее часто – спустя 2–3 года после установления диагноза) [2]. В первых 2 случаях может идти речь о наличии у пациента склеродермоподобного паранеопластического синдрома (ПНС). Механизм развития ПНС связан с тем, что антигены, экспрессируемые опухолевыми клетками, активируют иммунную систему, что приводит к выработке антител, которые перекрестно реагируют с тканями организма, вызывая их повреждение и вторичную регенерацию [3, 4]. Таким образом, рак индуцирует аутоиммунитет – мутационно-специфический Т-клеточный иммунный ответ, а патогенетические механизмы могут быть едиными как для фиброгенеза, так и для онкогенеза [5]. Показано, что основной фактор роста фибробластов (bFGF), являющийся одним из ключевых патогенетических механизмов СС, вырабатывается также клетками рака легких и может вызывать фиброз кожи.

С другой стороны, больные СС имеют повышенный риск развития рака по сравнению с населением

в целом, при этом рак является следствием длительного повреждения органов при склеродермии, результатом воздействия цитотоксической терапии, используемой для ее лечения. Предполагают, что постоянная аутоиммунная стимуляция, активация В-клеток, хронический воспалительный процесс и фиброз у больных СС могут привести к злокачественной трансформации в определенных системах органов, прежде всего в легких.

В настоящей статье мы подробно остановимся на склеродермии как проявлении ПНС, а также рассмотрим причины, механизмы, предикторы повышения частоты развития онкопатологии у больных СС.

## Системный склероз как проявление паранеопластического синдрома: клинические и иммунологические особенности

Паранеопластический синдром представляет собой гетерогенную группу расстройств с вовлечением различных органов или систем органов, если появление симптомов причинно связано со злокачественной опухолью, протекающей оккультно или манифестно, а симптомы регрессируют при успешном лечении злокачественного заболевания. Симптомы паранеоплазии не связаны с инвазией, метастазированием или компрессией окружающих тканей опухолью. Основная причина развития тех или иных ПНС связана с воздействием биологически активных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками, или развитием аутоиммунных реакций, вызванных раком.

Приблизительно 8 % всех пациентов со злокачественными новообразованиями страдают от ПНС [6]. Существуют ревматологические, эндокринологические (например, синдром неадекватной секреции

антидиуретического гормона), неврологические (например, синдром Ламберта—Итона), дерматологические (например, черный акантоз) и гематологические паранеоплазии (например, истинная эритроцитарная аплазия) [7]. Ревматологические ПНС связаны с вовлечением суставов, фасций, мышц, кровеносных сосудов или костей.

К ревматологическим ПНС относятся:

1. Часто встречающиеся ПНС:

- паранеопластический артрит;
- ладонный (пальмарный) фасциит с полиартритом;
- ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с отеком;
- панникулит и полиартрит, ассоциированные с раком поджелудочной железы;
- паранеопластический васкулит;
- миозиты, ассоциированные со злокачественными опухолями;
- гипертрофическая остеоартропатия (синдром Пьера Мари—Бамбергера);
- опухолевая остеомалиция;
- склеродермоподобный ПНС.

2. Ревматологические синдромы с неоднозначной связью с опухолью:

- ревматическая полимиалгия;
- рецидивирующий полихондрит;
- адгезивный капсулит;
- синдром Рейно;
- узловатая эритема;
- волчаночноподобные симптомы;
- синдром Стилла взрослых.

Одно из часто встречающихся ревматологических ПНС — СС, которая представляет собой редкое заболевание соединительной ткани, чаще диагностируемое у женщин среднего возраста и характеризующееся фиброзом тканей, дисфункцией сосудов (микроангиопатия) и синтезом специфических аутоантител [8]. Отличительной чертой СС является фиброз кожи (склеродермия). Клиническая картина склеродермии и паранеопластической склеродермии схожа, однако важно отметить, что при опухолеассоциированной склеродермии часто недостаточно всех критериев для установления диагноза СС. Начало заболевания часто внезапное, с диффузным утолщением кожи или генерализованной морфеей. Значительное поражение внутренних органов при паранеопластической СС не развивается. Возможно развитие распространенного утолщения кожи туловища и конечностей при отсутствии характерных склеродактилии, феномена Рейно, интерстициального поражения легких, желудочно-кишечного тракта и сердца [9].

Результаты капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов со склеродермоподобной СС противоречивы. Так, по некоторым данным, характерные для СС капилляроскопические изменения при ПНС отсутствуют [10]. По другим данным, характерные для СС капил-

ляроскопические паттерны (дилатация капилляров, наличие гигантских капилляров, кровоизлияния ногтевого ложа) неотличимы от таковых при склеродермоподобном ПНС [11].

При паранеопластической склеродермии значительно чаще, чем при склеродермии, не ассоциированной с опухолью, наблюдаются отрицательные результаты на антиядерные антитела. Может наблюдаться повышение титра антинуклеарного фактора в отсутствие специфических для СС антител, например высоких титров аутоантител к топоизомеразе I (анти-ScI-70), антицентромерных антител, что указывает, возможно, на существование других, пока неизвестных аутоантигенов, имеющих отношение к пониманию взаимосвязи между склеродермией и раком [10, 12]. С другой стороны, при наличии положительных титров антиядерных антител для больных СС, у которых диагностируется рак, отмечена значимая корреляционная связь выявленной онкопатологии с повышением уровня аутоантител к РНК-полимеразе III [12].

Итак, к клинико-лабораторным особенностям СС, свидетельствующим о паранеопластической этиологии, относятся:

- минимальная разница во времени между установлением диагноза склеродермии и рака;
- наличие онкопатологии в анамнезе у пациента или семейный анамнез рака;
- позднее начало заболевания (после 50 лет);
- развитие симптомов СС у мужчины;
- внезапное начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов;
- выраженные или нетипичные для СС общие симптомы, например недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела;
- асимметричный феномен Рейно, не отвечающий или плохо реагирующий на сосудорасширяющие препараты, или отсутствие феномена Рейно;
- наличие антител против РНК-полимеразы III;
- отсутствие антицентромерных антител и анти-ScI70;
- ненормальные результаты лабораторных исследований, свидетельствующих о возможной онкопатологии, например анемия, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия;
- отсутствие ответа на лечение СС может быть связано с развитием онкологического заболевания;
- исчезновение симптомов СС после противоракового лечения и их появление при реактивации онкологического заболевания.

**Ассоциация системной склеродермии и злокачественных заболеваний: распространенность, клинико-иммунологические особенности пациентов с системной склеродермией и раком**

Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с СС варьирует от 3 до 11 % [13]. Одним из механизмов рака при СС является процесс

хронического повреждения и, соответственно, регенерации ткани, что особенно ярко отражается при развитии рака легкого и пищевода [3]. Пациенты со склеродермией имеют повышенный риск всех видов рака, причем риск у мужчин выше, чем у женщин [12].

В многоцентровом исследовании, включавшем 210 пациентов с СС, у 10 % больных диагностированы злокачественные новообразования: наиболее часто — рак легкого, аденокарцинома молочной железы, колоректальный рак, реже — рак шейки матки и яичника, меланома, рак почки и щитовидной железы. Средняя выживаемость пациентов с СС и раком существенно не отличалась от пациентов без рака и составила 12 лет [14]. Согласно данным крупного метаанализа, включавшего более 6 тыс. пациентов, у больных СС чаще были диагностированы рак легких (относительный риск (ОР) 3,18, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,09–4,85), злокачественные гематологические заболевания (ОР 2,57, ДИ 1,79–3,68), гепатоцеллюлярная карцинома (ОР 4,36, ДИ 2,00–9,51) и рак мочевого пузыря (ОР 2,00, ДИ 1,06–3,77) [15].

Наиболее важным фактором риска развития рака легких у больных СС является интерстициальное поражение легочной ткани, что требует особого внимания со стороны врача при ведении таких пациентов [16]. По данным итальянского ревматологического центра, включавшего 318 больных СС, заболеваемость раком легкого у пациентов с СС по сравнению с общей популяцией, подобранной по полу и возрасту, примерно в 2,5 и более чем в 5 раз выше для пациентов мужского и женского пола соответственно. Наличие рака легких значительно коррелировало с мужским полом, наличием IgG-антител к антигену Scl-70 (ДНК топоизомеразы I), терапией циклофосфамидом, форсированной жизненной емкостью легких <75 % и легочным фиброзом. Кроме того, пациенты с СС и раком были значительно моложе, чем больные СС без рака, а продолжительность заболевания у них была больше [17].

В случае наличия у больного СС рефлюкс-эзофагита, пищевода Барретта, частота развития которых значимо выше, чем в общей популяции, требуется настороженность в отношении развития у этой группы пациентов дисплазии и аденокарциномы пищевода [18]. Риск развития рака пищевода составляет 3 % в год для пациентов с пищеводом Барретта в течение трехлетнего проспективного исследования [19].

Большое внимание в литературе, посвященной опухолеассоциированной склеродермии, уделяется связи различных видов аутоантител с развитием рака у больных СС. Отмечено увеличение риска развития злокачественных новообразований у больных с повышенными титрами антител к РНК-полимеразе III: у таких лиц риск рака возрастал более чем в 5 раз в течение 2 лет после начала симптомов склеродермии [12, 20, 21]. Интересно, что среди пациентов с положительными значениями антител РНК к полимеразе III

диффузная форма СС была связана с раком молочной железы, в то время как лимитированная форма СС — с раком легкого. В целом существенной разницы в частоте развития онкопатологии между лимитированной и диффузными формами СС не отмечено [22].

В отличие от пациентов с положительными значениями антител к полимеразе III больные с положительными показателями антицентромерных антител имели более низкий риск развития рака (стандартизованный коэффициент заболеваемости — 0,59; ДИ 0,44–0,76) [23].

Существует также группа пациентов с СС, «отрицательных» по 3 видам наиболее распространенных аутоантител (антицентромерные (CENP), антитела к топоизомеразе I и антитела к РНК-полимеразе III), однако «положительных» по наличию антинуклеарных антител. При обследовании больных с отрицательными показателями по этим 3 видам антител у 12 % пациентов (в отличие от 3,8 % общей группы) выявлялись антитела к белку, связывающемуся с одной из малых ядерных РНК (анти-RNPC3), которые так же, как и антитела к РНК-полимеразе III, ассоциировались с повышенным риском развития рака при появлении склеродермии. Больные СС с аутоантителами против RNPC3 имели короткий интервал между выявлением рака (в среднем 0,9 года) и развитием СС, аналогичный тому, который наблюдается у пациентов с антителами против РНК-полимеразы III (в среднем 1 год). При этом они имели менее тяжелое поражение кожи и суставов, но более тяжелое рестриктивное поражение легких с более низкой форсированной жизненной емкостью и диффузионной способностью легких, имели легочную гипертензию, более тяжелый феномен Рейно, миопатию. В 50 % случаев злокачественных заболеваний у пациентов с положительными показателями анти-RNPC3 был выявлен рак молочной железы. Больные с анти-RNPC3-антителами также имели худший прогноз с меньшей продолжительностью жизни по сравнению с пациентами с другими подгруппами аутоантител [20].

Благодаря прогностической роли различных аутоантител некоторые авторы предпринимают попытки стратифицировать риск развития рака по клиническим и серологическим фенотипам и таким образом сделать возможным целенаправленный скрининг в этой популяции [23].

#### **Роль цитотоксической терапии в развитии рака у больных склеродермией и развития склеродермии у пациентов с раком на фоне противораковой терапии**

Хорошо известно, что иммуносупрессивная терапия, используемая для лечения СС, может способствовать повышению риска развития рака. Увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря и онкогематологическими заболеваниями связывают прежде всего с накопленными дозами циклофосфамида [24].



Однако показано, что при лечении больных АНЦА-ассоциированными васкулитами цитостатическими препаратами с применением циклофосфида даже после 10 лет наблюдения риск развития рака мочевого пузыря или гематологических злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией не увеличивается, что связано с изменением схем терапии, более быстрым переходом на менее токсичные цитостатики, например азатиоприн. При этом если терапия циклофосфамидом продолжается больше 1 года, риск развития злокачественных новообразований увеличивается [25].

Необходимо помнить, что цитотоксическая противораковая терапия некоторыми препаратами (например, доцетаксел, паклитаксел, блеомицин или карбоплатин) может быть связана с развитием склеродермоподобных расстройств, таких как феномен Рейно, дигитальная ишемия и фиброз кожи, напоминающий СС. В этом случае склеродермоподобные клинические проявления не рассматриваются как паранеопластические [3]. Механизм развития данных повреждений до конца не ясен, однако некоторые авторы связывают их развитие с отложением гликопротеина внеклеточного матрикса (версикана) в коже после лечения доцетакселом [26]. Вследствие механизма окислительного стресса возможно повреждение эндотелиальных клеток с развитием дигитальной ишемии и формированием легочной артериальной гипертензии [27]. Недавно описан случай диагностики СС с поражением внутренних органов, вызванной приемом доцетаксела больной раком молочной железы. У пациентки развились диффузный фиброз кожи кистей, предплечий, склероз кожи и подкожной клетчатки грудной клетки спереди, легочная артериальная гипертензия, выявлено повышение титра антиядерных антител при отсутствии специфических для склеродермии антител, а в ходе наблюдения развился склеродермический почечный криз (при биопсии почки выявлена тромботическая микроангиопатия), что потребовало проведения гемодиализа [28].

#### **Связь онкопатологии и локализованной склеродермии**

Злокачественный опухолевый процесс может сочетаться также с локализованной (очаговой, ограниченной) склеродермией [29]. Локализованная склеродермия подразделяется на наиболее часто встречающуюся бляшечную, линейную, многоочаговую и смешанную формы [30]. В контексте связи онкопатологии и локализованной склеродермии чаще других упоминается лучевая терапия, способная стимулировать развитие очаговой склеродермии или усугубить уже существующие индуративные изменения кожи [31–33]. Склеродермия, вызванная облучением (поверхностная очаговая склеродермия (морфея) после облучения), является достаточно частым осложнением лучевой терапии. Это состояние чаще встречается у женщин, которым проводится лучевая терапия в связи с раком молочной

железы (грудь является наиболее распространенной локализацией, наблюдаемой в 88 % всех зарегистрированных случаев) [34]. У больных появляются четко отграниченные уплотненные бляшки с эритемой различной степени выраженности, локализованные в месте облучения, у части больных распространяющиеся на окружающие области. Возможно образование пузырей [32]. По данным А. Mittal и соавт., у большинства пациентов с морфеей, выходящей за пределы поля излучения, имеются аутоиммунные заболевания, наиболее часто ревматоидный артрит, отмечается увеличение титров антиядерных антител [34].

Морфея обычно развивается в течение года после лучевой терапии. Более чем в 25 % случаев уплотнение распространяется за пределы облученной области и может даже распространяться на отдаленные от облучения участки тела. Описаны случаи развития морфеи после облучения у больных с предшествующими аутоиммунными заболеваниями (витилиго, тиреоидитом Хашимото), что еще раз подтверждает связь развития морфеи с повышенным уровнем антиядерных антител и ее существование с множественными аутоиммунными синдромами [35].

При лечении пациентов с локализованной склеродермией, ассоциированной с лучевой терапией по поводу рака, применяются местные и системные глюкокортикоиды, введение их в поврежденные участки кожи, ингибиторы кальциневрина, гидроксихлорохин, фототерапия и метотрексат (2,5–5 мг в неделю) [33]. В литературе представлен случай эффективности применения тофацитиниба у пациентки с локализованной склеродермией, развившейся после лучевой терапии по поводу протоковой карциномы молочной железы с недостаточной эффективностью преднизолона и непереносимостью метотрексата. Примечательно, что в этом описанном случае пациентка за 3 года до развития рака молочной железы лечилась внутривенным введением иммуноглобулина в связи с синдромом Гийена–Барре, а мать больной страдала ревматоидным артритом [36]. В редких случаях у пациентов с очень сильной болью в области уплотнения кожи может потребоваться паллиативная мастэктомия. Реконструктивные хирургические вмешательства противопоказаны [33].

#### **Меры, направленные на скрининг онкопатологии при системной склеродермии**

Все пациенты с ревматическими воспалительными заболеваниями, в том числе со склероподобными изменениями кожи, при малейшем подозрении на онкопатологию должны пройти обследование с применением скрининговых методов диагностики опухолей, разработанных для населения в целом с учетом возраста больного, включая внимательное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. Особенно сильная онкологическая настороженность

рекомендуется в течение первых 5 лет после постановки диагноза. Показано, что большинство случаев рака молочной железы диагностируется в течение 2–3 лет после первого появления симптомов склеродермии [10].

Очень важное значение имеют такие методы:

- самостоятельная проверка родинок и других образований кожи, особенно асимметричных, с нечеткими границами, изменением цвета или большим диаметром (> 6 мм), регулярные осмотры дерматологом, защита от солнечных лучей;
- внимательный осмотр больного, включающий пальпацию передних и задних шейных, надключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов;
- регулярная проверка функции легких, а также рентгенография грудной клетки или компьютерная томография высокого разрешения 1 раз в год, особенно для курящих пациентов;
- самостоятельное обследование молочных желез 1 раз в месяц, пальпация молочных желез при каждом посещении врача, маммография, ультразву-

ковое исследование молочных желез 1 раз в год, начиная с 40 лет (важно помнить, что фиброз кожи грудной клетки может затруднить пальпацию и повлиять на интерпретацию визуализации) [10].

Широкое внедрение в практику современных медицинских технологий, позволяющих выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях, усиление профилактической деятельности учреждений здравоохранения будут способствовать улучшению диагностики онкопатологии и увеличению продолжительности жизни пациентов [37].

### Заключение

Связь между склеродермией и раком не вызывает сомнений. Часто невозможно провести различие, особенно на ранней стадии заболевания, между идиопатической СС и склеродермоподобными изменениями кожи на фоне необнаруженной опухоли. В связи с этим пациенты с симптомами СС, особенно пожилые, должны быть тщательно обследованы на предмет онкологической патологии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
2. Zhang J.Q., Wan Y.N., Peng W.J. et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):523–7. DOI: 10.1016/j.canep.2013.04.014.
3. Shah A.A., Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):530–5. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834a5081.
4. Kowal-Bielecka O., Bielecki M. Twardzina ukladowa. W: *Reumatologia. Wielka interna*. Ed. M. Puszczewicz, Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Ss.: 127–41. [Kowal-Bielecka O., Bielecki M. Systemic sclerosis. In: *Rheumatology. Great Internet*. Ed. M. Puszczewicz, Warsaw: Medical Tribune Polska, 2010. Pp.: 127–41. (In Polish).
5. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343(6167):152–7. DOI: 10.1126/science.1246886.
6. Pelosof L.C., Gerber D.E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838–54. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.
7. Schmalzing M. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Z Rheumatol* 2018;77(4):309–21. DOI: 10.1007/s00393-018-0445-2.
8. Hachulla E., Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40(2):78–83. DOI: 10.1007/s12016-010-8198-y.
9. Keragala B.S.D.P., Herath H.M.M.T.B., Janappriya G.H.D.C. et al. Scleroderma associated with immunoglobulin A-κ smoldering myeloma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019;13(1):145. DOI: 10.1186/s13256-019-2072-1.
10. Marek M., Rudny R. Scleroderma of geriatric age and scleroderma-like paraneoplastic syndrome – description of two cases. *Reumatologia* 2016;54(2):91–4. DOI: 10.5114/reum.2016.60220.
11. Lambova S., Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1597–9. DOI: 10.1007/s00296-010-1715-8.
12. Shah A.A., Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(6):563–70. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000222.
13. Airo' P., Ceribelli A., Cavazzana I. et al. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol* 2011;38(7):1329–34. DOI: 10.3899/jrheum.101144.
14. Catano J., Guedon A., Riviere S. et al. Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *Rev Med Interne* 2019;40(10):637–44. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.06.004.
15. Onishi A., Sugiyama D., Kumagai S., Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;65(7):1913–21. DOI: 10.1002/art.37969.
16. Kang K.Y., Yim H.W., Kim I.J. et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009;38(4):299–303. DOI: 10.1080/03009740802642062.
17. Colaci M., Giuggioli D., Sebastiani M. et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12(3):374–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.003.
18. Derk C.T., Rasheed M., Artlett C.M., Jimenez S.A. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33(6):1113–6.
19. Wipff J., Coriat R., Masciocchi M. et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR scleroderma trials and research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1440–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker110.
20. Shah A.A., Xu G., Rosen A. et al. Brief Report: Anti-RNPC-3 antibodies as a marker of cancer-associated

- scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(6):1306–12.  
DOI: 10.1002/art.40065.
21. Nadelman D.A., Orbuch D., Sandigursky S., Femia A.N. Systemic sclerosis with malignant acanthosis nigricans in a patient with gastric adenocarcinoma. *JAAD Case Rep* 2019;5(12):1045–7.  
DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.10.003.
  22. Marie I., Gehanno J.F., Bubenheim M. et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(2):151–6.  
DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.002.
  23. Igusa T., Hummers L.K., Visvanathan K. et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1179–86.  
DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-212999.
  24. Zeineddine N., Khoury L.E., Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a review of current data. *J Clin Med Res* 2016;8(9):625–32.  
DOI: 10.14740/jocmr2606w.
  25. Rahmattulla C., Berden A.E., Wakker S.C. et al. Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis diagnosed between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3270–8.  
DOI: 10.1002/art.39317.
  26. Okada K., Endo Y., Miyachi Y. et al. Glycosaminoglycan and versican deposits in taxane-induced sclerosis. *Br J Dermatol* 2015;173(4):1054–8.  
DOI: 10.1111/bjd.13899.
  27. Hung C.H., Chan S.H., Chu P.M. et al. Docetaxel facilitates endothelial dysfunction through oxidative stress *via* modulation of protein kinase C beta: the protective effects of sotrastaurin. *Toxicol Sci* 2015;145(1):59–67.  
DOI: 10.1093/toxsci/kfv017.
  28. Park B., Vemulapalli R.C. Gupta A. et al. Docetaxel-induced systemic sclerosis with internal organ involvement masquerading as congestive heart failure. *Case Reports Immunol* 2017;2017:4249157.  
DOI: 10.1155/2017/4249157.
  29. Дворников А.С., Скрипкина П.А., Дворников С.К. и др. Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия в сочетании с приобретенным витилиго: клиническое наблюдение. *Архив внутренней медицины* 2017;7(1):60–5. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65. [Dvornikov A.S., Skripkina P.A., Dvornikov S.K. et al. Tumor-associated localized scleroderma in conjunction with acquired disseminated form of vitiligo: a clinical case. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2017;7(1):60–5. (In Russ.)].
  30. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А. и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. *Лечебное дело* 2015;(4):45–52. [Shostak N.A., Dvornikov A.S., Klimenko A.A. Localized (focal) scleroderma in general medical practice. *Lechebnoye delo = Medical business* 2015;(4):45–52. (In Russ.)].
  31. Colver G.B., Rodger A., Mortimer P.S. et al. Post-irradiation morphoea. *Br J Dermatol* 1989;120(6):831–5.  
DOI: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01382.x.
  32. Gonzalez-Ericsson P.I., Estrada M.V., Al-Rohil R., Sanders M.E. Post-irradiation morphoea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology* 2018;72(2):342–50.  
DOI: 10.1111/his.13343.
  33. García-Arpa M., Lozano-Martín E., Rodríguez C.R., Rodríguez-Vázquez M. Morphea following radiation therapy in a patient with breast cancer. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(3):243–5.  
DOI: 10.1016/j.ad.2014.07.005.
  34. Mittal A., Mittal V., Panse G. et al. Radiation-induced morphea: Association with autoimmune comorbidities, severity, and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):260–2.  
DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.039.
  35. Machan A., Oumakhr S., Khalidi M. et al. Radiation-induced morphea: autoimmunity as a risk factor. *Neth J Med* 2019;77(1):29–31. PMID: 30774102.
  36. Kim S.R., Charos A., Damsky W. et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep* 2018;4(5):443–5.  
DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.12.003.
  37. Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г., Лопиков К.В. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. *Социальные аспекты здоровья населения* 2011;3(19):2. [Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Estimation of the prospects for early detection of diseases in Russia on the basis of questionnaire of users of internet about their attitudes toward prophylaxis. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2011;3(19):2. (In Russ.)].

#### ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>  
 А.А. Клименко/A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>  
 Д.Ю. Андрияшкина/D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 09.03.2020. **Принята к публикации:** 20.03.2020.

**Article submitted:** 09.03.2020. **Accepted for publication:** 20.03.2020.