

# Анализ онкологических заболеваний при опухоли-ассоциированной локализованной склеродермии

П. О. Казакова

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ООО «Столичная Диагностика 50» (директор Леоненко Валентина Васильевна), Московская область, Рузский район, п.Тучково

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Авторы разных стран не раз корреспондировали о случаях, указывающих на связь локализованной склеродермии со злокачественными заболеваниями. Однако исследований ассоциаций с конкретными видами онкологических заболеваний крайне мало. Необходима более четкая картина, для понимания нюансов разработки ранней диагностики.

**Цель.** Изучить виды злокачественных заболеваний, ассоциированных с локализованной склеродермией, первоочередность дебюта симптоматики процессов, а также оценить причастность лечения онкологической патологии на развитие кожного процесса.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 69 случаев опухоли-ассоциированной склеродермии, обратившихся за 2022–2023 год. Примечательно, что среди пациентов, нет пациентов мужского пола с данной формой заболевания. Средний возраст пациентов составлял  $64,6 \pm 1,72$  лет. Временной промежуток между дебютами двух заболеваний составляет не более 10 лет.

**Результаты.** Чаще других, встречается ассоциация с раком молочной железы (36,23%), раком тела матки (14,71%), раком яичников (13,04%) и базально-клеточным раком (11,77%). В большинстве случаев первоочередно дебютировал злокачественный процесс. Кожная симптоматика, проявлялась первично во всех случаях базально-клеточного рака кожи, раке щитовидной железы, раке ампулы прямой кишки. Случаи рака молочной железы и тела матки демонстрируют как первичный дебют онкологии, так и локализованной склеродермии. Выявлено, что между проявлением злокачественного процесса и клиническими признаками локализованной склеродермии, проходит в среднем  $5,82 \pm 1,2$  лет. При первичном клиническом проявлении кожного процесса, до обнаружения онкологии, в среднем проходит  $4,13 \pm 1,22$  лет. В случаях применения химиотерапии, до проявления кожного процесса проходит  $6,3 \pm 1,96$  лет.

Отмечается ухудшение клинических проявлений локализованной склеродермии при дебюте или рецидиве онкологического заболевания. Также отмечается, что лучевая и химиотерапия может стать триггером для проявления кожной симптоматики.

**Заключение.** Понимание клинических особенностей опухоли-ассоциированной формы локализованной склеродермии поможет в ранней диагностике, продлении и улучшении качества жизни пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Локализованная склеродермия, морфеа, злокачественные новообразования, онкология, паранеопластический синдром.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Analysis of oncological diseases in tumor-associated localized scleroderma

P. O. Kazakova

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> LLC "Stolichnaya Diagnostics 50" (director Valentina Vasilievna Leonenko), Moscow Region, Ruzsky District, Tuchkovo settlement, Russia

## SUMMARY

**Relevance.** Authors have repeatedly corresponded about cases indicating a link between localized scleroderma and malignant diseases. However, there are very few studies of associations with specific types of cancer.

**Goal.** To study the types of malignant diseases associated with localized scleroderma.

**Materials and methods.** A retrospective study was conducted of 69 cases of tumor-associated scleroderma treated in 2022–2023. The average age of the patients was  $64.6 \pm 1.72$  years. The time interval between the onset of two diseases is no more than 10 years.

**Results.** More often than others, there is an association with breast cancer (36.23%), uterine body cancer (14.71%), ovarian cancer (13.04%) and basal cell carcinoma (11.77%). In most cases, the malignant process made its debut first. Skin symptoms manifested primarily in all cases of basal cell carcinoma of the skin, thyroid cancer, rectal ampoule cancer. Cases of breast cancer and uterine cancer demonstrate both the primary debut of oncology and localized scleroderma. It was revealed that an average of  $5.82 \pm 1.2$  years elapse between the manifestation of the malignant process and the clinical signs of localized scleroderma. With the primary clinical manifestation of the skin process, an average of  $4.13 \pm 1.22$  years pass before the detection of oncology. In cases of chemotherapy,  $6.3 \pm 1.96$  years pass before the manifestation of the skin process.

**Conclusion.** Understanding the clinical features of the tumor-associated form of localized scleroderma will help in early diagnosis, prolongation and improvement of the quality of life of patients.

**KEYWORDS:** localized scleroderma, morphea, malignant neoplasms, oncology, paraneoplastic syndrome.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

## Введение

Существуют данные, указывающие на потенциальную связь между локализованной склеродермией и повышенным риском развития злокачественных опухолей [1–3]. Несмотря на отдельные клинические наблюдения, исследования, которые подробно анализируют виды рака, ассоциированные с морфеа, остаются ограниченными [4].

Понимание этой связи имеет важное значение для раннего выявления и мониторинга онкологических заболеваний у пациентов с локализованной склеродермией.

В существующей литературе наблюдается дефицит комплексных исследований, посвященных взаимосвязи между локализованной склеродермией и конкретными онкологическими заболеваниями, необходима более

четкая картина для разработки стратегий раннего выявления и мониторинга онкологических заболеваний у пациентов с локализованной склеродермией. Подобное исследование также открывает новые перспективы для дальнейших научных работ, направленных на изучение механизмов взаимосвязи между аутоиммунными процессами и онкологией.

Исследование корреляции между локализованной склеродермией и различными онкологическими заболеваниями представляет научный интерес.

Анализ литературы показывает, что лучевая терапия часто предшествует развитию локализованной склеродермии, причем этот временной промежуток может составлять несколько лет, однако в большинстве случаев, морфеа дебютирует в первый год, после лечения [5–8].

В 2020 году PartlR. с соавторами опубликовали результаты исследования, в ходе которого выявили, что локализованная склеродермия возникает у 1 пациента из 378, прошедших лучевую терапию [9].

Другие авторы упоминают о развитии кожной ангиосаркомы, меланомы и базалиомы вместе с локализованной склеродермией на области, подвергшейся лучевому лечению [10].

Хоть и очевидная связь развития локализованной склеродермии именно на фоне проведения лучевой терапии при раке молочной железы, существуют клинические кейсы, рассказывающие о развитии морфеа на фоне химиотерапии [11]. Помимо онкологии молочной железы, встречаются случаи с меланомой [12], при лечении которой ингибиторами иммунных контрольных точек развилась локализованная склеродермия. Стоит отметить, что те же лекарственные препараты используются для лечения рака легких, почек, головы и шеи, колоректального рака, гепатоцеллюлярного рака и лимфомы Ходжкина. Упоминание о данных онкологических заболеваниях нередко встречается при склеродермии [13].

Развитие локализованной склеродермии на фоне лечения первичной опухоли встречается наиболее часто, однако это не единственный вариант развития опухоль-ассоциированной локализованной склеродермии. Сообщается об образовании плоскоклеточного рака кожи на фоне длительно протекающей локализованной склеродермии. Характерно, что чаще поражаются нижние конечности, в том числе у пациентов детского возраста [14].

Симптомокомплекс, называемый карциноидным синдромом, возникающий при медленно развивающихся нейроэндокринных опухолях различных органов, вероятно, при продукции вазоактивных веществ опухолью, стимулирует развитие фиброгенеза в коже, приводя к локализованной склеродермии [15].

Отдельные сообщения, посвященные рассматриваемой теме, представляют ценную информацию, но отсутствие углубленных исследований создает пробел в знаниях, что ограничивает понимание заболевания и разработку эффективных методов диагностики и лечения.

Согласно клиническим рекомендациям по «Локализованной склеродермии» утвержденными в 2020 году: в Российской Федерации распространенность

локализованной склеродермии в 2018 году составила 15,9 на 100 тысяч населения, заболеваемость – 4,1 на 100 тысяч населения [16]

По данным Росстата: за тот же 2018 год, количество человек с впервые выявленными злокачественными заболеваниями составило 542,6 тысяч человек, а в 2022 году 523,7 тысяч человек [17].

## Материалы и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, филиал клиника им. В. Г. Короленко начиная с 2021 год по 1 полугодие 2024 года. За этот период первичных пациентов с локализованной склеродермией выявлено 413 человек, из них 63 мужчины, средний возраст которых  $45,92 \pm 4,03$  лет, женщин 350, средний возраст  $56,66 \pm 1,65$  лет.

Отдельно проанализирован двухлетний период 2022–2023 года, где выявлено 15 мужчин с локализованной склеродермией, возрастом  $47,47 \pm 8,85$  лет, и 225 женщин среднего возраста  $56,19 \pm 2,1$  лет. Среди них выявлено 69 пациентов с локализованной склеродермией, ассоциированной со злокачественными онкологическими заболеваниями. Среди исследованных 69 женщин. Средний возраст пациентов  $64,6 \pm 1,72$  лет. Опухоль-ассоциированной локализованной склеродермии у пациентов мужского пола за весь исследованный период не обнаружено.

В анализе участвовали медицинские карты пациентов, с установленным диагнозом локализованная склеродермия. Диагноз подтвержден гистологическим методом. Врач-ревматолог, проведя диагностическое исследование, исключил системность процесса. Все пациенты имеют злокачественное заболевание в анамнезе. Онкологическое заболевание верифицировано морфологически. Временной промежуток между дебютами двух заболеваний составляет не более 10 лет.

Из медицинских записей вручную были собраны данные о поле, возрасте пациентов, дате начала локализованной склеродермии, локализации очагов, дате клинического дебюта злокачественного новообразования, особенностях течения заболевания, способах и длительности лечения.

## Результаты

При анализе полученных данных, выявлена ассоциация с некоторыми злокачественными новообразованиями (рис. 1), среди которых самыми часто встречающимися является рак молочной железы, встречающийся у 25 пациентов (36,23 %), рак тела матки у 10 пациентов (14,71 %), рак яичников у 9 человек (13,04 %), базальноклеточный рак кожи, также встречается у 8 пациентов (11,77 %).

Важным моментом, в анализе причин развития заболевания, является первоочередность возникновения процессов (рис. 2). При большинстве злокачественных нозологий первоочередно демонстрируется развитие онкологического процесса в организме. Во всех наблюдаемых случаях, локализованная склеродермия появилась первично при базально-клеточном раке кожи, раке щитовидной железы

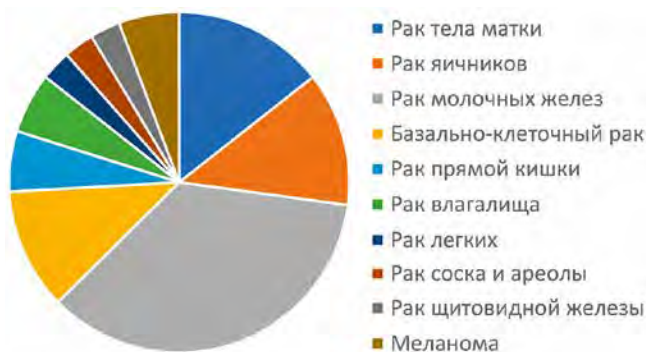


Рисунок 1. Виды онкологических заболеваний у исследованных пациентов

и раке ампулы прямой кишки. Более интересны случаи рака молочной железы и тела матки, в связи с тем, что демонстрируют, как первичное проявление злокачественного процесса, так и локализованной склеродермии. При раке тела матки встречаются ситуации, когда оба заболевания дебютировали практически одновременно, что затрудняло пациента обозначить первоочередность процессов.

Временной промежуток между клиническим дебютом заболеваний представляет не меньший научный интерес, так было выявлено, что при первичном онкологическом процессе, перед проявлением локализованной склеродермии, проходит, в среднем,  $5,82 \pm 1,2$  лет (доверительный интервал (ДИ) 5,46–6,18). Между дебютом локализованной склеродермии и онкологического заболевания, проходит, в среднем,  $4,13 \pm 1,22$  лет (ДИ 3,65–4,61). Дополнительно были рассмотрены случаи, когда при первоначальном онкологическом процессе, применялась химиотерапия. В таких ситуациях временной промежуток составляет  $6,3 \pm 1,96$  лет (ДИ 5,45–7,17).

В некоторых клинических случаях проявление онкологического заболевания сопровождалось ухудшением кожного процесса, а при меланоме и раке щитовидной железы, дебют склеродермии приходился на рецидив онкологического заболевания (рис. 3).

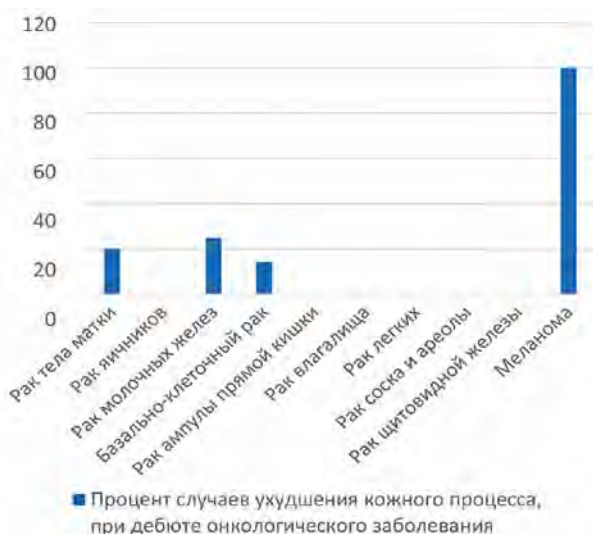


Рисунок 3. Ухудшение кожного процесса, при клиническом дебюте онкологического заболевания, у пациентов с первичным проявлением локализованной склеродермии

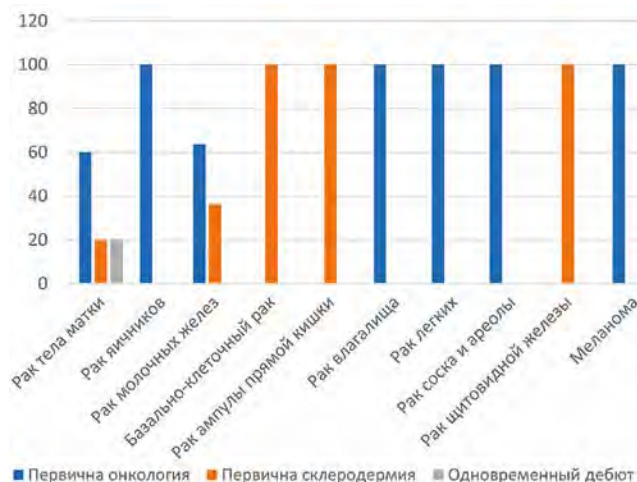


Рисунок 2. Первоочередность возникновения заболеваний

Принимая во внимание описанные в литературе случаи, возникновения локализованной склеродермии на фоне терапии онкологического процесса, внимательнее были рассмотрены подобные ситуации в ходе нашего ретроспективного анализа (рис. 4).

Локализованная склеродермия, ассоциированная с онкологическими заболеваниями, возникала во всех наблюдаемых случаях, после лучевой терапии по поводу рака влагалища и рака соска и ареолы. В 14,71% локализованная склеродермия дебютировала, после лучевой терапии по поводу рака молочных желез.

Все рассмотренные случаи локализованной склеродермии, ассоциированные с раком легких, имели химиотерапию в анамнезе, до дебюта кожной симптоматики.

В 71,73% локализованной склеродермии, ассоциированной с раком молочных желез, с первоочередным проявлением онкологического процесса, химиотерапия также предшествовала локализованной склеродермии. Тоже релевантно для 50% случаев с раком яичников.

В ситуациях проявления кожной симптоматики локализованной склеродермии вторично, после лечения онкологического заболевания химиотерапией, в качестве химиотерапии использовались препараты из антиэстрогенных препаратов с противоопухолевым действием,

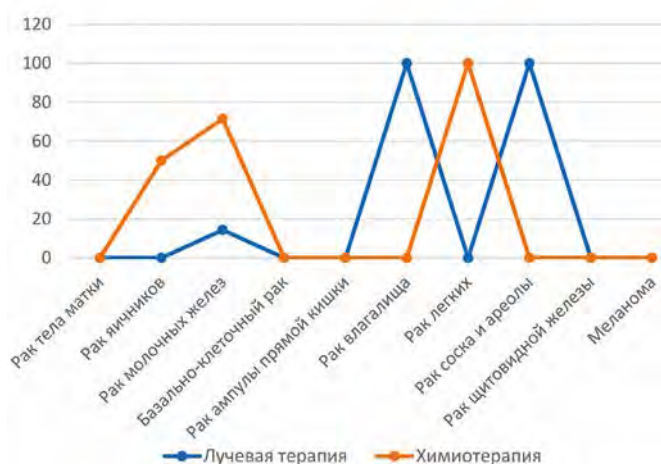


Рисунок 4. Процент возникновения локализованной склеродермии, на фоне терапии злокачественного процесса

противоопухолевые препараты алкилирующего действия, содержащие платину, а также противоопухолевое средство-алкалоид, ингибитор митоза.

## Выводы

Преимущественно болеют женщины в возрасте старше 60 лет. Отсутствие пациентов мужского пола с данной формой локализованной склеродермией, может объясняться следующими причинами:

- Низкая приверженность к своевременному медицинскому обследованию.
- Более ранний возраст дебюта локализованной склеродермии.
- Гендерспецифические особенности заболевания.
- Недостаточная выборка пациентов.

Выявление истинной причины данного результата проведенного ретроспективного исследования, представляет интерес для дальнейшей работы.

Наиболее часто опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия встречается при раке молочных желез, тела матки, яичников, базально-клеточном раке кожи.

Триггером для развития кожных проявлений, в некоторых случаях, могут служить лучевая и химиотерапия. Между началом клинических проявлений заболеваний может проходить от нескольких месяцев до 10 лет.

В отличие от клинических кейсов, показывающих связь с применением контрольных точек иммунитета, в нашем исследовании прослеживается тенденция к возможной причастности и других противоопухолевых средств.

Очевидно, что возможно как первичное проявление клинических симптомов онкологического, так и кожного процессов. Отмечается ухудшение или начало кожной симптоматики, при рецидиве злокачественного заболевания.

Ассоциация локализованной склеродермии с различными злокачественными заболеваниями подчеркивает важность скрининга на онкологические заболевания у пациентов с кожными проявлениями. Клиницисты должны быть бдительны в отношении возможной связи между кожными симптомами и противоопухолевой терапией.

Модели взаимосвязи между кожными проявлениями и онкологическими процессами остаются сложными. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения патофизиологических механизмов и установления временных корреляций. Понимание этих взаимосвязей

имеет решающее значение для разработки всеобъемлющих стратегий лечения пациентов с локализованной склеродермией.

## Список литературы / References

1. Дворников, А. С. Нейроэндокринные изменения у пациентов со склеродермией опухоль-ассоциированной форм. А. С. Дворников. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. С. 23. – EDN RSTLTP. Dvornicov A. S. Neuroendocrine changes in patients with scleroderma-associated form tumor. Vestnik novykh medicinskih tekhnologii. 2013; № 1: P. 23. (In Russ.).
2. Паранеопластические изменения кожи (acanthosis nigricans maligna) при генерализованном раке шейки матки (клиническое наблюдение). О. Г. Овсий, Г. П. Генс, Л. И. Коробкова, А. Г. Малявин. Доктор.ру. 2014. № 9–10 (97–98). С. 25–27. – EDN PTDBBZ. Ovsy O. G., Gens G. P., Korobkova L. I., Malyavin A. G. Paraneoplastic skin changes (acanthosis nigricans maligna) in generalized cervical cancer (clinical observation). Doktor. Ru. 2014; № 9–10: P. 25–27. (In Russ.).
3. Дворников А. С. Кожные проявления при опухоль-ассоциированных аутоиммунных заболеваниях- Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII, № 2: с. 415. Dvornicov A. S. Skin manifestations at tumor associated autoimmune diseases with. Vestnik novykh medicinskih tekhnologii. 2011. T. XVIII, № 2: P. 415. (In Russ.).
4. Jedlickova H., Durčanská V., Vašků V. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? Acta Dermatovenereol Croat. 2016. Apr; 24 (1): 78–80. PMID: 27149136
5. Zahn C. A., Feldmeyer L., Blum R., Mainetti C. Post-Irradiation Morphea of the Breast in a Patient with Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: Case Report and a Literature Review. Case Rep Dermatol. 2022 May 30; 14 (2): 144–150. DOI: 10.1159/000524514. PMID: 35813833; PMCID: PMC9209955
6. Gonzalez-Ericsson P. I., Estrada M. V., Al-Rohil R., Sanders M. E. Post-irradiation morphea of the breast: a case report and review of the literature. Histopathology. 2018 Jan; 72 (2): 342–350. DOI: 10.1111/his.13343. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29110314
7. Künzel S. R., Günther C. Postradiogene Morphea – eine Übersicht [Radiation-induced morphea-an overview]. Dermatologie (Heidelberg). 2024 Mar; 75 (3): 214–217. German. DOI: 10.1007/s00105-023-05292-6. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38240813
8. Parfll R., Reglitzig P., Lukasiak K., Winkler P., Kapp K. S. Incidence of Morphea following Adjuvant Irradiation of the Breast in 2,268 Patients. Breast Care (Basel). 2020 Jun; 15 (3): 246–252. DOI: 10.1159/000502030. Epub 2019 Aug 16. PMID: 32774218; PMCID: PMC7383247
9. de Giorgi V., Santi R., Grazzini M., Papi F., Gori A., Rossari S., Massi D., Lotti T. Synchronous angiosarcoma, melanoma and morphea of the breast skin 14 years after radiotherapy for mammary carcinoma. Acta Derm Venereol. 2010 May; 90 (3): 283–6. DOI: 10.2340/00015555-0841. PMID: 20526547
10. Farugia S., Mercieca L., Betts A., Refalo N., Boffa M. J. Scleroderma Secondary to Pembrolizumab: A Case Report and Review of 19 Cases of Anti-PD-1-Induced Scleroderma. Case Rep Oncol. 2023 Sep 6; 16 (1): 846–856. DOI: 10.1159/000533373. PMID: 37900813; PMCID: PMC10601745
11. Acar A., Oraloglu G., Yaman B., Karaarslan I. Nivolumab-induced plaque morphea in a malign melanoma patient. J Cosmet Dermatol. 2021 Aug; 20 (8): 2645–2647. DOI: 10.1111/jocd.13914. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33355973
12. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. Am J Clin Dermatol. 2018 Jun; 19 (3): 345–361. DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3. PMID: 29256113
13. Склеродермия как паранеопластический синдром и опухоли, ассоциированные со склеродермией. Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова, Д. Ю. Андрияшкина. Клиницист. 2020. Т. 14, № 1–2: 55–61. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61. – EDN CYCQKJ. Shostak N. A., Klimenko A. A., Demidova N. A., Andriyashkina D. Yu. Scleroderma as a paraneoplastic syndrome and tumors associated with scleroderma. The Clinician. 2020; 14 (1–2): 55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61>
14. Ruiz-Matta J. M., Flores-Bozo L. R., Dominguez-Cherit F. Metastatic Squamous Cell Carcinoma in a Patient with Disabling Pansclerotic Morphea of Childhood. Pediatr Dermatol. 2017 Jul; 34 (4): e164–e167. DOI: 10.1111/pde.13160. Epub 2017 May 23. PMID: 28543434
15. Koch K., Grayson W. Carcinoid Syndrome-Induced Scleroderma-Like Disease. Dermatopathology [Basel]. 2019 Jun 26; 6 (2): 99–104. DOI: 10.1159/000496388. PMID: 31700850; PMCID: PMC6827453
16. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и заболеваниями кожи за 2017–2018 годы (статистические материалы). Москва 2019. С. 208. Resources and activities of medical organizations of dermatovenereological profile. Incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and skin diseases for 2017–2018 (statistical materials). Moscow 2019. P. 208. (In Russ.).
17. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

Статья поступила / Received 10.04.2025  
Получена после рецензирования / Revised 19.05.2025  
Принята в печать / Accepted 23.05.2025

## Сведения об авторе

**Казакова Полина О.**, врач-дерматовенеролог<sup>2</sup>, соискатель кафедры кожных болезней и косметологии<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ООО «Столичная Диагностика 50» (директор Леоненко Валентина Васильевна). Московская область, Рузский район, п.Тучково

Для переписки: Казакова Полина О. E-mail: daphna94@mail.ru

## About author

**Kazakova Polina O.**, dermatovenerologist<sup>2</sup>, applicant for a degree at Dept of Skin Diseases and Cosmetology<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> LLC "Stolichnaya Diagnostics 50" (director Valentina Vasilievna Leonenko), Moscow Region, Ruzsky District, Tushkovo settlement, Russia

For correspondence: Kazakova Polina O. E-mail: daphna94@mail.ru

Для цитирования: Казакова П. О. Анализ онкологических заболеваний при опухоль-ассоциированной локализованной склеродермии. Медицинский алфавит. 2025; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-92-95>

For citation: Kazakova P. O. Analysis of oncological diseases in tumor-associated localized scleroderma. Medical alphabet. 2025; (8): 92–95. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-8-92-95>