

Куклин И.А.<sup>1</sup>, Кохан М.М.<sup>1</sup>, Волкова Н.В.<sup>2</sup>, Скляр М.С.<sup>3</sup>, Сафонова Г.Д.<sup>1</sup>

## Опыт диагностики и лечения первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

1 - ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург; 2 - Клиника лазерной косметологии «Линлайн», г. Екатеринбург; 3 - ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург.

Kuklin I.A., Kokhan M.M., Volkova N.V., Sklyar M.S., Safonova G.D.

### Experiment of diagnostics and treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma

#### Резюме

В статье представлен краткий обзор литературы о заболеваемости, классификации, клинических проявлениях, а также современных методах диагностики и лечения первичных кожных диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом. Описан клинический случай диагностики и лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей, клиника, диагностика, лечение

#### Summary

The article provides a brief review of the literature about the incidence rate, classification, clinical manifestations, as well as modern methods of diagnostics and treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. Here is also presented a case report.

**Key words:** primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, a type of lower limb, clinical findings, diagnostics, treatment

#### Введение

Первичные кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развитие которых обусловлено неопластической пролиферацией в коже клонов Т-лимфоцитов, NK-клеток или В-лимфоцитов, аффинных к кожной ткани. По данным литературы заболеваемость первичными кожными лимфомами в мире варьирует от 0,3 до 1,18 случаев на 100 тысяч населения и продолжает увеличиваться. Первичные кожные В-клеточные лимфомы составляют от 10% до 30% всех форм лимфом кожи, характеризуются, как правило, относительно однотипным клиническим течением и благоприятным прогнозом [1,2,3].

Согласно классификации WHO-EORTC В-клеточные лимфомы кожи подразделяют на 5 типов: первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны; первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра; первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей; первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая; интраваскулярная крупноклеточная В-клеточная лимфома [1,2,4,5].

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей составляет примерно 5-10% от всех кожных В-клеточных лимфом.

Эта форма В-клеточных лимфом встречается преимущественно у пожилых женщин (медиана - 78 лет), проявляется быстро растущими узлами и бляшками, располагающимися на коже нижних конечностей. В дерме определяется инфильтрат из центробластов, иммунобластов и в меньшей степени centrocytes. Опухолевые клетки диффузно инфильтрируют дерму с замещением нормальных тканей и облитерацией придатков. Инфильтрат может проникать и в подкожную клетчатку. Эпидермис обычно интактен и отделен зоной неизмененного коллагена (Grenz zone). Реактивный инфильтрат и стромальная реакция выражены слабо. Опухолевые клетки экспрессируют CD20+, CD79a+, bcl2+, MUM-1/IRF4+ и FOX-P1+. Пятилетняя выживаемость больных составляет в среднем 55%. Вовлечение других участков тела при этом типе возможно и ассоциируется с ухудшением прогноза [6,7,8].

Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома другого типа по многим патоморфологическим характеристикам совпадает с первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, тип нижних конечностей, клинически характеризуется солитарными узлами, расположенными на других участках кожного покрова, чаще - в области головы и шеи. Опухолевый инфильтрат экспрессирует CD20+, CD79a+ [4,7].

Лечение первичных кожных диффузных крупноклеточных В-клеточных лимфом зависит от типа опухоли и стадии онкологического процесса. Схемы терапии включают локальную радиотерапию, кортикостероиды (в том числе их внутривенное введение), моноклональные антитела (ритуксимаб), иммуномодуляторы (интерферон альфа-2а, внутривенное введение), моноклимотерапию (доксорубин), полихимиотерапию (циклофосфамид, доксорубин и винкристин), в том числе в сочетании с моноклональными антителами [1,2,6].

В качестве примера клинических проявлений, диагностики и лечения первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы приводим описание собственного наблюдения.

Больная З., 1949 г.р., обратилась в клинику ООО «Европейский медицинский центр УГМК-Здоровье» с жалобами на опухолевидное образование на коже волосистой части головы, болезненное при пальпации.

Анамнез заболевания: считает себя больной с июля 2015 года, когда впервые обратила внимание на появление небольшого элемента на коже волосистой части головы, не сопровождающегося субъективными ощущениями. В течение первого месяца заболевания больная обратилась к дерматовенерологу по месту жительства, где была проведена биопсия кожи и по результатам патоморфологического исследования был установлен диагноз: локализованная склеродермия. По завершении курса наружной терапии (гидрокортизоновая мазь х 2 раза в сутки, в течение 14 дней) улучшения не наблюдалось. Со слов больной, образование постепенно увеличивалось в размере, появилась болезненность при пальпации. В связи с неэффективностью предшествующей терапии и ухудшением кожного процесса больная была направлена в ГБУ СО «УрНИИДВИИ» для уточнения диагноза.

Анамнез жизни, аллергоанамнез и профессиональный маршрут у больной без особенностей. Наследственность по кожным заболеваниям и онкопатологии не отмечена.

Объективно: больная среднего роста, правильного телосложения, удовлетворительного питания. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 130/86 мм рт. ст., ЧСС 70 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень и селезенка не увеличены. Пальпируются подчелюстные и заушные лимфатические узлы овальной и округлой формы, эластической консистенции, безболезненные, подвижные, до 1 см в диаметре. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: непораженные участки кожных покровов физиологической окраски, нормальной влажности и тургора. Видимые слизистые влажные, физиологической окраски. Кожный процесс представлен опухолевидным образованием неправильной формы, плотной консистенции, розово-красного цвета, диаметром 4х4,5 см, локализованным на коже волосистой части головы, в проекции затылочной области справа. Очаг инфильтрирован, возвышается над поверхностью кожи на 0,5 см, имеет неровную и бугристую поверхность с частично со-



Рис. 1. Больная З., опухолевидное образование на коже затылочной области волосистой части головы с частичным сохранением роста волос.

храненными волосными фолликулами и ростом волос. По правому краю очага, в месте изъятия биопсийного материала, определяется рубцовая деформация кожи нормотрофического характера (рис. 1). Волосы и ногтевые пластинки не изменены. Дермографизм красный, быстрый.

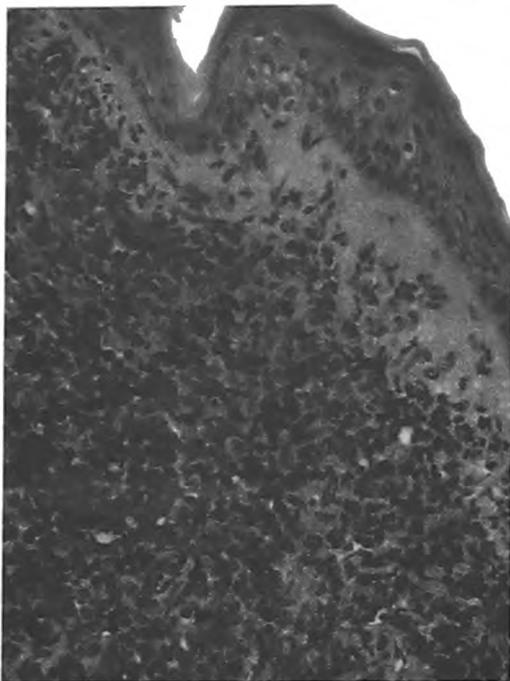
Лабораторные данные. Общий анализ крови: Нб - 131 г/л, эр. - 4,21х10<sup>12</sup>/л, лейкоц. - 5,5х10<sup>9</sup>/л, нейтр. - 2,8х10<sup>9</sup>/л, эоз. - 0,3х10<sup>9</sup>/л, лимф. - 2,1х10<sup>9</sup>/л, мон. - 0,3х10<sup>9</sup>/л, СОЭ - 5 мм/ч. В общем анализе мочи и иммунограмме отклонений не выявлено. В биохимической гепатограмме - повышение холестерина до 6,53 ммоль/л. Комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательный. Антитела к ВИЧ, гепатитам В и С не обнаружены.

На консилиуме дерматовенерологов в клинике ГБУ СО «УрНИИДВИИ» был заподозрен диагноз онкопатологии кожи, в связи с чем больная была направлена к хирургу для проведения повторной инцизионной биопсии кожи из области очага.

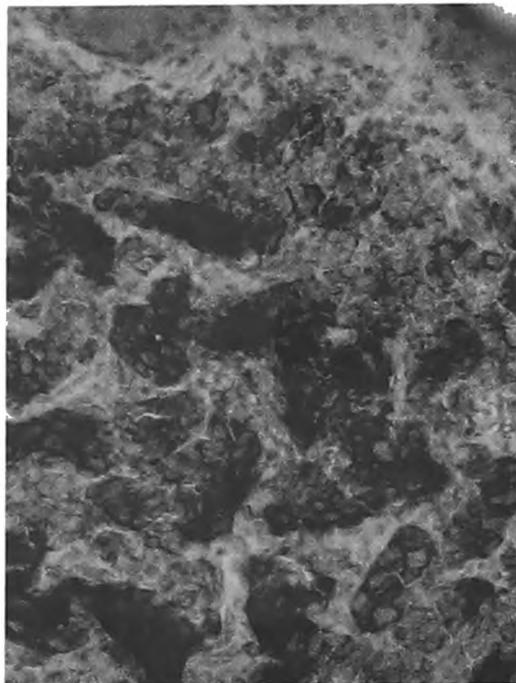
Результаты патоморфологического исследования биоптата кожи: эпидермис без существенных изменений. В дерме плотный диффузный инфильтрат без признаков эпидермотропности, образованный крупными лимфоидными клетками с амфотильной цитоплазмой, округлыми и овальными ядрами. Отмечается высокий уровень митоза и апоптоза (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи: клетки опухоли диффузно экспрессируют CD20 (L26) и не экспрессируют CD3 (SP7), Bcl-2 (100/D5), CD10 (56C6), CD30 (Ber-H2). Определяется минимальное количество реактивных Т-лимфоцитов (CD3+, Bcl-2+, CD20-). Индекс Ki67 (SP6) - около 90% (рис. 3). Заключение: гистологическое строение и иммунофенотип опухоли соответствуют первичной кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме типа нижних конечностей, Bcl-2 негативной.

На основании анамнеза заболевания, клинических и патоморфологических данных, результатов иммуногистохимического исследования биоптата кожи больной был установлен окончательный нозологический диагноз: первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей, Bcl-2



**Рис. 2.** В дерме диффузный инфильтрат из лимфоидных клеток, преимущественно крупного размера, с ядрами варибельной формы и высокой митотической активностью. Эпидермотропизм не выражен. Увеличение 400.



**Рис. 3.** Большое количество крупных CD20+ лимфоцитов в дермальном инфильтрате. Интактный эпидермис, наличие *grenz zone*. Увеличение 400.

негативная, IA (Ann Arbor). Больная была направлена на лечение к гематологу.

В городском гематологическом центре в результате проведенных 2 курсов полихимиотерапии по протоколу R-СНОР был достигнут полный регресс опухоли (рис. 4), больная остается под наблюдением у гематолога по месту жительства.

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость повышения информированности врачей дерматовенерологов амбулаторного звена о пер-



**Рис. 4.** Состояние больной после проведения 2 курсов полихимиотерапии.

вичных лимфомах кожи, подчеркивает необходимость своевременного проведения клинико-лабораторного обследования больных с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования биоптата кожи.■

*Куклин Игорь Александрович – доцент, к.м.н., старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург. Кохан Муза Михайловна – Заслуженный Врач России, профессор, д.м.н., заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург. Волкова Наталья Владимировна – к.м.н., врач дерматолог сети клиник «Линлайн», г. Екатеринбург. Скляр Михаил Семенович – д.м.н., генеральный директор ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург. Сафонова Галина Дмитриевна – к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Куклин Игорь Александрович, 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8, тел.: 8-912-26-19-777, e-mail: kuklin71@mail.ru.*

**Литература:**

1. *Haverkos B., Tyler K., Gru A.A. et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. The Oncologist 2015; 20: 1161-66.*
2. *Lima M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. An. Bras. Dermatol. 2015; 5 (90): 687-706.*
3. *Малишевская Н.П., Кохан М.М., Соколова А.В., Куклин И.А. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / под общ. ред. Н.В. Кунгурова. - Екатеринбург: Изд-во Урал. Ун-та 2016; 168.*
4. *Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105 (10): 3768-85.*
5. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. Деловой экспресс 2016; 768.*
6. *Виноградова Ю.Е., Потекаев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи: диагностика и лечение. М.: Практическая медицина 2014; 176.*
7. *Молочков А.В., Ковригина А.М., Кильдюшевский А.В., Караулов А.В. Лимфома кожи. М.: Издательство БИНОМ 2012; 184.*
8. *Дерматоонкология / Под редакцией Г.А. Галли-Озлы, В.А. Малочкова, Ю.В. Сергеева. М.: Медицина для всех 2005; 872.*