

Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями

Антелава О.А.¹, Хелковская-Сергеева А.Н.²,
Чичасова Н.В.¹, Раденска-Лоповок С.Г.², Глухова С.И.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
¹19991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
²115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

¹Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Ольга Алексеевна Антелава; antelavao@gmail.com

Contact: Olga Antelava; antelavao@gmail.com

Поступила 05.11.15

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа приобретенных системных заболеваний с преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Основными представителями ИВМ являются полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ). Эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь между ПМ/ДМ и злокачественными новообразованиями (ЗН), риск выявления которых выше, чем в популяции соответствующих возрастных групп. Частота ЗН при ПМ/ДМ колеблется в диапазоне от 9 до 50%. Связь со ЗН описана при каждом подтипе ИВМ, однако наиболее часто они выявляются при ДМ. Пациенты, страдающие ПМ/ДМ, ассоциированным со ЗН, имеют худший прогноз, чем больные ЗН. Раннее выявление ЗН позволило бы улучшить прогноз у этих больных. Опубликованные исследования выделяют демографические, клинические и лабораторные факторы, повышающие риск выявления ЗН у пациентов с ПМ/ДМ. Тем не менее все они охватывают небольшие группы больных, полученные результаты неоднородны и не вполне убедительны, что требует дальнейшего, более масштабного, изучения этой проблемы. **Цель исследования** — выявление и идентификация особенностей паранеопластического миозита (ПнМ). **Материал и методы.** В исследование включены 320 пациентов с достоверным диагнозом ИВМ, наблюдавшихся за период с 1996 по 2016 г. Пациентам проводили лабораторное исследование, мануальное мышечное тестирование силы проксимальных мышц по 10-балльной шкале и электромиографическое исследование игольчатыми электродами.

Результаты и обсуждение. ПнМ был выявлен у 32 (10%) из 320 больных ИВМ. Среди пациентов с ПнМ было 6 (19%) мужчин и 26 (81%) женщин. Средний возраст дебюта ПнМ составлял 55,4 года. Дебют клинической картины болезни был представлен характерным кожно-мышечным синдромом у 19 (59%) пациентов, у 18 (41%) из них ЗН обнаружено в течение первого года от начала болезни. У 13 (41%) больных манифестация ЗН предшествовала картине ПМ/ДМ. Наиболее часто выявляли рак яичников (37,5%), ЗН легкого и молочной железы (15%), далее следовали ЗН кишечника (12,5%), крови (6,3%), матки (6%) и желудка (3,1%). Медиана выживаемости больных с ПнМ составила 5 лет.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии; полимиозит; дерматомиозит; паранеопластический миозит.

Для ссылки: Антелава ОА, Хелковская-Сергеева АН, Чичасова НВ и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):289–298.

MYOSITIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT TUMORS

Antelava O.A.¹, Khelkovskaya-Sergeeva A.N.², Chichasova N.V.¹, Radenska-Lopovok S.G.², Glukhova S.I.²

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of acquired systemic diseases mainly involving skeletal muscles. The main representatives of IIM are polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM). Epidemiological surveys demonstrate that there is a relationship between PM/DM and malignant neoplasms (MNs), the detection risk of which is higher than that in the population of respective age groups. The rate of MNs in PM/DM ranges from 9 to 50%. The relationship to MNs is described in each subtype of IIM; however, these are most common in DM. The patients suffering from PM/DM associated with MNs have a worse prognosis than those without MNs. The early detection of MNs could improve the prognosis in these patients. The investigations published identify demographic, clinical, and laboratory factors increasing MN detection risks in patients with PM/DM. Just the same, they all cover small patient groups; the findings are heterogeneous and not well convincing, which calls for a further larger-scale study of this problem.

Objective: to reveal and identify the specific features of paraneoplastic myositis (PnM).

Subjects and methods. The investigation included 320 patients with a valid diagnosis of IIM, who had been followed up in the period of 1996 to 2016. The patients underwent laboratory tests, manual proximal muscle strength testing using a 10-point scale and electromyographic examination with needle electrodes.

Results and discussion. PnM was detected in 32 (10%) of the 320 patients with IIM. Among the patients with PnM, there were 6 (19%) men and 26 (81%) women. The mean age at the onset of PnM was 55.4 years. PnM manifested with characteristic musculocutaneous syndrome in 19 (59%) patients; 18 (41%) of them were found to have MNs within the first year after disease onset. The manifestation of MNs was preliminary to the picture of PM/DM in 13 (41%) patients. The most commonly detected conditions were ovarian cancer (37.5%), MNs of the lung and breast (15%); next were MNs of the intestine (12.5%), blood (6.3%), uterus (6%), and stomach (3.1%). The median survival was 5 years in patients with PnM.

Key words: idiopathic inflammatory myopathies; polymyositis; dermatomyositis; paraneoplastic myositis.

For reference: Antelava OA, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Chichasova NV, et al. Myositis associated with malignant tumors. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):289–298 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-289-298>

Проблема паранеопластического синдрома (ПнС) вызывает интерес врачей различных специальностей, но пока она недостаточно широко освещена в медицинской литературе.

ПнС, являясь следствием злокачественного новообразования (ЗН), обусловлен неспецифическими реакциями на опухоль (первичную или метастатическую), не связан-

ными непосредственно с локальным ростом опухоли, и представляет собой группу различных нарушений со стороны органов и систем, развившихся как на клинической, так и на доклинической стадии опухолевого процесса. Коварство последнего варианта связано с наибольшими диагностическими трудностями, когда ПнС трактуется как самостоятельное заболевание [1, 2].

Дерматологи неоднократно обращали внимание на полиморфизм кожных проявлений при ПнС [3–5], подчеркивая необходимость онкологической настороженности в случаях «беспричинной» рецидивирующей эритродермии [6–8], которая может быть единственным проявлением на этапе бессимптомного существования ЗН [9].

ПнС широко изучается в неврологии, когда иммуноопосредованное повреждение нейронов при различных опухолях приводит к аутоиммунным расстройствам, в том числе к миастеническому синдрому Ламберта–Итона [10]. Многообразие проявлений ПнС в ревматологической практике, включая суставные и периартикулярные нарушения, кожные и мышечные проявления, маскирующие доклиническую стадию ЗН, ведут к несвоевременной диагностике опухоли и необратимым последствиям.

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) — гетерогенная группа системных аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся воспалительным поражением поперечнополосатой мускулатуры и внескелетными проявлениями, включая поражение кожи и внутренних органов. Основными представителями ИВМ считаются полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ (ЮДМ) [11, 12]. Одним из наиболее прогностически неблагоприятных фенотипов воспалительных миопатий является миозит, ассоциированный со ЗН (паранеопластический миозит — ПнМ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра он представлен рубрикой М36.0.

Основными лабораторно-инструментальными характеристиками, отражающими выраженность мышечного повреждения, являются: уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), воспалительная активность по данным игольчатой электромиографии (и-ЭМГ), некроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация в мышечном биоптате [13].

Осведомленность врачей о ПнС имеет большое значение для раннего выявления опухолей, поскольку развитие классической клинической картины ПМ/ДМ может предшествовать клинической манифестации рака (в 40% случаев); возникнуть одновременно с ним (26%), и только в 34% случаев диагностика опухоли предшествует проявлениям ПМ/ДМ [14].

С целью выявления и идентификации особенностей ПнМ (дебюта, клинико-лабораторной картины, течения, «ответа» на терапию), определения возможных неблагоприятных факторов, повышающих риск выявления опухоли, и оценки выживаемости при ПнМ, нами было проведено собственное исследование на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

В исследование включено 320 пациентов с достоверным диагнозом ИВМ, отвечающим критериям A. Bohan и J.B. Peter 1975 г. [15], наблюдавшихся в период с 1996 по 2016 г. Пациентам проводилось лабораторное исследование, включающее определение уровней: КФК

(норма — до 195 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ; норма — 8–38 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ; норма — 8–30 Ед/л), СОЭ (норма — 2–15 мм/ч), антисинтетазных антител к Jo-1 (норма анти-Jo-1 — до 25 Ед/мл). Мануальное мышечное тестирование (ММТ) силы проксимальных мышц по 10-балльной шкале проводилось согласно рекомендациям Международной группы по оценке миозита и клиническим исследованиям (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group, IMACS) [16] и включало индекс оценки 24 мышц (ММТ24, норма — 260 баллов), индекс оценки 8 мышц (ММТ8, норма — 80 баллов). и-ЭМГ проводилось в Миастеническом центре им. Б.М. Гехта и на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка: количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), медианой [25-м; 75-м перцентилями]. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Анализ выживаемости в группе пациентов, страдающих ПнМ, проводился по методу Каплана–Мейера.

Результаты

Сравнительная характеристика больных ПнМ по собственным и литературным данным представлена в табл. 1.

В нашей группе больных (n=320) ПнМ был выявлен у 32 из 320 больных с ИВМ (10%), при этом у 26 (81%) из 32 пациентов был ДМ и у 6 (19%) — ПМ. Среди пациентов с ПнМ было 6 (19%) мужчин и 26 (81%) женщин. Средний возраст дебюта ПнМ составлял 55,4 года, 30 (93,8%) больных были старше 40 лет.

У 19 (59%) пациентов дебют клинической картины болезни был представлен характерным кожно-мышечным синдромом, у 18 (41%) из них ЗН обнаружено в течение первого года от начала болезни. У 13 (41%) больных манифестация ЗН предшествовала картине ПМ/ДМ.

Клиническая картина ПнМ была представлена (признаки расположены по убыванию частоты): дисфагией (n=28; 87,5%); эритемой (n=26; 81,3%); параорбитальным отеком (n=24; 75%); снижением массы тела (n=23; 79%); нарушением походки (n=23; 71,9%); околоногтевыми капилляритами (n=22; 76%); дисфонией (n=18; 62%); артритом/артралгиями (n=17; 53,1%); язвенно-некротическим васкулитом (n=12; 40%); лихорадкой (n=7; 24%) и сгибательными контрактурами (n=5; 17,2%).

Пациенты с ПнМ имели характерную проксимальную мышечную слабость. Индекс ММТ24 до начала терапии ГК составлял в среднем 157 баллов (см. табл. 1). Все больные, которым была проведена и-ЭМГ (n=29), имели характерную триаду признаков, свидетельствующую в пользу воспалительного процесса в мышечной ткани. Все пациенты с ПнМ были серонегативны по анти-Jo-1.

Распределение локализации опухоли по частоте в нашем исследовании и согласно данным литературы представлено в табл. 2. Так, в нашей группе пациентов наиболее часто выявлялись рак яичников (37,5%), ЗН легкого и молочной железы (по 15,5%), далее следовали ЗН кишечника (12,5%), матки, крови (6,3%) и желудка (3,1%).

Таблица 1 Характеристика пациентов с ПнМ согласно собственным и литературным данным

Признак	Собственные данные (n=32)	Данные литературы
Распространенность	10%	9–32% от ПМ/ДМ*
Средний возраст, годы	55,4	45,5**
Соотношение мужчины/женщины	6/26 (19/81%)	95/5%****
Клиническая картина ДМ	81%	59% от ПнМ*
Клиническая картина ПМ	19%	41% от ПнМ*
Манифестация ПнМ:		
до выявления опухоли	59%	40***–63%* от ПнМ
после диагностирования опухоли	41%	37% от ПнМ*
Выявление ЗН в течение 1 года от дебюта ИВМ	56%	65%****
КФК, Ед/л;		
Me [25-й; 75-й перцентили]	1583,5 [472; 4700]	Нет данных
M±σ	2763,6±2898,2	3019,2±1088,4
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	27 [16; 43]	Нет данных
ММТ24, баллы (n=260), Me [25-й; 75-й перцентили]	157 [147; 162]	« »
Jo-1, Ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1; 0,1]	Не описано
Доза ГК, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	57 [0; 80]	Нет данных
На фоне хирургического лечения и приема ГК:		
сохранение кожных проявлений	n=15	Описания случаев
сохранение мышечной слабости	n=0	« »
Доза ГК через 1 год, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	n=23 25 [20; 35]	Нет данных
КФК через 1 год, Me [25-й; 75-й перцентили]	n=22 175 [78; 278]	« »
Летальность:		
в течение 1 года от манифестации клинической картины ПМ/ДМ	n=2 (6,25%)	« »
в течение 1 года от манифестации опухоли	n=4 (12,5%)	« »
в течение 5 лет:		
летальность	n=15 (47%)	25% [17]
судьба неизвестна	n=10 (31%)	ПнДМ-11,3и ПнПМ-6,3%[18]

Примечание. * – Hill C.L., Zhang Y. [23]; ** – Marie I., Hatron P.Y. [37]; *** – Burns T. et al. [14]; **** – Dias L.P. et al. [92]. ГК – глюкокортикоиды.

Терапия ПнМ после диагностики опухоли проводилась согласованно с онкологами, в зависимости от планируемой тактики лечения больных (консервативное, хирургическое) и состояла из ГК и цитостатиков. Средняя доза ГК составляла $57,35 \pm 17,31$ мг/сут (от 20 до 70 мг/сут), при этом не менее 1 мг/кг/сут получали 18 (60%) больных.

Наблюдение в течение первого года болезни продемонстрировало положительный инициальный «ответ» на терапию ГК в виде нарастания мышечной силы практически у всех оставшихся под наблюдением пациентов (n=27): среднее значение ММТ24 увеличилось до 236 бал-

лов, средний уровень КФК снизился до 175 Ед/л, однако у 15 (46,9%) больных сохранялись кожные изменения, включая язвенно-некротические (n=3; 9,4%). Доза ГК через год от начала терапии составила в среднем 25 мг/сут. Двое пациентов погибли в течение первого года от манифестации клинической картины ПМ/ДМ, судьба троих не известна. Медиана выживаемости больных с ПнМ составила 5 лет. Кривая выживаемости представлена на рис. 1.

Представляет интерес анамнез пациентки Б., 35 лет, с манифестацией болезни с кожного васкулита, включающего поражение кожи лица, кистей, и первоначальным диагнозом «системная красная волчанка», пересмотренным после присоединения мышечной слабости в пользу ДМ (уровень КФК до 300 Е/л, ММТ24 – 247 баллов). Обращал на себя внимание стойкий кожный васкулит (рис. 2), сохранявшийся на фоне лечения преднизолоном в дозе 40 мг/сут, несмотря на увеличение мышечной силы. В дебюте ДМ онкопатология не выявлялась. И только спустя почти 2 года при проведении планового онкопоиска выявлено повышение уровней онкомаркеров СА125 и СА15.3; дальнейшее обследование позволило диагностировать плоскоклеточный умеренно дифференцированный рак легкого (рис. 3) с метастазами в печень и средостение. Больная умерла через 9 мес после выявления опухоли.

Обсуждение

Сочетание ПМ/ДМ с онкологическим процессом привлекает внимание на протяжении более 100 лет,

Таблица 2 Распределение локализации опухолей по частоте (в порядке убывания) согласно литературным и собственным данным

Собственные данные (n=32)	Данные литературы
Яичники (37,5%)	Молочная железа (21%*)
Легкое (15,5%)	Легкое (14%*)
Молочная железа (15,5%)	Носоглотка (12%*–35%**)
Кишечник (12,5%)	Яичники (6%*–15%**)
Матка (6,3%)	Толстая кишка (6%*–8,3%**)
Заболевания крови (6,3%)	Матка (6%*)
Желудок (3,1%)	Желудок (6%*)
Первичный очаг не установлен (3,1%)	

Примечание. * – Dias L.P. et al. [92], ** – Chen D. et al. [90].

с 1916 г. [19, 20]. А после разработки в 1975 г. диагностических критериев ПМ/ДМ А. Bohan и J.B. Peter [15] было проведено исследование В.Е. Barnes и В. Mawt [21], объединившее данные, опубликованные за период с 1916 по 1975 г. и включившее 257 онкологических больных с ИВМ, соответствующих этим критериям. Дальнейшее изучение проблемы охватывает вопросы общности патогенеза этих заболеваний, оптимизации обследования, поиска предикторов, облегчающих раннюю диагностику и лечение.

Заболеваемость ПМ/ДМ в целом в популяции колеблется от 2 до 10 на 1 млн населения в год. Вероятность выявления ЗН у пациентов с ПМ/ДМ, по данным различных эпидемиологических исследований, колеблется от менее чем 3,8 до 50 и даже 70% [22–28] от общего числа пациентов с ДМ, что значительно выше, чем в популяции [27]. ЗН при ДМ встречаются намного чаще, чем ПМ [30], и выявляются обычно через 3–12 мес после начала болезни, а в течение первого года они диагностируются в 6 раз чаще, чем в последующие сроки болезни [27, 31, 32].

Анализ регистров Швеции, Дании и Финляндии с 1964 по 1989 г. демонстрирует высокую распространенность ЗН при ДМ (32%), которые обнаружены у 198 из 618 больных ДМ, при этом у 115 (59%) пациентов клиническая картина ДМ предшествовала выявлению опухоли. При ПМ ЗН были диагностированы у 137 из 914 больных (14%), причем у 95 (69%) их них — после появления характерной мышечной слабости [23].

Вопрос о гендерной предрасположенности остается предметом дискуссий [33]. Так, одни авторы считают, что наиболее часто ПнМ наблюдается у женщин (57–81%) [34], другие говорят о более высоком риске у мужчин [35] или о равном их соотношении [36]. Наиболее высокая заболеваемость ПнМ отмечается у больных старшего возраста (в среднем $45,5 \pm 5,1$ года) [37].

Обсуждается роль этнического фактора. Риск выявления ЗН, по мнению Р. Ungprasert и соавт. [38], выше среди представителей азиатской расы, при этом наиболее часто в ассоциации с ДМ описываются рак носоглотки и гепатоцеллюлярная карцинома [39–41]. На Тайване у 4 из 18 (22,2%) пациентов с ПнМ была диагностирована опухоль носоглотки [42]; с другой стороны, среди японского населения наиболее часто упоминается рак желудка [43]. В то же время А.С. Tersiguel и соавт. [44] указывают на более низкую заболеваемость ПнМ у афрокарибского населения (4,5%), что, однако, может быть связано с небольшой группой включенных в исследование пациентов (15 — с ДМ и 7 — с антисинтетазным синдромом).

Изучение возможных механизмов параллелизма течения обоих заболеваний опирается на материалы, полученные как в исследованиях, выполненных на крупных когортах населения [32–35], так и в сериях случай–контроль [45, 46]. За длительный период изучения данной проблемы обсуждались также общность триггерных факторов (инфекционных, токсических и др.), генетической предрасположенности, малигнизующее влияние иммуносупрессивной терапии, используемой для лечения ПМ/ДМ, что не нашло убедительного обоснования в эпидемиологических исследованиях.

В целом развитие ПнС связывают с реакцией иммунной системы на опухолевый, иммунологически чужеродный антиген, с продукцией опухолевыми клетками биоло-

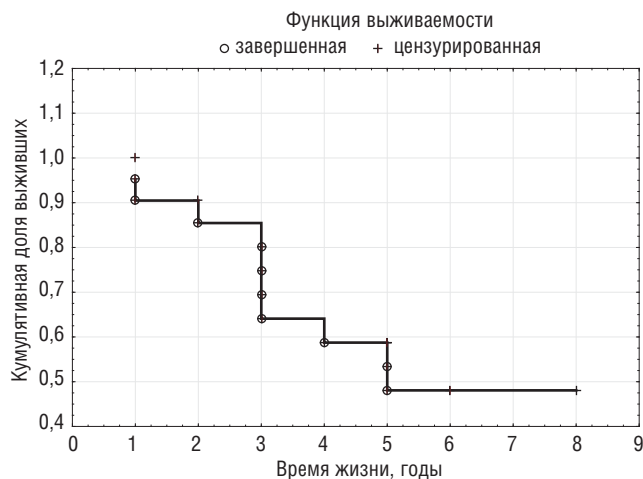


Рис. 1. Кривая выживаемости при ПнМ (метод Каплана–Мейера)



Рис. 2. Стойкий кожный васкулит (а, б) у пациентки Б. с ПнМ на фоне рака легкого. Собственное наблюдение

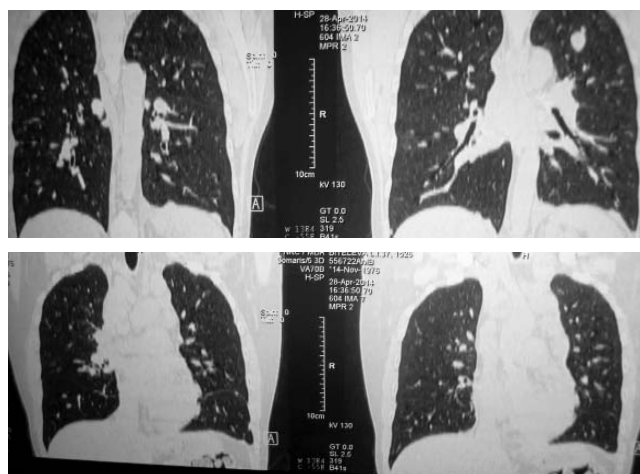


Рис. 3. Компьютерные томограммы грудной клетки пациентки Б.

гически активных веществ, с их токсическим действием на ткани, с обменными нарушениями, вызываемыми опухолью, с потреблением растущей опухолью компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности здоровых тканей.

В патогенезе ПнМ, учитывая параллелизм течения обоих заболеваний, рассматривается гипотеза о реакции иммунокомплексного либо аутоиммунного типа на злокачественные клетки или опухолевые антигены, возможно, перекрестно реагирующие с антигенами нормальных тканей, а также образование в нормальных тканях неопанте-

нов под влиянием циркулирующих продуктов жизнедеятельности неоплазмы [11, 47]. Это так называемая модель «перекрестной реакции иммунитета» опухолевых клеток и миофибробластов, когда иммунный ответ, направленный против опухоли, перекрестно воздействует на мышечные клетки, преимущественно — регенерирующие [10, 48]. Общность патогенеза косвенно подтверждается и некоторой регрессией миозита после радикального удаления ЗН и появлением вновь тех же симптомов при метастазировании. В то же время полного купирования ПнМ после лечения опухоли в большинстве случаев не происходит [49, 50].

Особенности клинической картины и течения болезни. Примечательно, что практически все больные ПнМ отвечают диагностическим критериям А. Bohan и J.V. Peter 1975 г. [15]: имеют типичное распределение мышечной слабости, характерное поражение кожи, лабораторные, электромиографические и морфологические изменения.

В настоящее время четкие специфические признаки, свидетельствующие о наличии у больного сопутствующего злокачественного процесса, отсутствуют. Однако описания в литературе и собственные наблюдения за период с 1996 по 2016 г. позволяют выделить определенные клинические особенности ПнМ, позволяющие предположить таковой у больного с классическим, на первый взгляд, ПМ/ДМ [51].

Так, хотя для ПнМ, как и для классического ДМ, характерно наличие эритемы различной локализации и выраженности, однако при ПнМ она может иметь более яркую малиновую окраску и широкую поверхность распределения (рис. 4), включая волосистую часть головы (рис. 5), чаще сопровождается зудом [40, 52]. Обращает на себя внимание и тяжесть васкулита [53, 54], в том числе язвенно-некротического [55] (рис. 6), частично или полностью резистентного к терапии ГК, хирургическому лечению ЗН, при благоприятном течении мышечного синдрома [56, 57].

Примечательна определенная последовательность появления симптомов при ПнМ на доклинической стадии ЗН, а именно — наиболее часто в дебюте болезни отмечается поражение кожи, которое стойко сохраняется даже на фоне лечения. Так, например, описана 48-летняя больная, у которой выявлению аденокарциномы желчного пузыря предшествовала клиническая картина ДМ с соответствующими лабораторными (КФК — 8680 Ед/л), элект-



Рис. 4. Распространенная эритема у больной ПнМ (а–г). Собственное наблюдение



Рис. 5. Зудящая эритема области волосистой части головы у пациентки с ПнМ (а, б). Собственное наблюдение

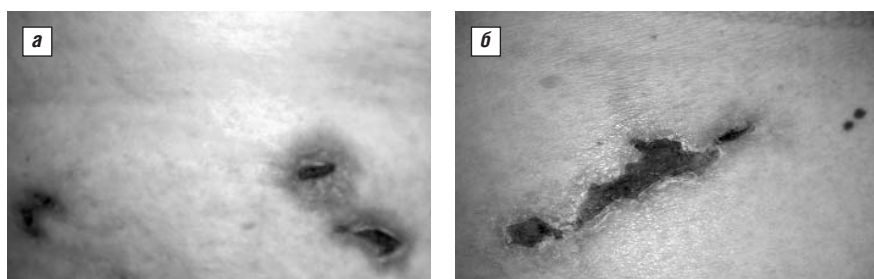


Рис. 6. Язвенно-некротическое поражение кожи переднелатеральной поверхности бедер у пациентки с ПнМ (а, б). Собственное наблюдение

ромиографическими и морфологическими характеристиками [58]. В другом случае, у женщины в постменопаузе с ороговевающим плоскоклеточным раком шейки матки, клиническая картина ДМ, представленная гелиотропным параорбитальным отеком, эритематозной сыпью, сопровождающейся зудом, с последующим нарастанием мышечной слабости (при нормальных значениях КФК и характерных морфологических изменениях) опережала выявление ЗН на 2 года. Положительная динамика со стороны мышечной силы была достигнута через 6 нед на фоне химиотерапии и приема ГК (преднизолон 1 мг/кг), однако со стороны дерматологических проявлений она была минимальна [59]. У двух мужчин с ПнМ (57 и 66 лет) на фоне аденокарциномы желудка также обращали на себя внимание распространенные эритематозные высыпания (у одного из них — с выраженным зудом), предшествовавшие выявлению ЗН за 5–6 мес. Послеоперационный период (радикальное удаление ЗН) сопровождался улучшением со стороны мышечного и кожного синдромов. Восстановление мышечной силы в обоих случаях не сопровождалось соответствующей положительной динамикой кожного синдрома (в том числе зуда), который сохранялся [60].

Описаны и более редкие кожные изменения при ПнМ: везикулобуллезное поражение у 72-летнего пациента с ПнМ (аденокарцинома простаты в сочетании с плоскоклеточной карциномой языка) [61] и панникулитом в виде узловатой эритемы на предплечьях, бедрах и ягодицах у 63-летней женщины с ПнМ (аденокарцинома яичников) [62]. Так, очевидна «онконастороженность» и при амиопатическом или гипоиопатическом варианте ДМ [63, 64].

Необходимо, однако, подчеркнуть, что перечисленные клинические особенности неспецифичны и, акцентируя внимание врачей на необходимости «онконастороженности», не обязательно указывают на сопутствующее ЗН [6].

Характеризуя мышечное поражение при ПнМ, практически все авторы подчеркивают высокую частоту (до 90%) тяжелой дисфагии и более длительный период восстановления глотания на фоне лечения [65, 66].

Обсуждается вопрос о вовлечении дистальной мускулатуры, которое может отмечаться при ПнМ [57, 66], что не характерно для идиопатического ПМ/ДМ.

Представляет интерес описание Y. Dai и соавт. [67] 60-летнего мужчины, курильщика, у которого на фоне ЗН легких развились одновременно два паранеопластических процесса — ДМ и миастенический синдром Ламберта–Итона, в пользу чего свидетельствовали стойкие кожные эритематозные изменения, прогрессирующая проксимальная мышечная слабость, дисфония, повышение уровня КФК и, главное, характер паттерна и-ЭМГ (первично-мышечный процесс в сочетании с нарушениями проводимости на синаптическом уровне) а также данные компьютерной томографии (КТ) грудной клетки (образование в верхней доле легкого, увеличение лимфатических узлов средостения) и морфологического исследования легочной ткани (плоскоклеточный рак).

Обсуждается возможность выделения «предикторов» выявления ЗН при ПнМ. В первую очередь, требует уточнения прогностическое значение уровня КФК как возможного предиктора ПнМ. Так, если одни авторы [68]

находят, что высокие показатели КФК повышают риск выявления ЗН, то другие [69], напротив, считают ее нормальные значения в большей степени сопряженными с ПнМ.

До недавнего времени существовало мнение об отсутствии специфических антител при ПнМ. В последние годы внимание ученых привлекает изучение роли антител к протеинам с молекулярной массой 155 и 140 кДа (анти-p155/140) как возможных предикторов выявления опухоли [70, 71]. Как показывают наблюдения, анти-p155/140 являются маркерами тяжелых кожных проявлений [72, 73], включая язвенно-некротический васкулит, что объединяет ПнМ с ЮДМ [74]. Так, N. Ikeda и соавт. [75] отмечают, что из 18 пациентов, страдающих ПнМ, четверо (22%) были позитивны по анти-p155/140. В то же время у пациентов с идиопатическим ДМ (n=55), таковые не выявлялись [22]. В исследовании I. Targoff и соавт. [76] анти-p155/140 обнаружены у 21% пациентов с ДМ, у 29% — с ЮДМ, у 37,5% — с ПнМ и у 0,1% добровольцев из контрольной группы; у больных с ПМ анти-p155/140 не выявлялись. В качестве возможных предикторов ПнМ обсуждаются и антитела к NXP2, ранее считавшиеся маркерами ЮДМ. Y. Ichimura и соавт. [77] показана их ассоциация с ПнМ. Принимая во внимание, что эти подтипы ИВМ объединяет более выраженная картина васкулита, можно предположить связь данных антител с активностью кожных проявлений [78, 79].

Представляет интерес обсуждение роли антител к TIF-1γ (transcriptional intermediary factor), возможно, ассоциированных со ЗН, при ДМ. Так, в исследовании D.F. Fiorentino и соавт. [80] клинический фенотип больных, позитивных по анти-TIF-1γ (n=55; 41%), при ДМ (n=134) характеризовался более выраженным поражением кожи, включая ладонный гиперкератоз, гипопигментацию, телеангиэктазии, и редкими экстрамускулярными изменениями (поражение легких, феномен Рейно, артрит/артралгии).

Примечательна работа L. Plestilova и соавт. [81] по изучению роли онкомаркера S100A4 (семейство белков S100 — small calcium-binding proteins), участвующего в развитии ЗН, повышенная экспрессия которого определяется в локальных участках воспаления при некоторых хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите, отмечена положительная корреляция с его активностью [82–84]. У пациентов с ИВМ также определялась продукция S100A4, в основном мононуклеарами, присутствующими в воспалительных мышечных инфильтратах, эндотелиальными клетками и регенерирующими мышечными волокнами [85]. Однако, вопреки ожиданиям, связи концентрации сывороточного S100A4 непосредственно с ПнМ не наблюдалось. Интересна связь уровня сывороточного S100A4 с активностью и экстрамускулярными проявлениями (в том числе с легочной патологией) при ИВМ в целом и преимущественно — при ПМ, но не с мышечной силой и воспалительной активностью в мышечных биоптатах, а также с анти-Jo-1 и антителами PM-SCL и отсутствие таковой с антителами к Mi-2.

Единого мнения о какой-либо связи с миозит-специфическими антителами не существует. Примечательно, что позитивность по анти-Jo-1 даже рассматривается в качестве своеобразного «защитного» фактора, снижающего риск ЗН. С другой стороны, известны единичные

описания ПнМ у пациентов, позитивных по антисинтетазным антителам, в том числе анти-Jo-1 [86]. Интересно наблюдение I. Marie и соавт. [87], свидетельствующее, что у больных с антисинтетазным синдромом, позитивных по анти-Jo1, ЗН выявляются чаще, чем у позитивных по антителам к PL7/PL12. S. Vesic и соавт. [88] наблюдали 66-летнего пациента, позитивного по анти-Mi2, у которого ПнМ дебютировал кожным синдромом за 6 мес до выявления аденокарциномы прямой кишки и метастазирование ЗН сопровождалось обострением ПнМ.

Все вышеперечисленные вопросы о возможных предикторах ПнМ в настоящее время изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Мнения об ассоциации ПнМ с определенной локализацией опухоли расходятся, и строгого распределения по частоте выявления определенных опухолей не существует [27, 89]. В странах Азии и Северной Африки первое место обычно занимает рак носоглотки. Так, ретроспективное исследование ученых из Южного Китая, охватившее 246 больных ДМ (из них 60, или 24,4%, — с ПнМ), обследованных за 2003–2012 гг. [90], продемонстрировало наиболее высокую частоту выявления рака носоглотки (35%), далее следовали опухоли яичников (15%) и толстой кишки (8,3%); при этом сроки выявления опухоли соответствовали данным других авторов: у 65% больных — в течение первого года от дебюта ДМ, у 21,7% — в течение второго, у 13,3% — в течение третьего года и только у одного пациента — на 35-й месяц от начала ДМ. Выживаемость больных с назофарингеальной карциномой в популяции китайского населения и при ПнМ не различалась, хотя у последних наблюдались более высокие титры IgA против вируса Эпштейна–Барр и более тяжелые побочные эффекты химиотерапии и приема ГК [91].

Данные европейских авторов также различаются. Они упоминают ЗН молочной железы (21%) [92], легких (14%; преимущественно у мужчин-курильщиков) [93, 94], носоглотки (12%), яичников (6%), толстой кишки (6%), желудка (6%), гепатобилиарного тракта (0,79%), реже — предстательной железы [95], печени, почек, средостения, тонзиллярных миндалин [96], а также заболевания крови [97–99]. По данным С. Requena и соавт. [100], наиболее часто выявляют ЗН яичников и мочевого пузыря, которые встречаются преимущественно при амиопатическом варианте ДМ.

Имеются сообщения о выявлении определенных гистологических типов ЗН при ПнМ и хронологической связи с манифестацией клинической картины. К наиболее распространенным типам ЗН, ассоциированным с ПнМ, относят аденокарциному [23, 74]. Рак яичников (как правило, аденокарцинома или цистаденокарцинома) нередко диагностируется в течение первого года после дебюта ДМ [101–103]. Среди наиболее часто встречающихся типов ЗН легких упоминают мелкоклеточный (29%), плоскоклеточный рак (21%) и аденокарциному (8%), при этом клиническая картина миозита может предшествовать более чем за год манифестации ЗН легких [104].

Данные, полученные в настоящем исследовании, в целом соответствуют литературным: распространенность ПнМ среди наших больных ИВМ составляет 10% и эта форма заболевания чаще встречается среди пациен-

тов старше 50 лет. При ДМ ЗН выявлялись значительно чаще, чем при ПМ. Вероятность выявления ЗН была наиболее высока в течение первого года от дебюта ПМ/ДМ. Положительный инициальный «ответ» на терапию ГК наблюдается в виде нарастания мышечной силы и снижения уровня КФК, однако кожные изменения могут оставаться резистентными к такому лечению. Для ПнМ не характерна позитивность по антителам к Jo-1.

Рекомендации. На основании собственных наблюдений и данных литературы [105] мы сочли возможным выделить следующие неблагоприятные признаки, повышающие риск выявления ЗН при ПМ/ДМ: первый год от дебюта ПМ/ДМ, возраст старше 50 лет, конституциональная симптоматика (например, лихорадка 38 °C и выше, потеря массы тела ≥5%), дисфагия, язвенно-некротический васкулит, в том числе лейкоцитокластический [106], кожный зуд, резистентность васкулита к терапии, быстрое нарастание клинической картины ПМ/ДМ (<4 мес), повышение СОЭ (>35 мм/ч) и уровня СРБ, повышение содержания опухолевых маркеров, позитивность по анти-r155/140, низкий уровень С4-компонента комплемента (<16 мг/л) [107], дистальная мышечная слабость (?), мужской пол (?) [108], «невысокий» или нормальный уровень КФК.

К так называемым благоприятным признакам, при наличии которых риск выявления рака снижается, можно отнести [42, 66]: высокий титр антинуклеарных антител, позитивность по миозит-специфическим (антитела к Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ и KS, anti-MI-2 или анти-SRP и др.) или миозит-ассоциированным (антитела к KU, RNP, PM-SCL и Ro) антителам [74], интерстициальное поражение легких, артрит/артралгии, феномен Рейно, низкий уровень лимфоцитов (<1500 в 1 мм³).

Исходя из вышесказанного, всем больным с ПМ/ДМ независимо от пола, возраста, расовой принадлежности и степени вовлечения кожи необходимо проведение тщательного онкопоиска, включающего гинекологическое обследование (в том числе трансвагинальное), скрининг онкомаркеров (CA-125 и др.), КТ и магнитно-резонансная томография. В последние годы все чаще используется позитронно-эмиссионная томография [109, 110]. В случае обострения уже диагностированного ПнМ несомненную важность имеет поиск метастазов [111].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в изучении ассоциации ИВМ со ЗН за 100-летний период (1916–2016), остаются актуальными вопросы как общности патогенеза этих заболеваний, так и оптимизации обследования (поиск маркеров, облегчающих раннюю диагностику) и лечения больных с ИВМ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий ЛИ. Паранеопластические синдромы. Москва: MediaMedica; 2000 [Dvoretckii LI. *Paraneoplasticheskie sindromy* [Paraneoplastic syndromes]. Moscow: MediaMedica; 2000].
2. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Cancer-Induced Autoimmunity in the Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheum*. 2015;67(2):317–26. doi: 10.1002/art.38928
3. Kameyama H, Shirai Y, Date K, et al. Gallbladder carcinoma presenting as exfoliative dermatitis (erythroderma). *Int J Gastrointest Cancer*. 2005;35:153–5. doi: 10.1385/IJGC:35:2:153
4. Chong VH, Lim CC. Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. *South Med J*. 2009;102:334–5. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318191b8c0
5. Nomura T, Kodama K, Moriuchi R, et al. Papuloerythroderma of Ofuji associated with early gastric cancer. *Int J Dermatol*. 2008;47:590–1. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03635.x
6. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Spegman DJ. Paraneoplastic dermatomyositis presenting as erythroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:653–4. doi: 10.1016/S0190-9622(98)70022-2
7. Turchin I, Barankin B. Dermacase. Erythroderma secondary to cutaneous T-cell lymphoma. *Can Fam Physician*. 2005;51:963, 971–3.
8. Grant-Kels JM, Bernstein ML, Rothe MJ. Exfoliative dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. P. 225–32.
9. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 21;15(35):4372–9. doi: 10.3748/wjg.15.4372
10. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:620–4. doi: 10.1097/01.bor.0000245721.02512.77
11. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14368-1
12. Антелава ОА, Бондаренко ИБ, Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Респираторные нарушения при полимиозите/дерматомиозите. Современная ревматология. 2014;8(1):31–8 [Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):31–8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-31-38
13. Dalakas M. Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheum*. 2006;2(4):219–27. doi: 10.1038/ncprheum0140
14. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. The connective tissue diseases. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons; 2004.
15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344–7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
16. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;45(1):59–62 [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods of evaluation activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(1):59–62 (In Russ.)].
17. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1636–43. doi: 10.3899/jrheum.101002. Epub 2011 May 15.
18. Santo AH, Souza JM, Pinheiro CE, et al. Trends in dermatomyositis- and polymyositis-related mortality in the state of Sao Paulo, Brazil, 1985–2007: multiple cause-of-death analysis. *BMC Public Health*. 2010 Oct 11;10:597. doi: 10.1186/1471-2458-10-597
19. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wchnschr*. 1916;53:489.
20. Kankleit H. Uber primare nichteitrige polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med*. 1916;120:335–49.
21. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med*. 1976;84:68–76. doi: 10.7326/0003-4819-84-1-68
22. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:208–15. doi: 10.1007/s11926-011-0169-7
23. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):96–100. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03540-6
24. Raffel GD, Gravalles EM, Schwab P, et al. Diagnostic dilemmas in oncology: case 2. Dermatomyositis and ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:4341–3.
25. Callen JP. Dermatomyositis and female malignancy. *J Surg Oncol*. 1986;32:121–4. doi: 10.1002/jso.2930320216
26. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, et al. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R70. doi: 10.1186/ar2987. Epub 2010 Apr 16.
27. So MW, Koo BS, Kim YG, et al. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2432–5. doi: 10.3899/jrheum.110320
28. Ang P, Sugeng MW, Chua SH. Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore*. 2000;29:219–23.
29. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Apr;16(2):89–98. doi: 10.1007/s40257-015-0120-1
30. Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(2):253–9. doi: 10.1016/S0190-9622(82)70018-0
31. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134:1087–95. doi: 10.7326/0003-4819-134-12-200106190-00008
32. Chow WH, Gridley G, Møller M, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1995;6:9–13. doi: 10.1007/BF00051675
33. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992;326:363–7. doi: 10.1056/NEJM199202063260602
34. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2001;85:41–5. doi: 10.1054/bjoc.2001.1699
35. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300–3.
36. Насонов ЕЛ. Воспалительные заболевания мышц. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. С. 195–202 [Nasonov EL. *Vospalitel'nye zabolevaniya myshts. Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. P. 195–202].
37. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:139–47. doi: 10.1097/00005792-199905000-00001

38. Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, et al. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population. *ISRN Rheumatology*. 2013;2013:Article ID 509354, 7 pages. doi: 10.1155/2013/509354. Epub 2013 Feb 25.
39. Chan HL. Dermatomyositis and cancer in Singapore. *Int J Dermatol*. 1985;24:447-50. doi: 10.1111/j.1365-4362.1985.tb05816.x
40. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol*. 1997;36:904-7. doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00190.x
41. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1298-301. doi: 10.1001/archotol.1995.01890110072013
42. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144:825-31. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04140.x
43. Hatada T, Aoki I, Ikeda H, et al. Dermatomyositis and malignancy: case report and review of the Japanese literature. *Tumori*. 1996;82:273-5.
44. Tersiguel AC, Longueville C, Beltan E, et al. Prevalence of cancer in the Afro-Caribbean population presenting dermatomyositis and anti-synthetase syndrome: a preliminary study conducted at Pointe-a-Pitre University Hospital, 2000-2012. *Ann Dermatol Venereol*. 2014 Oct;141(10):575-80. doi: 10.1016/j.annder.2014.04.112. Epub 2014 May 17.
45. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ III. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo ClinProc*. 1986;61:645-53. doi: 10.1016/S0025-6196(12)62030-8
46. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med*. 1985;145:1835-9. doi: 10.1001/archinte.1985.00360100097016
47. Masi AT, Hochberg MC. Temporal association of polymyositis-dermatomyositis with malignancy: methodologic and clinical considerations. *Mt Sinai J Med*. 1988;55:471-8.
48. Danko K, Ponyi A, Molnar AP, et al. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(6):594-8. doi: 10.1097/bor.0b013e3283317fa5
49. Targoff IN. Idiopathic inflammatory myopathy: autoantibody update. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(5):434-41. doi: 10.1007/s11926-002-0089-7
50. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exper Med*. 2005;201(4):591-601. doi: 10.1084/jem.20041367
51. Gallais V, Crickx B, Belaich S. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123:722-6.
52. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*. 1990;126:633-7. doi: 10.1001/archderm.1990.01670290077012
53. Mahe E, Descamps V, Burnouf M, Crickx B. A helpful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis. *Arch Dermatol*. 2003;139:539.
54. Mautner GH, Grossman ME, Silvers DN, et al. Epidermal necrosis as a predictive sign of malignancy in adult dermatomyositis. *Cutis*. 1998;61:190-4.
55. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology*. 2001;202:123-6. doi: 10.1159/000051611
56. Xu T, Hong S. A case of vesiculobullous dermatomyositis: a marker of internal malignancy. *Int J Dermatol*. 2012 May;51(5):594-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05041.x
57. Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:64-71. doi: 10.1196/annals.1361.047
58. Jurcic P. Dermatomyositis as the first manifestation of gallbladder adenocarcinoma: case report and literature overview. *World J Surg Oncol*. 2015 Mar 27;13(1):127. doi: 10.1186/s12957-015-0535-4
59. Kumar S, Mahajan BB, Kaur S, Singh A. Paraneoplastic dermatomyositis with carcinoma cervix: a rare clinical association. *Case Rep Dermatol Med*. 2014;2014:836246. doi: 10.1155/2014/836246. Epub 2014 Dec 18.
60. Wei Ge, Bu-Wei Teng, De-Cai Yu, et al. Dermatitis as the initial presentation of gastric cancer: two cases. *Chin J Cancer Res*. 2014 Oct;26(5):632-8. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.10.01
61. Caratta PR, Mafort T, Pamplona M, et al. Paraneoplastic vesiculobullous dermatomyositis with synchronic prostate and tongue tumors: case report. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Jul-Aug;51(4):394-6, 407.
62. Girouard SD, Velez NF, Penson RT, et al. Panniculitis associated with dermatomyositis and recurrent ovarian cancer. *Arch Dermatol*. 2012 Jun;148(6):740-4. doi: 10.1001/archdermatol.2012.288
63. Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin*. 2002;20:387-408. doi: 10.1016/S0733-8635(02)00021-9
64. Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. P. 1536-53.
65. Selvaag E, Thune P, Austad J. Dermatomyositis and cancer. A retrospective study. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1994;114:2378-80.
66. Andras C, Ponyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
67. Dai Y, Li P, Yan S, et al. Lung squamous carcinoma with two paraneoplastic syndromes: dermatomyositis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Respir J*. 2014 Oct 22. doi: 10.1111/crj.12229
68. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol*. 2002;138:885-90. doi: 10.1001/archderm.138.7.885
69. Fudman EJ, Schnitzer TJ. Dermatomyositis without creatine kinase elevation. A poor prognostic sign. *Am J Med*. 1986;80:329-32. doi: 10.1016/0002-9343(86)90036-7
70. Szankai Z, Nagy-Vincze M, Bodoki L, et al. Risk factors for cancer in patients with myositis. Clinical, immunological characteristics and the role of the anti-p155/140 antibody. *Orv Hetil*. 2014 Sep 7;155(36):1437-44. doi: 10.1556/OH.2014.29984
71. Ohashi M, Shu E, Tokuzumi M, et al. Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol*. 2011 Jan;91(1):84-5. doi: 10.2340/00015555-0955
72. Shimizu J. Malignancy-associated myositis. *Brain Nerve*. 2010 Apr;62(4):427-32.
73. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):627-32. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833f1075
74. Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):47-52. doi: 10.1097/MD.0b013e328181ca14ff
75. Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, et al. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. *J Dermatol*. 2011 Oct;38(10):973-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01262.x
76. Targoff IN, Mamirova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3682-9. doi: 10.1002/art.22164

77. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):710-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200697. Epub 2012 Jan 17.
78. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1345-9. doi: 10.1136/ard.2006.068502
79. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:25-8. doi: 10.1093/rheumatology/ke1161
80. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):449-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009. Epub 2015 Jan 14.
81. Plestilova L, Mann H, Andres Cerezo L, et al. The metastasis promoting protein S100A4 levels associate with disease activity rather than cancer development in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):468. doi: 10.1186/s13075-014-0468-2
82. Cunningham MF, Docherty NG, Burke JP, O'Connell PR. S100A4 expression is increased in stricture fibroblasts from patients with fibrostenosing Crohn's disease and promotes intestinal fibroblast migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299:G457-66. doi: 10.1152/ajpgi.00351.2009
83. Klingelhöfer J, Senolt L, Baslund B, et al. Up-regulation of metastasis-promoting S100A4 (Mts-1) in rheumatoid arthritis: putative involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:779-89. doi: 10.1002/art.22398
84. Oslejskova L, Grigorian M, Hulejova H, et al. Metastasis-inducing S100A4 protein is associated with the disease activity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1590-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep316
85. Cerezo LA, Kuncova K, Mann H, et al. The metastasis promoting protein S100A4 is increased in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1766-72. doi: 10.1093/rheumatology/ker218
86. Hosono Y, Nakashima R, Imura Y, et al. Clinical and serological associations of malignancy in adult patients with polymyositis and dermatomyositis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;Suppl:abstr 216.
87. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006
88. Vesic S, Dakovic Z, Vukicevic J, et al. Dermatomyositis associated with metastatic rectal adenocarcinoma: case report. *Med Pregl*. 2009 Sep-Oct;62(9-10):473-5. doi: 10.2298/MPNS0910473V
89. Антелава ОА. Паранеопластический миозит. Особенности дебюта, клинической картины, течения, стероид-реактивности. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):181-5 [Antelava OA. The specific features of the onset, clinical picture, steroid responsiveness of paraneoplastic myositis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):181-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-647
90. Chen D, Yuan S, Wu X, et al. Incidence and predictive factors for malignancies with dermatomyositis: a cohort from southern China. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5):615-21. Epub 2014 Jul 28.
91. Huang PY, Zhong ZL, Luo DH, et al. Paired study of 172 cases of nasopharyngeal carcinoma with or without dermatomyositis. *Acta Otolaryngol*. 2014 Aug;134(8):824-30. doi: 10.3109/00016489.2014.913312. Epub 2014 Jun 9.
92. Dias LP, Faria AL, Scanduzzi MM, et al. A rare case of severe myositis as paraneoplastic syndrome on breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2015 Apr 1;13(1):134. doi: 10.1186/s12957-015-0534-5
93. Rollo DD, Abeni D, Tracanna M, et al. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014 Oct;149(5):525-37. Epub 2014 Jun 30.
94. Bursac DS, Sazdanic-Velikic DS, Tepavac AP, Secen NM. Paraneoplastic dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther*. 2014 Jul-Sep;10(3):730-2. doi: 10.4103/0973-1482.136028
95. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol*. 2015 Feb;42(2):282-91. doi: 10.3899/jrheum.140566. Epub 2014 Dec 1.
96. Scholz E, Trebing D, Knipping S. Dermatomyositis with tonsillar carcinoma. Rare presentation as paraneoplastic syndrome. *HNO*. 2014 Apr;62(4):282-5. doi: 10.1007/s00106-013-2682-7
97. Chakroun A, Guigay J, Lusinchi A, et al. Paraneoplastic dermatomyositis accompanying nasopharyngeal carcinoma: diagnosis, treatment and prognosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011 Jun;128(3):127-31. doi: 10.1016/j.anorl.2010.10.007
98. Ledwich LJ, Oleginski TP. A rare lymphoma in a patient with amyopathic dermatomyositis. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:151-5. doi: 10.2165/11530170-000000000-00000
99. Shen JK, Ding YM, Zhou WJ, Jin J. Polymyositis/dermatomyositis associated with acute myelocytic leukemia. *Rheumatol Int*. 2008;12:1265-7. doi: 10.1007/s00296-008-0600-1
100. Requena C, Alfaro A, Traves V, et al. Paraneoplastic dermatomyositis: a study of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Sep;105(7):675-82. doi: 10.1016/j.ad.2013.11.007. Epub 2014 Jan 30.
101. Cherin P, Piette JC, Herson S, et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol*. 1993;20:1897-9.
102. Davis MD, Ahmed I. Ovarian malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: a retrospective analysis of fourteen cases. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:730-3. doi: 10.1016/S0190-9622(97)70109-9
103. Mordel N, Margalioth EJ, Harats N, et al. Concurrence of ovarian cancer and dermatomyositis. A report of two cases and literature review. *J Reprod Med*. 1988;33:649-55.
104. Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int*. 2001;20:81-4. doi: 10.1007/s002960000070
105. Xin Lu, Hanbo Yang, Xiaoming Shu, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94128. doi: 10.1371/journal.pone.0094128
106. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1473-80. doi: 10.1002/art.23085
107. Fardet L, Dupuy A, Gain M, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine*. 2009;88:91-7. doi: 10.1097/MD.0b013e31819da352
108. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol*. 2002 Nov;41(11):729-34. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01648.x
109. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol*. 2002;138:969-71. doi: 10.1001/archderm.138.7.969
110. Suh KJ, Park JK, Cho S, et al. Dermatomyositis in a patient with cholangiocarcinoma detected by an [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan. *Cancer Res Treat*. 2016 Apr;48(2):848-52. doi: 10.4143/crt.2014.310
111. Fitzpatrick J, Wallace WA, Lang S, et al. Recurrent dermatomyositis manifesting as a sign of recurrent transitional cell carcinoma of urinary bladder: Long-term survival. *Urol Ann*. 2014 Jul;6(3):264-6. doi: 10.4103/0974-7796.134299