

Акне при герминогенно-клеточных опухолях. Краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

Д.В. Мартынов¹, Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, О.А. Капкова¹, Е.В. Шарапова¹, А.А. Прокофьев²,
Я.В. Вишневская¹, Е.В. Михайлова¹, Т.Р. Панферова¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²«Центр дерматологии Петровка 15»; Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, 15/13, стр. 5

Контактные данные: Денис Владимирович Мартынов martynovmed@yandex.ru

Паранеопластический синдром (ПНС) является гетерогенной группой клинико-лабораторных симптомов, которые сопутствуют злокачественным новообразованиям (ЗНО). Частота возникновения ПНС при ЗНО составляет от 1 до 20 %, по данным различных авторов. Одним из его проявлений является акне (устар. угревая болезнь), которое на фоне ЗНО возникает в связи с гормональными нарушениями.

Представленная статья содержит описание клинического случая пациента с герминогенно-клеточной опухолью (ГКО) смешанного строения и метастазами в забрюшинных лимфатических узлах. ГКО продуцировала бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ), что опосредованно привело к развитию акне как ПНС.

Противоопухолевое лечение (хирургическое удаление опухоли и полихимиотерапия) нормализовало уровни β-ХГЧ и тестостерона в сыворотке крови, что в свою очередь повлекло за собой регресс угревых высыпаний без проведения терапии, направленной на лечение акне.

Ключевые слова: герминогенно-клеточная опухоль, акне, детская онкология, паранеопластический синдром, бета-хорионический гонадотропин человека, клинический случай

Для цитирования: Мартынов Д.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Капкова О.А., Шарапова Е.В., Прокофьев А.А., Вишневская Я.В., Михайлова Е.В., Панферова Т.Р., Варфоломеева С.Р. Акне при герминогенно-клеточных опухолях. Краткий обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):73–80.

Информация об авторах

Д.В. Мартынов: врач-ординатор первого года по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: martynovmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>
Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

О.А. Капкова: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 4 (детей раннего возраста) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: olgakap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

Е.В. Шарапова: врач-детский онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-код: 5236-8312
А.А. Прокофьев: врач-дерматовенеролог «Центр дерматологии Петровка 15», e-mail: alex-prok3@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2466-785X>, SPIN-код: 7891-8285

Я.В. Вишневская: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Д.В. Мартынов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, О.А. Капкова, Е.В. Шарапова, А.А. Прокофьев, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи

Я.В. Вишневская, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова: подготовка и предоставление результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, дополнение текста рукописи

Acne disease in germ cell tumors. A brief review of the literature and a description of our own clinical observation

D.V. Martynov¹, T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, O.A. Kapkova¹, E.V. Sharapova¹, A.A. Prokofyev², Ya.V. Vishnevskaya¹, E.V. Mikhailova¹, T.R. Panferova¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²“Dermatology Center Petrovka 15”; Bld. 5, 15/13 Petrovka St., Moscow, 107031, Russia

Paraneoplastic syndrome (PNS) is a heterogeneous group of clinical and laboratory symptom complex that accompanies malignant neoplasms (MNP). The frequency of PNS in MNP ranges from 1 to 20 % according to different authors. One of the manifestations of PNS is acne, which occurs against the background of malignant neoplasm due to hormonal disorders.

The presented article describes a clinical case of a patient with a mixed germ cell tumor and metastases in the retroperitoneal lymph nodes. The germ cell tumor produced human beta-chorionic gonadotropin, which led to the development of acne as a PNS.

Antitumor treatment (surgical removal of the tumor and polychemotherapy) normalized the levels of human beta-chorionic gonadotropin and serum testosterone, which in turn led to regression of acne without acne therapy.

Key words: germ cell tumor, acne, pediatric oncology, paraneoplastic syndrome, human beta-chorionic gonadotropin, clinical case

For citation: Martynov D.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kapkova O.A., Sharapova E.V., Prokofyev A.A., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Varfolomeeva S.R. Acne disease in germ cell tumors. A brief review of the literature and a description of our own clinical observation. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):73–80.

Information about the authors

D.V. Martynov: first-year Resident Doctor in the specialty “Pediatric Oncology” of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: martynovmed@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Methods of Treatment with Chemotherapy No. 4 (Early Childhood) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: olgakap40@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

E.V. Sharapova: Pediatric Oncologist Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312

A.A. Prokofyev: Dermatologist “Dermatology Center Petrovka 15”, e-mail: alex-prok3@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2466-785X>, SPIN-code: 7891-8285

Ya.V. Vishnevskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yana_vishn@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

D.V. Martynov: development of the concept and design of the study, data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

T.S. Belysheva, T.T. Valiev, O.A. Kapkova, E.V. Sharapova, A.A. Prokofyev, S.R. Varfolomeeva: development of the concept and design of the study, analysis of scientific material, scientific and literary editing of the article

Ya.V. Vishnevskaya, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova: preparation and presentation of the results of laboratory and instrumental methods of research, addition of the text of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Иногда проявление паранеопластического синдрома (ПНС) заставляет пациента со злокачественным новообразованием (ЗНО) обращаться к другим специалистам с учетом доминирующего симптома. Проявления ПНС могут отложить постановку правильного диагноза. Удлинение диагностического интервала способствует диссеминации опухолевого процесса, что ухудшает прогноз.

Симптомы ПНС могут проявляться в любом органе или системе организма. Развивающиеся патологические процессы характеризуются различными симптомами, не связанными с самим ЗНО, местом его локализации и очагами метастазирования. Чаще всего ПНС бывают эндокринными, неврологическими, дерматологическими, почечными и гематологическими. По этим причинам на протяжении длительного времени больные со ЗНО проходят обследования

и получают лечение у врачей различных специальностей.

Одним из проявлений ПНС является акне (устар. угревая болезнь), патогенез которого связан с экзогенными и эндогенными факторами, последние могут быть ассоциированы со ЗНО, вырабатывающими половые стероидные гормоны.

Некоторые ЗНО могут продуцировать бета-хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ), который в свою очередь стимулирует выработку тестостерона в клетках Лейдига (табл. 1) [1]. Повышенный уровень тестостерона в организме приводит к возникновению акне.

Таблица 1. Повышение уровня β -ХГЧ, связанное со ЗНО

Table 1. Elevated β -HCG levels associated with MNP

| ЗНО MNP | Уровень β -ХГЧ, мМЕ/мл β -HCG levels, mIU/mL | Частота определения повышенного уровня β -ХГЧ, % Frequency of detection of elevated β -HCG level, % |
|---|---|--|
| Хориокарцинома Choriocarcinoma | > 1000 | > 90 |
| Семинома, дисгерминома, герминома Seminoma, dysgerminoma, germinoma | \leq 100 | 10 |
| Гепатобластома Hepatoblastoma | > 1000 | 18 |
| Гепатоцеллюлярный рак Hepatocellular cancer | > 1000 | 22 |
| Остеогенная саркома Osteogenic sarcoma | > 1000 | Единичные случаи Isolated cases |
| Рак желудка Stomach cancer | \leq 100 | < 5 |
| Холангиоцеллюлярный рак Cholangiocellular cancer | \leq 1000 | \leq 85 |
| Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer | \leq 1000 | \leq 72 |
| Аденома островковых клеток при синдроме множествен- ных эндокринных неоплазий I Islet cell adenoma in multiple endocrine neoplasia I syndrome | \leq 1000 | \leq 75 |
| Рак предстательной железы Prostate cancer | \leq 1000 | Единичные случаи Isolated cases |
| Рак молочной железы Breast cancer | > 1000 | \leq 13 |

Примечание. Нормальный уровень β -ХГЧ в сыворотке крови < 5 мМЕ/мл.
Note. Normal serum β -HCG level < 5 mIU/mL.

В качестве примера мы рассмотрим клинический случай герминогенно-клеточной опухоли (ГКО) у подростка 16 лет с ПНС в виде конглобатных акне лица и туловища.

Родители пациента и сам пациент дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай

Из анамнеза известно, что **пациент А.**, 16 лет, самостоятельно выявил новообразование правого яичка. При обращении к урологу по месту жительства обследо-

вания не проводилось, патологии выявлено не было. По прошествии 3 мес пациент обнаружил образование в правом подреберье. Через месяц был госпитализирован в онкологический диспансер по месту жительства, где после ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) было выявлено новообразование размерами 13 × 9 × 17 см; выполнена биопсия опухоли в области правого подреберья. По данным гистологического исследования предположительная природа опухоли — тератома. В сыворотке крови определялись уровни альфа-фетопroteина (АФП) — 4,8 МЕ/мл, β -ХГЧ — 255 мМЕ/мл. По месту жительства была рекомендована госпитализация в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

Спустя месяц при обращении в НИИ ДООиГ состояние ребенка средней степени тяжести. Пациент предъявлял жалобы на слабость, снижение аппетита, наличие образования в правом подреберье. Температура на момент осмотра 36,8 °С. При осмотре кожных покровов были отмечены высыпания, носившие распространенный симметричный воспалительный характер с локализацией на коже лица, шеи, верхних конечностей в области обеих плеч, туловища с преимущественным поражением верхней его части. Сыпь имела полиморфный характер, была представлена первичными и вторичными элементами: открытые и закрытые комедоны, папулы и пустулы, также в области туловища и шеи отмечались множественные воспалительные узлы. Некоторые узлы были плотными и болезненными, синюшно-бордового цвета, другие — мягкой консистенции с истонченной кожей на поверхности, с отверстиями через которые выделялось гнойное отделяемое. Некоторые узлы в области груди и спины сливались в массивный инфильтрат с многочисленными ходами, гнойными отверстиями, покрытые серозно-гнойными корками. Часть узлов успела разрешиться, оставив за собой атрофические рубцы (рис. 1). Со слов отца пациента, поражения кожи лица и туловища появились через 2 мес после обнаружения новообразования правого яичка.

В ходе дальнейшего осмотра следует отметить, что носовое дыхание не затруднено. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводилось во все отделы, хрипов не было. SpO₂ 98–99 %. Визуально область сердца не изменена. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный. Лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Живот ассиметричный, деформирован за счет крупнобугристой опухоли в области правого подреберья, при пальпации новообразование плотной консистенции размерами до 20 см. Стул 1 раз в сутки, оформленный. При пальпации мошонки в нижних отделах правого яичка определялось бугристое новообразование, безболезненное. Мочеиспускание безболезненное, самостоятельное. При оценке показателей онкомаркеров в крови методом иммуноферментного анализа было выявлено повышение АФП до 9,6 МЕ/мл, β -ХГЧ — 286 мМЕ/мл.

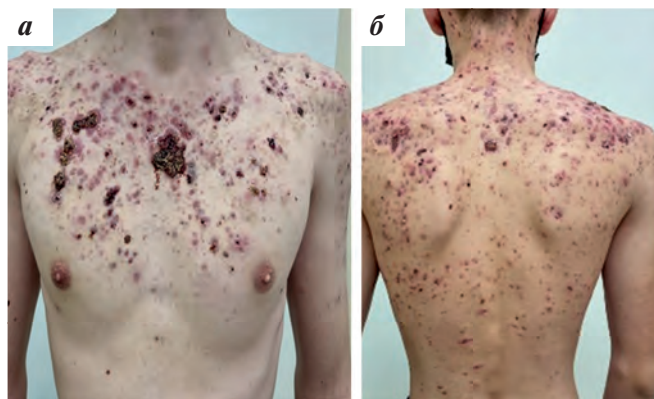


Рис. 1. Внешний вид пациента А.: а — вид пациента спереди; б — вид пациента со спины. Визуализируются множественные высыпания акне на разных стадиях — пустулы, узлы синюшного цвета, эрозии и атрофические рубцы размерами от 0,3 до 2 см

Fig. 1. Appearance of patient A.: a — front view of the patient; б — back view of the patient. Multiple acne rashes are visualized at different stages — pustules, bluish-colored nodules, erosions, and atrophic scars ranging in size from 0,3 to 2 cm

Анализ крови методом электрохемилюминесцентного иммунотестирования ECLIA показал повышенный уровень тестостерона в сыворотке — 43 нмоль/л (референсный диапазон — 10–30 нмоль/л). Отмечено повышение сывороточного уровня АФП в 2 раза — 10,62 МЕ/мл (референсный диапазон < 5 МЕ/мл) и β -ХГЧ до 305 мМЕ/мл (референсный диапазон < 5 мМЕ/мл) (табл. 2).

По данным проведенного УЗИ ОБП, забрюшинного пространства (ЗП) и малого таза (МТ) в ЗП справа и центрально от уровня чревного ствола вниз до уровня подвздошных сосудов определялись множественные кистозно-солидные образования общими поперечными размерами ~ 90 × 130 мм. Структура образований ячеистая, васкуляризация умеренная, размеры кист от 8 × 5 до 30 × 28 мм. При УЗИ мошонки в нижнем полюсе правого яичка определялось узловое образование неоднородной солидно-кистозной структуры размерами 13 × 8 × 10 мм с четкими контурами и умеренным перинодулярным кровотоком. Левое яичко интактно (рис. 2).

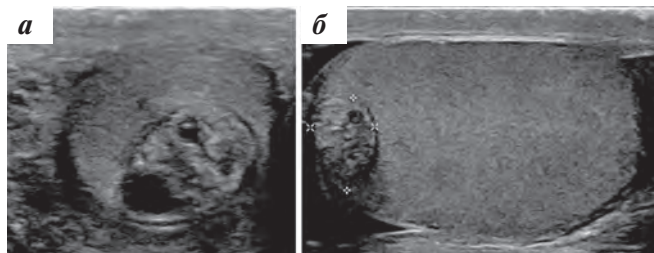


Рис. 2. УЗИ правого яичка: а, б — поперечное и продольное сканирование. В нижнем полюсе определяется солидно-кистозное образование (границы отмечены курсором)

Fig. 2. Ultrasound examination of the right testicle: а, б — transverse and longitudinal scans. There is a solid cystic mass in the lower pole (borders are marked with a cursor)

При компьютерной томографии (КТ) ОБП и МТ с внутривенным контрастированием в ЗП определялось многоузловое объемное образование преимущественно кистозного характера размерами 13,2 × 9,0 × 19,0 см,

Таблица 2. Лабораторные данные пациента А. при поступлении в НИИ ДОУГ

Table 2. Laboratory data patient A. on admission to the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

| Показатель Indicator | Значение Value | Единицы измерения Units of measure | Нормальные значения Normal values |
|---|-------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Лейкоциты Leukocytes | 8,5 | $10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$ | 4,00–8,80 |
| Нейтрофилы Neutrophils | 5,88 | $10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$ | 2,00–6,80 |
| Лимфоциты Lymphocytes | 1,9 | $10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$ | 1,10–3,20 |
| Гемоглобин Hemoglobin | 13,30 | г/дл g/dL | 11,50–16,50 |
| Тромбоциты Platelets | 311 | $10^9/\text{л}$ $10^9/\text{L}$ | 180–320 |
| С-реактивный белок C-reactive protein | 3 | мг/л mg/L | 0–6 |
| Общий белок Total protein | 71,5 | г/дл g/dL | 60–85 |
| Альбумин Albumin | 45 | г/дл g/dL | 35–50 |
| Аспаратаминотрансфераза Aspartate aminotransferase | 23,9 | МЕ/л IU/L | 4–37 |
| Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase | 39,8 | МЕ/л IU/L | 4–40 |
| Натрий (Na^+) Sodium (Na^+) | 138 | ммоль/л mmol/L | 132–152 |
| Калий (K^+) Potassium (K^+) | 4,5 | ммоль/л mmol/L | 3,3–4,7 |
| Мочевина Urea | 4,4 | ммоль/л mmol/L | 3–7,5 |
| Креатинин Creatinine | 73 | ммоль/л mmol/L | < 85 |
| Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase | 145 | Ед/л units/L | < 280 |
| Билирубин Bilirubin | 5,5 | ммоль/л mmol/L | 1,7–20,5 |
| АФП Alpha-fetoprotein | 10,62 | МЕ/мл IU/mL | < 5,00 |
| ХГЧ HCG | 305 | мМЕ/мл mIU/mL | < 5,00 |
| Нейронспецифическая енолаза Neuron-specific enolase | 12 | нг/мл ng/mL | < 12,50 |
| Лютенизирующий гормон Luteinizing hormone | 0,2 | мМЕ/мл mIU/mL | 1–100 |
| Фолликулостимулирующий гормон Follicle stimulating hormone | 0,1 | Ед/л units/L | 2–140 |
| Тестостерон Testosterone | 43 | нмоль/л nmol/L | 10–30 |
| Адренокортикотропный гормон Adrenocorticotrophic hormone | 7 | пмоль/л pmol/L | 1,5–14 |
| Кортизол Cortisol | 370 | нмоль/л nmol/L | 170–550 |

располагающееся на уровне ворот почек и распространяющееся до уровня бифуркации аорты — метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (рис. 3).

При пересмотре гистологических препаратов опухоли правого подреберья в условиях НИИ ДОУГ оказалось недостаточно материала для интерпретации.

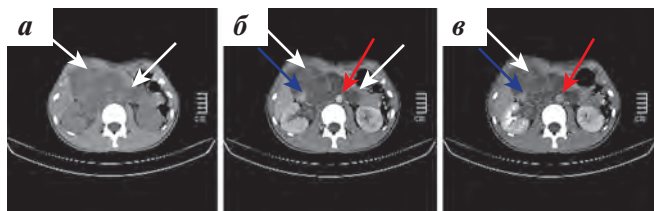


Рис. 3. КТ ОБП и МТ: а — нативная фаза; б — артериальная фаза контрастирования; в — венозная фаза контрастирования. В ЗП определяется массивный конгломерат неоднородных опухолевых узлов (белые стрелки) на уровне ворот почки, окружающий аорту (красные стрелки), нижнюю полую вену (НПВ) (синие стрелки), смещающий НПВ кпереди и латерально. В артериальную (б) и венозную (в) фазы контрастирования определяется неравномерное накопление контрастного препарата в опухолевом конгломерате

Fig. 3. CT of the abdomen and pelvis: а — native phase; б — arterial contrast phase; в — venous contrast phase. Massive conglomerate of heterogeneous tumor nodules (white arrows) in retroperitoneal space at the level of hilus renalis, surrounding aorta (red arrows), inferior vena cava (IVC) (blue arrows), displacing IVC to the front and laterally. Uneven accumulation of contrast agent in lymphatic nodes conglomerate is detected in arterial (б) and venous (в) contrast phases

По данным клинко-лабораторных показателей и методов визуализации заподозрена ГКО, продуцирующая АФП и β -ХГЧ. В рамках пилотного протокола НИИ ДООГ лечения герминогенных опухолей экстракраниальной локализации на 1-м этапе пациенту выполнена орхофуникулэктомия справа в лечебно-диагностических целях.

Протокол операции: выполнен косой разрез 5 см в правой паховой области параллельно паховой складке, вскрыт апоневроз, выделены элементы семенного канатика. Увнутреннего пахового кольца семенной канатик пересечен, прошит, перевязан. Тупым путем правое яичко вывихнуто в рану. В нижнем полюсе правого яичка размерами 5 × 4 × 3,5 см подкапсульно определяется узловое образование солидной структуры размерами 1,5 × 1 см. Выполнена орхофуникулэктомия справа.

По результатам выполненного гистологического исследования удаленный материал был представлен яичком размерами 5 × 4 × 3,5 см с оболочками и отрезком семенного канатика длиной 4,5 см. В толще яичка определялся опухолевый узел размерами 0,8 × 0,8 × 0,7 см, представленный дольчатой серой мягкой тканью. Вращение в белочную оболочку, листки влагалищной оболочки, придаток яичка и семенной канатик не выявлены. При гистологическом исследовании опухоли яичка определялся рост герминогенной опухоли смешанного строения с элементами зрелой тератомы, представленной эпидермоидными кистами, кистами с выстилкой респиаторным и кишечным эпителием, зрелым хрящом, мышцами, а также элементами незрелой тератомы, включающей нейроэктодерму, неспецифическую строму. В опухоли отмечалось наличие трофобластической опухоли с элементами хориокарциномы бифазного строения, включающей клетки цитотрофобласта и синцитиотрофобласта среди обширных кровоизлияний (рис. 4).

При проведении контрольных УЗИ ОБП, ЗП, МТ и мошонки увеличенные измененные ЛУ определялись на уровне верхнего этажа ЗП. Размеры ЛУ составляли от

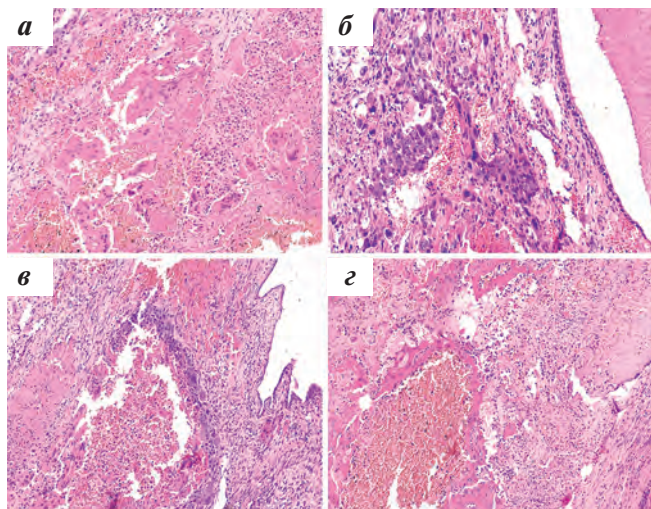


Рис. 4. Гистологическое исследование правого яичка: а, б — элементы хориокарциномы: клетки цитотрофобласта и полиморфные гигантские элементы синцитиотрофобласта среди некробиотических и некротических масс и кровоизлияний; в — кистозная полость, выстланная железистым эпителием — зрелая тератома; г, д — сосудистые полости, выстланные трофобластическими клетками, с некрозами и кровоизлияниями в строме. Окраска гематоксилин и эозином, × 20

Fig. 4. Histological examination of the right testicle: а, б — elements of chorioncarcinoma: cytotrophoblast cells and polymorphous giant elements of syncytiotrophoblast among necrobiotic and necrotic masses and hemorrhages; в — cystic cavity lined by glandular epithelium — mature teratoma; г, д — vascular cavities lined by trophoblastic cells, with necroses and hemorrhages in stroma. Staining hematoxylin and eosin, × 20

43 × 23 до 107 × 77 × 80 мм. НПВ проходима, признаков тромбоза не было выявлено. Левое яичко не изменено. Правая половина мошонки без патологических образований (рис. 5).



Рис. 5. УЗИ ЗП: кистозно-солидная структура увеличенного забрюшинного ЛУ (метастатическое поражение)

Fig. 5. Peritoneal ultrasound: cystic-solid structure of enlarged retroperitoneal lymph node (metastatic lesion)

На основании распространенности опухолевого процесса и гистологического исследования установлен диагноз: злокачественная ГКО правого яичка смешанного строения с метастазами в забрюшинных ЛУ. Промежуточная группа риска. Стадия IID (LUGANO), pT1N3M0.

Далее пациенту с учетом установленного диагноза в рамках пилотного протокола проведено 3 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ВЕР препаратами блеомицин 15 мг/м² в 1-й день; этопозид 100 мг/м² в 1-й и 5-й дни; цисплатин 20 мг/м² в 1-й и 5-й дни.

После 3 курсов ПХТ по результатам контрольного лабораторно-инструментального обследования были

отмечены стабилизация опухолевого процесса и снижение сывороточных уровней АФП до 5,19 МЕ/мл, β -ХГЧ — до 168 мМЕ/л.

Следующим этапом лечения после выполненной ПХТ было проведение срединной лапаротомии и расширенной забрюшинной лимфаденэктомии. Протокол операции: произведена срединная лапаротомия. Забрюшинно справа от ворот печени до начальных отделов правой общей подвздошной артерии (Th 11—L5) определяется объемное образование, состоящее из сливающихся разнокалиберных узлов общими размерами 15 × 10 × 20 см. Также определяется множество разнокалиберных опухолевых узлов парааортально от левой подвздошной артерии до почечной. Первым этапом удален парааортальный опухолевый конгломерат до уровня левой почечной вены. Остро с помощью LIGASURE опухоль выделена из аортокавального промежутка, частично отмечено интимное подрастание опухоли к аорте в промежутке между почечной артерией и нижней брыжеечной артерией. В данном участке частично резецирована адвентиция аорты. Удаленный макропрепарат: забрюшинные ЛУ (масса опухоли — 1850 г). Объем кровопотери — 1000 мл. Диурез — 500 мл.

При микроскопическом исследовании остаточной опухоли после ПХТ отмечалось наличие структур зрелой тератомы. Среди них определялась дермоидная киста, выстланная многослойным плоским эпителием с признаками ороговения и скоплениями кератотических масс в просвете кистозной полости, а также наличием структур, соответствующих придаткам кожи с преобладанием сальных желез. Также определялось наличие железистых структур, выстланных цилиндрическим эпителием с нечеткой специфичностью, хряща, шванновских клеток и неспецифической стромы. Наблюдались вторичные изменения в виде очагов некроза и небольших кровоизлияний. Трофобластических элементов не обнаружено (рис. 6).

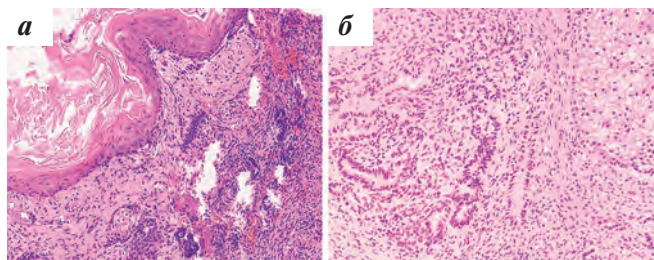


Рис. 6. Гистологическое исследование забрюшинного ЛУ: а, б — после ПХТ остаются элементы зрелой тератомы. Окраска гематоксилином и эозином, × 20

Fig. 6. Histological examination of retroperitoneal lymph node: а, б — elements of a mature teratoma remain after polychemotherapy. Staining hematoxylin and eosin, × 20

По результатам контрольных КТ ОБП и МТ с внутривенным контрастированием — состояние после операции, патологических изменений не выявлено.

В послеоперационном периоде при проведении контрольного обследования признаков опухолевого процесса не отмечено. Показатели крови на опухолевые маркеры

и тестостерон нормализовались: АФП — 2,94 МЕ/мл, β -ХГЧ — 0,1 мМЕ/мл, тестостерон — 10,4 нмоль/л. Кожные поражения после проведенного лечения носили распространенный симметричный характер, локализовались на коже лица, шеи, груди, спины и обеих плеч. Сыпь представлена вторичными морфологическими элементами. Воспалительные высыпания разрешились полностью с исходом в рубцовые и пигментные изменения. В области лица и шеи большая часть высыпаний представлена пятнами гиперпигментации и атрофическими рубцами размером до 0,5 см. На коже спины и обеих плеч большая часть высыпаний разрешилась с исходом в атрофические рубцы с четкими границами мягкой консистенции, некоторые диаметром до 2,5–3 см, цвет рубцов от розового до бордово-синюшного. Также небольшое количество пятен застойной гиперпигментации красно-бурого цвета. В области груди процесс представлен гипертрофическими и келоидными рубцами с четкими границами овальной, округлой и неправильной формы розоватого цвета, с гладкой бугристой поверхностью, плотные на ощупь, некоторые болезненные при надавливании (рис. 7).



Рис. 7. Внешний вид пациента А.: а — вид пациента спереди; б — вид пациента со спины. После проведенного хирургического и химиотерапевтического лечения визуализируются разрешившиеся элементы акне с исходом в атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы

Fig. 7. Appearance of patient A.: а — front view of the patient; б — back view of the patient. After surgical and chemotherapeutic treatment the resolved elements of acne with the outcome in atrophic, hypertrophic and keloid scars are visualized

Обсуждение

ЗНО вызывают симптомы, обусловленные воздействием опухоли на соседние ткани или развитием метастазирования, а также ПНС, за счет секреции биоактивных веществ или индукции иммунных реакций [2].

Гормональные нарушения при ПНС представляют собой явления, характеризующиеся способностью опухолевых клеток вызывать эндокринопатии. Они не связаны с прямыми локальными или метастатическими опухолевыми эффектами и вместо этого ассоциированы с приобретенной продукцией и высвобождением биологически активных веществ, а именно гормонов, функционально активных пептидов и цитокинов. Такое высвобождение может быть опосредовано опухолевыми клетками с эндокринной дифференцировкой или без нее, и диагностика эндокринных нарушений иногда предшествует диагностике ЗНО. Эти гормональные нарушения называются

паранеопластическими, так как секреторные компоненты, ответственные за их развитие, происходят из ЗНО, а не из предполагаемого эндокринного органа или ткани. Возникновение ПНС зависит от гистологической природы ЗНО, и развитие эндокринных ПНС часто можно объяснить опухолями эндокринного происхождения, тогда как при неэндокринных опухолях формирование эндокринных ПНС требует дополнительного изучения [3].

Акне представляет собой воспалительное заболевание сально-волосистой единицы, возникающее в результате андроген-индуцированного увеличения продукции кожного сала, изменения кератинизации, воспаления и бактериальной колонизации волосистых фолликулов на лице, шее, груди и спине *Cutibacterium acnes* [4]. У акне многофакторная этиология, которая включает гормональное воздействие, воспаление, стресс и действие лекарственных препаратов. Высыпания акне гормональной этиологии вызваны гиперпродукцией кожного сала из-за эндогенных андрогенов, таких как тестостерон, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андростендион и дигидротестостерон [5, 6]. Андрогены представляют собой наиболее важные из всех гормонов, регулирующих выработку кожного сала. Андрогензависимая секреция кожного сала опосредуется тестостероном и дигидротестостероном, а также другими андрогенами [7, 8].

В возрасте 15–19 лет ГКО составляют 13,9 % ЗНО, становясь наиболее распространенной солидной опухолью и вторым по частоте ЗНО после лимфомы Ходжкина в этой возрастной группе. На основе эпидемиологических данных Surveillance, Epidemiology and End Results в Соединенных

Штатах Америки (США) скорректированная по возрасту заболеваемость экстракраниальными ГКО в США составляет 11,7 на 1 млн у мальчиков и 6,7 на 1 млн у девочек. Есть 2 значимых пика заболеваемости: один у детей младшего возраста (0–4 года), а другой – от начала полового созревания до юношеского возраста [9].

Хотя у детей с ГКО наблюдаются ПНС [10–12], в настоящее время имеется ограниченная информация об их эндокринных проявлениях. Гипертестостеронемия, обусловленная выработкой β -ХГЧ ГКО, способствует множественным эндокринопатиям, включая акне [13].

Избыточная продукция β -ХГЧ в рамках ПНС была описана при саркомах, меланоме, аденокарциномах, плоскоклеточном раке, немелкоклеточном раке легкого и опухолевых образованиях гемопоэтической ткани [14–19]. Клиническими проявлениями при данном варианте ПНС были гинекомастия у мужчин, нарушения менструального цикла и вирилизация у женщин, а также преждевременное половое созревание у детей [20].

Заключение

Противоопухолевое лечение (хирургическое удаление опухоли и ПХТ) ГКО яичка смешанного строения с метастазами в забрюшинные ЛУ у подростка нормализовало уровни β -ХГЧ (0,1 мМЕ/мл) и тестостерона (10,4 нмоль/л), а также привело к регрессу угревых высыпаний без проведения терапии, направленной на лечение акне. На основании этих результатов мы пришли к выводу, что акне в данном случае было ПНС ГКО, продуцирующей β -ХГЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schneider D.T., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(1):11–26. doi: 10.1080/088800101750059828.
2. Maeyama T., Ichikawa C., Okada Y. Beta-human chorionic gonadotropin-producing neuroblastoma: an unrecognized cause of gonadotropin-independent precocious puberty. *Endocr J.* 2022;69(3):313–8. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0366.
3. Onyema M.C., Drakou E.E., Dimitriadis G.K. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(3):101621. doi: 10.1016/j.beem.2022.101621.
4. Williams H.C., Dellavalle R.P., Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012;379(9813):361–72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
5. Elsaie M.L. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:241–8. doi: 10.2147/CCID.S114830.
6. Yeung H., Kahn B., Ly B.C. Dermatologic Conditions in Transgender Populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(2):429–40. doi: 10.1016/j.ecl.2019.01.005.
7. Chen W., Thiboutot D., Zouboulis C.C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):992–1007. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x.
8. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 Suppl. 5:1–7. doi: 10.1111/jdv.13186.
9. Shaikh F., Murray M.J., Amatruda J.F. Paediatric extracranial germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):e149–62. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00545-8.
10. Dubey D., Kryzer T., Guo Y. Leucine Zipper 4 Autoantibody: A Novel Germ Cell Tumor and Paraneoplastic Biomarker. *Ann Neurol.* 2021;89(5):1001–10. doi: 10.1002/ana.26050.
11. Mercolini F., Battisti L., Sainati L. Paraneoplastic Cytopenia in Ovarian Germ Cell Tumor: A Novel Presentation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(7):e432–4. doi: 10.1097/MPH.0000000000001057.
12. Shindo K., Tsuchiya M., Koh K. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with mediastinal germ cell tumor: favorable outcome after high-dose intravenous immunoglobulin therapy. *Neurol Sci.* 2020;41(3):723–5. doi: 10.1007/s10072-019-04078-w.
13. Dimitriadis G.K., Kaltsas G., Ghobara T. Hypertestosteronemia and Infertility from a Mediastinal Extragonadal Germ Cell Tumor. *Am J Med.* 2017;130(6):e261–3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.010.
14. DeLellis R.A., Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol.* 2003;14(4):303–17. doi: 10.1385/ep:14:4:303.
15. Oshrine B.R., Sullivan L.M., Balamuth N.J. Ectopic production of β -hCG by osteosarcoma: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):e202–6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000037.
16. Wong Y.P., Tan G.C., Aziz S. Beta-human Chorionic Gonadotropin-secreting Lung Adenocarcinoma. *Malays J Med Sci.* 2015;22(4):76–80. PMID: 26715912.
17. Scholl P.D., Jurco S., Austin J.R. Ectopic production of beta-HCG by a maxillary squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 1997;19(8):701–5. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199712)19:8<701::aid-hed8>3.0.co;2-9.
18. Sato S., Nishizuka M., Asano M. RNA interference-mediated knockdown of the mouse gene encoding potassium channel subfamily K member 10 inhibits hormone-induced differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2010;157(1):46–53. doi: 10.1016/j.cbpb.2010.04.015.
19. Forst T., Beyer J., Cordes U. Gynaecomastia in a patient with a hCG producing giant cell carcinoma of the lung. Case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1995;103(1):28–32. doi: 10.1055/s-0029-1211326.
20. Dimitriadis G.K., Angelousi A., Weickert M.O. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(6):R173–90. doi: 10.1530/ERC-17-0036.

Статья поступила в редакцию: 06.03.2023. Принята в печать: 21.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.03.2023. Accepted for publication: 21.03.2023.