

**ДЕРМАТООНКОЛОГИЯ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.521.8-02:616-006.04

Сарибекян Э.К., Зубовская А.Г.

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ  
У БОЛЬНОЙ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ  
МЕТАХРОННЫМ РАКОМ**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. 125284, г. Москва, Россия

*Черный акантоз (ЧА, acanthosis nigricans) характеризуется наличием темных, гиперпигментированных, утолщенных участков кожи, бархатистой текстуры. Гистологически ЧА проявляется папилломатозом и гиперкератозом кожи. Важную роль в патогенезе ЧА, согласно клиническим данным, играет наличие избыточного количества факторов роста в организме больного, что может наблюдаться при ряде патологических состояний, в частности при эндокринных нарушениях и злокачественных новообразованиях. Широкий спектр злокачественных опухолей различных локализаций может сопровождаться развитием паранеопластических дерматозов, в частности ЧА. Данное заболевание не имеет четкой органоспецифичности, однако отмечено, что ЧА развивается чаще при интраабдоминальных опухолях, в частности при раке желудка (до 55–61%). Описаны также случаи ЧА при раке яичников, кишечника, легких, мочевого пузыря, гастроинтестинальных стромальных опухолях и др. Отмечена корреляция между выраженностью проявлений ЧА и распространенностью опухоли. Мы представляем клинический случай развития злокачественного ЧА у больной первично-множественным раком молочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой. Значительный регресс клинических проявлений ЧА был отмечен после радикального лечения первой опухоли. После клинической манифестации гепатоцеллюлярной карциномы и последующего прогрессирования первого злокачественного новообразования, отмечен рецидив ЧА. В связи с тем, что развитие ЧА может быть признаком злокачественного новообразования, необходима онкологическая настороженность в отношении больных с данной патологией и тщательное их обследование для выявления этиологических факторов данного состояния в каждом случае.*

**Ключевые слова:** *черный акантоз; паранеопластический синдром; рак молочной железы; гепатоцеллюлярная карцинома; инсулиноподобный фактор роста 1; трансформирующий фактора роста  $\alpha$ .*

**Для цитирования:** Сарибекян Э.К., Зубовская А.Г. Клинический случай развития черного акантоза у пациентки с первично-множественным метастатическим раком. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(4): 196-199. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-196-199

**Saribekyan E.K., Zubovskaya A.G.****ACANTHOSIS NIGRICANS IN PATIENT WITH BREAST CANCER AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE**

Department of breast and skin oncology and plastic surgery, P.Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284, Moscow, Russian Federation

*Acanthosis nigricans (AN) is characterized by hyperpigmented, thickened skin plaques with a velvety texture. The histology of these lesions shows hyperkeratosis and dermal papillomatosis. According to the clinical data the key role in the development of acanthosis nigricans belongs to an excessive concentration of growth factors. Such condition is of particular interest because of its association with internal malignancies. Its malignant form is often associated with gastric adenocarcinoma (55–61%), though coexistence with a variety of other malignancies (ovarian cancer, endometrial carcinoma, bladder cancer, etc.) has been reported. Clinical case of patient with AN and coexisting breast cancer and hepatocellular carcinoma is presented. The severity of skin manifestations improved after chemotherapy, mastectomy and radiation therapy. However, skin hyperpigmentation relapsed after development of the hepatocellular carcinoma and the progression of the primary tumor. An underlying malignancy should be suspected in each case of AN.*

**Key words:** *acanthosis nigricans; paraneoplastic syndrome; breast cancer; the hepatocellular carcinoma; insulin-like growth factor 1; transforming growth factor  $\alpha$ .*

**For citation:** Saribekyan E.K., Zubovskaya A.G. Acanthosis nigricans in patient with breast cancer and hepatocellular carcinoma: case report and review of the literature. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2016; 19(4): 196-199. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-4-196-199

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received 28 Febr 2016

Accepted 21 June 2016

Первый случай черного акантоза (ЧА) был описан S. Politzer в 1891 г. [1]. Н.О. Curth (цит. по [2]) выделила злокачественный, доброкачественный и синдромный (или псевдоакантоз) ЧА. Е. Hernandez-Perez (цит. по [2]) предложил более простую классификацию, разделив ЧА в зависимости от этиологии на паранеопластический и не являющийся следствием наличия злокачественного новообразования. J. Burke и соавт. [3] выделили степени выраженности ЧА по шкале от 0 до 4 в зависимости от количества пораженных зон. Более удобной представляется классификация, учитывающая патогенетический характер разделения ЧА на группы: доброкачественный, ассоциированный с ожирением, синдромный, злокачественный, акральный, унилатеральный, ассоциированный с приемом лекарственных препаратов (в том числе системных глюкокортикостероидов, ниацина, эстрогенов, инсулина, никотиновой кислоты, ингибиторов протеаз и т.д.), смешанного типа [4].

Диагноз ЧА устанавливают преимущественно клинически, патоморфологическое исследование биоптата кожи носит уточняющий характер. Изменения в тканях, выявляемые при гистологическом исследовании, характерны для всех этиологических форм ЧА. Характерными являются наличие папилломатоза, гиперкератоза и гиперпигментации базального слоя кожи. Сосочки дермы образуют пальцевидные выпячивания. В углублениях между сосочками дермы видны явления умеренного акантоза. Гиперпигментация, как основной клинический симптом ЧА, обусловлена гиперкератозом и утолщением слоя кожи, а не накоплением меланина. При злокачественном ЧА преобладает пролиферация кератиноцитов с гиперкератозом, гиперпигментация выражена в меньшей степени [2].

Ключевую роль в патогенезе ЧА отводят инсулину, который проникает через дермоэпидермальное соединение и достигает кератиноцитов. В низких концентрациях инсулин регулирует метаболизм углеводов, жиров и белков, и действует как слабый стимулятор роста тканей, связываясь с «классическими» инсулиновыми рецепторами. Однако в более высоких концентрациях инсулин может оказывать выраженное пролиферативное воздействие, связываясь с рецепторами инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, IGF-1Rs), которые по размеру и структуре напоминают рецепторы к инсулину, но аффинность ИФР-1 к этим рецепторам в 100–1000 раз больше, чем у инсулина. Этот процесс приводит к усилению пролиферативной активности кератиноцитов и фибробластов, которая в итоге приводит к развитию ЧА [2].

Помимо прямого действия гиперинсулинемии на ЧА, в развитие данного состояния значительную роль играет также ее не прямое воздействие. Гиперинсулинемия приводит к повышенной концентрации циркулирующего сво-

бодного ИФР-1. Активность ИФР-1 регулируется белком, связывающим инсулиноподобный фактор роста, который увеличивает период полураспада ИФР-1, переносит его к органам-мишеням и регулирует уровень метаболически активного «свободного» фактора. Концентрация ИФР-связывающего белка-1 (ИФР-сб1) и ИФР-сб2 снижается у пациентов с гиперинсулинемией и ожирением, что приводит к повышению содержания в плазме свободного ИФР-1, а его воздействие в свою очередь способствует пролиферации клеток и их дифференцировке.

Приводим факты, подтверждающие роль активации рецепторов к ИФР-1 в развитии ЧА:

- рецепторы к ИФР обнаружены в культурах фибробластов и кератиноцитов;
- инсулин может проникать через дермоэпидермальное соединение и в высоких концентрациях стимулировать рост и размножение фибробластов;

выраженность проявлений ЧА при ожирении прямо пропорциональна концентрации глюкозы натощак. Остается неизвестным, почему ЧА имеет излюбленную локализацию (шея, подмышечные складки). Возможно, определенную роль в развитии кожных симптомов играет механический фактор трения кожи и активное потоотделение [2]. Развитие злокачественного ЧА предположительно связано также с повышением концентрации трансформирующего фактора роста альфа (TGF $\alpha$ ), чей эффект на кожный покров реализуется через воздействие на рецепторы эпидермального фактора роста [2, 5]. ИФР-1, фактор роста фибробластов и меланостимулирующий гормон  $\alpha$ , который регулирует меланоцитарную пигментацию и стимулирует рост кератиноцитов, могут играть роль в развитии гиперплазии и гиперпигментации. TGF $\alpha$ , продуцируемый злокачественными клетками, имеет структуру, схожую с эпидермальным фактором роста, и взаимодействует с тем же рецептором на поверхности клетки. Рецептор к эпидермальному фактору роста находится на поверхности нормальных эпидермальных клеток, в особенности активно пролиферирующих клеток базального слоя, где он вовлечен в процесс их роста и дифференцировки. TGF $\alpha$  [6, 7] и рецепторы к нему могут участвовать в опухолевой прогрессии посредством паракриной и аутокринной стимуляции клеток [8]. Если эти факторы роста в избыточном количестве поступают в системный кровоток, они могут вызывать пролиферацию эпидермальных клеток, приводящую к развитию ЧА. Нельзя также исключать возможную роль иммунного ответа на опухоль [9].

Приводим описание случая развития ЧА у больной первично-множественным метакрином раком молочной железы и гепатоцеллюлярным раком печени.

Больная Т., 62 года, обратилась для дообследования в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена в январе 2005 г. по поводу появления пальпируемого образования в левой молочной железе и участков гиперпигментации кожного покрова. При осмотре пациентки отмечено наличие участков выраженной гиперпигментации кожи вокруг молочных желез, в эпигастральной области, складках кожи на передней поверхности брюшной стенки, подмышечных впадинах, в меньшей степени – в надключичных областях, на лице и в областях трения кожи от одежды (см. рисунок, а, б).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) молочных желез слева обнаружено образование 5,5 × 4 × 4,2 см в диаметре, с нечеткими неровными контурами, не прорастающее грудную стенку, без инвазии в кожу, а также увеличение ипсилатеральных подмышечных и надключичных лимфатических узлов слева, без слияния в конгломераты, максимально до 2 × 2,3 см в диаметре. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием было обнаруже-

#### Для корреспонденции:

Сарибекян Эрик Карлович, доктор мед. наук, онколог, ведущий научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия. E-mail: mammolog3@yandex.ru.

#### For correspondence:

Saribekyan Erik K., MD, PhD, Professor, Department of breast and skin oncology and plastic surgery, P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 125284, Moscow, Russian Federation. E-mail: mammolog3@yandex.ru

#### Information about authors:

Zubovskaya Anna, <http://orcid.org/0000-0002-1015-6231>;  
Saribekyan Erik, <http://orcid.org/0000-0002-1559-1304>.



Б о л ь н я Т . , 62 года. Рак левой молочной железы, сТ3N3сM1 (метастаз в правую долю печени), тройной негативный подтип, IV стадия.  
а, б – до начала лечения; в – через 8 мес после проведенного комбинированного лечения (неoadьювантная полихимиотерапия+радикальная мастэктомия+лучевая терапия) в 2005 г. лечения.

но наличие объемного гиповаскулярного образования в правой доле печени размером  $1,9 \times 2$  см. При гистологическом исследовании трепанобиоптата новообразования молочной железы и иммуногистохимического исследования выявлен инфильтративный протоковый рак, рецепторы эстрогена 2 балла, рецепторы прогестерона 1 балл, HER2/неу отрицательный, степень пролиферативной активности Ki-67 55%. При цитологическом исследовании материала тонкоигольной биопсии лимфатического узла были получены злокачественные клетки рака молочной железы. От биопсии образования печени пациентка отказалась. По данным обследования установлен диагноз рака левой молочной железы, сТ3N3сM1 (метастаз в правую долю печени), тройной негативный подтип, IV стадия. На консилиуме с участием хирургов, радиологов и химиотерапевтов был выработан план комплексного лечения: проведение неoadьювантной химиотерапии с последующей радикальной мастэктомией и послеоперационной лучевой терапией. Больной проведено 6 курсов неoadьювантной полихимиотерапии по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) с выраженным положительным эффектом в виде уменьшения размера первичной опухоли, надключичных лимфатических узлов и полного регресса образования печени (по данным КТ и УЗИ). Далее, в соответствии с выработанным планом, проведены операция и лучевая терапия. Лечение перенесла без осложнений, рекомендовано динамическое наблюдение. В ближайшие месяцы после проведенного лечения было отмечено выраженное уменьшение кожной гиперпигментации, вплоть до полного исчезновения в некоторых локализациях (в надключичных областях, на передней брюшной стенке, на лице). Показатели РЭА и СА15-3 после проведенной терапии в пределах нормы (см. рисунок, в).

При контрольном УЗИ органов брюшной полости в сентябре 2006 г. обнаружено округлое образование размером  $2,5 \times 3$  см в левой доле печени, гипозоногенное, с нечеткими контурами. Принимая во внимание наличие в анамнезе злокачественного новообразования молочной железы, онколог, наблюдавший больную по месту жительства, сделал вывод о метастатической природе данного образования. Назначен курс химиотерапии: митомин + митоксантрон. По данным контрольного обследования зимой 2007 г. – без существенной динамики. В связи с развитием сопутствующего заболевания (ишемический инсульт с гемипарезом правой верхней конечности) вопрос о дальнейшем лечении был временно отложен.

После улучшения соматического состояния больной провели контрольное УЗИ органов брюшной полости в сентябре 2007 г., при котором выявлено увеличение образования в правой доле

печени до  $6,5 \times 7,8$  см. Следует отметить, что за время болезни (с 2005 г.) больная не отмечала никаких субъективных изменений в своем состоянии, связанных с признаками нарушения функции печени, как-то: иктеричность кожных покровов, повышение показателей печеночных ферментов в биохимическом анализе крови, нарушение свертывающей системы крови, диспепсические явления и др. Признаков сдавления крупных сосудистых стволов, а также холестаза вследствие сдавления внутрипеченочных желчных протоков не отмечено ни лабораторными, ни инструментальными методами диагностики. С учетом прогрессирования заболевания было рекомендовано лечение фторафуром с динамическим контролем эффективности терапии. При контрольном УЗИ органов брюшной полости в начале 2008 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения размера образования до  $5 \times 6$  см. При анализе на онкомаркеры отмечены следующие значения: РЭА 6,5 нг/мл (норма для некурящих до 3,8 нг/мл), СА 15-3 45,5 ЕД/мл (норма до 25 ЕД/мл). С учетом положительной динамики по данным УЗИ было принято решение о продолжении терапии фторафуром. В течение 2008 г. на фоне терапии фторафуром размер образования оставался без существенных изменений.

В 2009 г. вновь отмечено появление пигментации в ранее описанных областях и появление новых очагов в области межфаланговых суставов верхних конечностей. При КТ органов брюшной полости обнаружено: в паренхиме левой доли печени, в области II и III сегментов образование с бугристыми контурами, неоднородной структуры и васкуляризации, размером  $8,6 \times 5,9$  см; в правой доле, в VII сегменте, в артерио-венозную фазу – гиповаскулярный очаг до 1,1 см в диаметре. Отмечено также наличие измененных лимфатических узлов в малом сальнике диаметром до 1,6 см, измененный парааортальный лимфатический узел до 2,2 см в диаметре и метастатическое поражение смешанного характера Th2, Th8 (тотальное) и Th9-позвонок. Заключение: подозрение на гепатоцеллюлярную карциному, метастатическое поражение правой доли печени и грудных позвонков. С целью морфологической верификации была проведена биопсия обоих образований. По данным морфологического заключения, образование в левой доле соответствовало гепатоцеллюлярной карциноме, в правой – метастазу рака молочной железы. При анализе крови на наличие онкомаркеров отмечено также повышение уровня РЭА и СА 15-3: СА15-3 87,7 ЕД/мл (норма до 25 ЕД/мл), РЭА 8,8 нг/мл (норма для некурящих до 3,8 нг/мл).

Дальнейшая судьба этой больной неизвестна, так как после дообследования она покинула территорию РФ.

## Обсуждение

Данный клинический случай вызвал большой интерес у врачей-онкологов, осуществлявших наблюдение и лечение больной. При изучении анамнеза можно сделать вывод, что манифестация паранеопластического дерматоза (ЧА) возникает при достижении опухолевой массой определенного «порогового» значения. При уменьшении опухолевой нагрузки ниже порогового уровня закономерным следствием явилась регрессия кожной гиперпигментации (исчезновение проявлений ЧА после проведенного радикального лечения). Течение данного заболевания подтверждает ключевую роль факторов роста в особенности, TGF $\alpha$  в развитии злокачественного ЧА, как фактора, секретируемого злокачественными клетками и оказывающего не только аутокринное влияние на клетки опухоли, но и системное пролиферативное влияние, в том числе и на клетки кожи. Повторная манифестация ЧА отмечена также по достижении значительной опухолевой массы. Подобное рецидивирующее течение не раз было описано в литературе [5]. Сложно ответить на вопрос, что имело большее значение – достижение порогового значения опухолевой массы клетками образования молочной железы (ведь первичная манифестация паранеопластической реакции была до появления гепатоцеллюлярной карциномы) или совокупная опухолевая нагрузка, включающая в себя как клетки рака молочной железы, так и клетки гепатоцеллюлярной карциномы [10]. Вопрос остается открытым. Если отталкиваться от гипотезы о ведущей роли опухолевых факторов роста и TGF $\alpha$  в развитии ЧА, то, возможно, органная принадлежность злокачественных клеток не является ключевым параметром в отличие от концентрации ростовых факторов в системном кровотоке, коррелирующих с опухолевой нагрузкой. В пользу данной гипотезы говорит и тот факт, что, несмотря на преобладание ЧА при опухолях отдельных локализаций (интраабдоминальной локализации в особенности при раке желудка (до 55–61% [2]), четкой органоспецифичности данная реакция не имеет, и проявление ЧА возможно при широком спектре злокачественных новообразований (описаны случаи ЧА при раке легкого, яичников, мочевого пузыря, эндометрия, бронхов и т.д.) [10–15].

Таким образом, вопросы патогенеза ЧА остаются предметом дальнейшего изучения. Динамику проявлений и интенсивность пигментных изменений клиницисты могут учитывать как косвенный критерий эффекта проводимой противоопухолевой терапии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акимов В.Г. Роль дерматолога в ранней диагностике онкологических заболеваний. *Consilium Medicum. Дерматология.* 2015; 17(12): 68–72.
- Кузнецова Н.П., Чашин А.Ю. К вопросу о паранеоплазиях кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2003; 6(5): 6–8.

*Остальные источники литературы см. в References.*

## REFERENCES

- Politzer S. *Acanthosis nigricans, in International Atlas of Rare skin Diseases.* London; K. Lewis and Co; 1891. ch.10: 1–3.
- Phiske M.M. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol. Online J.* 2014; 5(3): 239–49. doi: 10.4103/2229-5178.137765.
- Burke J.P., Hale D.E., Hazuda H.P., Stern M.P. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care.* 1999; 22(10): 1655–9.
- Akimov V.G. Dermatologist's role in the early diagnosis of oncologic diseases. *Consilium Medicum. Dermatologia.* 2015; 17(12): 68–72. (in Russian)
- Kubicka-Wolkowska J., Debska-Szmich S., Lisik-Habib M., Nowata M., Potemski P. Malignant acanthosis nigricans associated with prostate cancer: a case report. *BMC Urol.* 2014; 14: 88. doi: 10.1186/1471-2490-14-88.
- Ellis D.L., Kafka S.P., Chow J.C., Nanney L.B., Inman W.H., McCadden M.E., King L.E.Jr. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons: a possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317(25): 1582–7.
- Wilgenbus K., Lentner A., Kuckelkorn R., Handt S., Mittermayer C. Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumour of transforming growth factor alpha. *Arch. Dermatol. Res.* 1992; 284 (5): 266–70.
- Koyama S., Ikeda K., Sato M., Shibahara K., Yuhara K., Fukutomi H., et al. Transforming growth factor alpha (tgf-alpha) producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans: an endocrine effect of tgf-alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J. Gastroenterol.* 1997; 32 (1): 71–7. doi: 10.1007/BF01213299.
- Kondo Y., Umegaki N., Terao M., Murota H., Kimura T., Katayama I. A case of generalized acanthosis nigricans with positive lupus erythematosus-related autoantibodies and antimicrosomal antibody: autoimmune acanthosis nigricans? *Case Rep. Dermatol.* 2012; 4(1): 85–91. doi: 10.1159/000337751.
- Jakubovic B.D., Sawires H.F., Adam D.N. Occult cause of paraneoplastic acanthosis nigricans in a patient with known breast dcis: case and review. *Curr. Oncol.* 2012; 19(4): e299–302. doi:10.3747/co.19.997.
- Mekhail T.M., Markman M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84(2): 332–4.
- Serap D., Ozlem S., Melike Y., Alper D., Aynur A., Ata Turker A., Ardic S. Acanthosis nigricans in a patient with lung cancer: a case report. *Case Rep. Med.* 2010; 2010: pii: 412159. doi: 10.1155/2010/412159.
- Olek-Hrab K., Silny W., Zaba R., Osmola-Mankowska A., Mackiewicz-Wysocka M., Danczak-Pazdrowska A. Co-occurrence of acanthosis nigricans and bladder adenocarcinoma – case report. *Contemp. Oncol. (Pozn).* 2013; 17(3): 327–30. doi:10.5114/wo.2013.35287.
- Singh S.K., Rai T. A rare case of malignant acanthosis nigricans in a lady with ovarian cancer. *Indian Dermatol. Online J.* 2013; 4(2): 125–7. doi:10.4103/2229-5178.110640.
- Kuznetsova N.P., Chashchin A.Yu. To paraneoplasias of the skin. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2003; 6(5): 6–8. (in Russian)

Поступила 28.03.16  
Принята к печати 21.06.16