

period of maturation is influenced by, on the one hand, the social world, expressed in certain stereotypes, standards, judgments, thoughts, representations, on the other hand it is a selective-differential treatment of their own criteria and their independent comprehension. The social standard of external attractiveness for girls aged 15-17 has been revealed. Inconsistency with the set standards deeply frustrates a young person, generating negative psycho-emotional experiences and states, transient reactive dysmorphophobia, and dysmorphic disorder.

**Conclusion.** The possession of the information about the age-old peculiarities of the formation of the image physical Oneself makes it possible to apply programs for the prevention of the deformation and associated emotional disorders in the early adolescence. The Identification of the social standard of external attractiveness and factors that cause deformation of the image «physical oneself» allow to carry out an individual approach while constructing psycho-correction programs.

© О.В.Синяченко, Ф.А.Степко, Ю.В.Думанский, Е.В.Ливенцова

УДК 616.24-006+616.1/.4-006.04-008.6

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ КОЖНЫЙ СИНДРОМ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

О.В.Синяченко, Ф.А.Степко, Ю.В.Думанский, Е.В.Ливенцова

*Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина*

**Цель.** Оценить клинико-морфологические проявления паранеопластического кожного синдрома (КС) в контексте связей с отдельными признаками течения рака легкого (РЛ).

**Материалы и методы.** Паранеопластический синдром выявлен у 16% от числа больных РЛ, из них КС – в 37% случаев. Эти пациенты составили основную группу наблюдений, а остальные вошли в группу сравнения.

**Результаты и обсуждение.** Среди больных с паранеопластическим КС в 11% случаев диагностирован лейкоцитокластический васкулит, в 9% – дигитальный артериит, в 8% – себорейный дерматит, в 6% – панникулит, в 5% – узловая эритема и в 2% – криоглобулинемический васкулит, при которых имеют место особенности течения РЛ (локализация, форма, гистологический вариант, характер опухолевого процесса и метастазирования).

**Выводы.** Паранеопластический КС при РЛ весьма разнообразен, что сопровождается особенностями течения опухоли, а полученные данные диктуют необходимость дальнейших исследований для выработки информативных диагностических и прогностических критериев КС и РЛ.

**Ключевые слова:** рак, легкое, паранеопластический синдром, кожа.

### Введение

В структуре онкологической заболеваемости лидирующие позиции занимает рак легкого (РЛ) [1, 2], от которого ежегодная смертность в разных регионах планеты возрастает на 5-15% [3-5]. РЛ чаще других злокачественных опухолевых про-

цессов протекает с паранеопластическим синдромом (ПНПС), который непосредственно не связан с первичной неоплазмой и ее метастазами, а обусловлен сложными воспалительно-дегенеративными системными или локальными дистантными изменениями [6, 7]. ПНПС чаще возникает при мел-

клеточном РЛ или аденокарциноме и может сопровождаться дерматологическими проявлениями [8, 9], в частности, кожной ангиопатией [10]. К самым частым паранеопластическим сосудистым признакам у больных РЛ относится нейтрофильный лейкоцитокластический васкулит [11, 12]. В целом, кожный ПНПС (КС) при РЛ иногда протекает в виде геморрагического диатеза, узловой и кольцевидной эритемы, мигрирующих или стойких эритематозных пятен и папул, телеангиэктозий, себорейных кератозов Лесера-Трела, акрокератоза, гипертрихоза, участков гипер- и депигментации, пальмарных микрорубцов [13, 14]. При немелкоклеточном РЛ может встречаться акантовочная ладонная эритема [15] и синдром Стивенса-Джонса [16]. Существует мнение, что кожные проявления РЛ в большей мере свойственны аденокарциноме [17], а дебютом мелкоклеточного РЛ может быть дигитальный артериит, но эти вопросы требуют своего разрешения [18, 19].

#### **Цель работы**

Оценить клинико-морфологические проявления КС в контексте связей с отдельными признаками течения РЛ.

#### **Материал и методы**

Среди обследованных 1669 больных РЛ отобрана группа из 258 (15,5%) человек от 24 до 79 лет (в среднем  $58,6 \pm 0,65$  лет), у которых выявлены те или иные признаки ПНПС. Правостороннее поражение легких установлено в 56,2% случаев, левостороннее – в 40,7%, двустороннее – в 3,1%, центральная форма констатирована у 73,3% от числа больных с ПНПС, периферическая – у 26,7%, мелкоклеточный вариант – у 17,1%, аденокарцинома – у 43,8%, крупноклеточная карцинома – у 10,5%, плоскоклеточная – у 28,7%. У больных с ПНПС были достоверно (на 9%) большими показатели стадийности РЛ (STT;  $t=7,32, p<0,001$ ) и на 25% интегральный индекс тяжести течения опухолевого процесса (IWT;  $t=13,67, p<0,001$ ). 96 больных РЛ с КС вошли в основную группу, а группу сравнения составили остальные 162 пациента с ПНПС. Если в первой группе

соотношение мужчин и женщин было 2:1, то во второй – 7:1 ( $\chi^2=16,50, p<0,001$ ), а средний возраст составил  $59,3 \pm 1,13$  лет и  $58,3 \pm 0,80$  лет ( $t=0,56, p=0,447$ ). Для диагностики РЛ и осложнений использовали «Multix-Compact-Siemens», «Somazom-Emotion-6-Siemens», «Gygoscan-Intera-Philips» (Нидерланды), циклотрон «Siemens-RDS-Eclipse-RD» (Германия), фиброскоп «Olympus-GIF-Q20» (Япония) и сонограф «Envisor-Philips» (Нидерланды). Оценивали степень дифференциации РЛ (GDT), IWT подсчитывали по формуле:  $IWT = \ln[T + N^2 + (\Sigma M)^2]$ , где  $\ln$  – натуральный логарифм, T – международный показатель характера первичной опухоли, N – международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов,  $\Sigma M$  – сумма групп метастазов в отдаленных органах. Микроинцизионные биоптаты кожи у части больных окрашивали гематоксилином и эозином. Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа («Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), стандартные ошибки (SE) и отклонения (SD), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии (D), однородности дисперсии Брауна-Форсайта (BF) и многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара-Фишера. Достоверность статистических показателей (p), подсчитывали степень прогнозирования предлагаемого результата модели (PPV), а также выживаемость больных по методу Каплана-Мейера (St).

#### **Результаты и обсуждение**

Паранеопластический КС установлен в 5,8% от общего числа больных и 37,2% случаев ПНПС, причем, имели место от 1 до 3 признаков поражения кожи (в среднем  $1,05 \pm 0,027$ ). В этой группе число других признаков ПНПС от 1 до 8 (в сред-

нем  $2,40 \pm 0,195$ ). Лейкоцитокластический васкулит был соответственно диагностирован в 1,6% и 10,5% наблюдений, дигитальный артериит – в 1,3% и 8,5%, себорейный дерматит – в 1,3% и 8,1%, панникулит – в 1,1% и 6,2%, узловатая эритема – в 0,7% и 4,7%, криоглобулинемический васкулит – в 0,3% и 1,9%. Клинико-

морфологические проявления КС при РЛ представлены на рис. 1 и 2. По данным литературы [20], в случаях кожного ПНПС при других локализациях рака в биоптатах кожи выявляют поверхностный дерматит с вакуолярным повреждением базального слоя, депозитами муцина и некрозом кератиноцитов.



Больные с КС и группы сравнения не отличались между собой по локализации процесса, тогда как в основной группе в 1,6 раза чаще определяли периферическую форму РЛ ( $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,033$ ), а соотношение с центральной соответственно было 1:2 и 1:4. У пациентов с КС отсутствовали случаи верхушечного рака Панкоста-Тобиаса (в группе сравнения было 5,6% наблюдений;  $\chi^2=5,53$ ,  $p=0,019$ ), но в 2,5 раза чаще констатировали медиастинальную форму РЛ (соответственно у 20,0% и

8,0% от числа больных;  $\chi^2=7,68$ ,  $z=0,006$ ). В основной группе на 22% чаще диагностировали аденокарциному ( $\chi^2=10,05$ ,  $p=0,002$ ), но на 14% реже плоскоклеточную карциному ( $\chi^2=4,31$ ,  $p=0,038$ ). STT РЛ с КС была большей, соответственно составляя  $6,44 \pm 0,085$  о.е. и  $6,17 \pm 0,078$  о.е. ( $t=2,20$ ,  $p=0,029$ ), а также оказалась большей IWT (соответственно  $3,58 \pm 0,081$  у.е. и  $3,34 \pm 0,071$  у.е.;  $t=2,19$ ,  $p=0,029$ ).



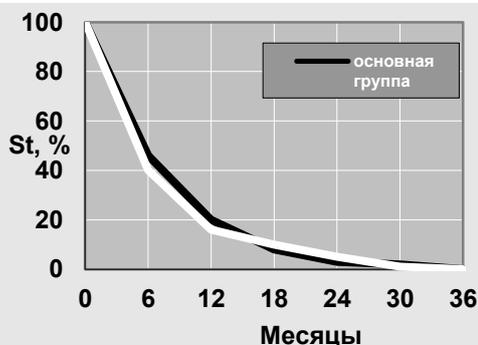


**Рисунок 3.** Частота отдельных признаков течения РЛ у больных основной группы с КС и группы сравнения.

1 – экссудативный плеврит, 2 – компрессионный синдром, 3 – обтурационный ателектаз, 4 – прорастание РЛ в трахею, 5 – прорастание РЛ в пищевод, 6 – прорастание РЛ в грудную стенку, 7 – прорастание РЛ в перикард, 8 – прорастание РЛ в ребра, 9 – сдавление РЛ верхней полой вены, 10 – сдавление РЛ возвратного нерва, 11 – метастазы в лимфатические узлы, 12 – метастазы в отдаленные органы, 13 – метастазы в скелет.

Необходимо отметить, что по результатам выполненного многофакторного дисперсионного анализа на появление интегральных признаков КС оказывает влияние характер проводимой химиотерапии ( $WR=5,89$ ,  $p<0,001$ ). Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, развитие КС тесно связано с использованием у больных РЛ антиметаболитов ( $D=2,68$ ,  $p=0,049$ ) и антрациклинов ( $D=3,54$ ,  $p=0,015$ ). КС коррелирует с мощностью (дозами) применяемых препаратов платины ( $\tau=+0,122$ ,  $p=0,004$ ), подофилло-

токсинов ( $\tau=+0,140$ ,  $p=0,001$ ) и антрациклинов ( $\tau=+0,189$ ,  $p<0,001$ ). На развитие лейкоцитокластического васкулита оказывают негативное воздействие применяемые антрациклины ( $D=3,76$ ,  $p=0,047$ ), на дигитальный артериит – препараты платины ( $D=7,46$ ,  $p=0,007$ ) и антиметаболиты ( $D=4,92$ ,  $p=0,028$ ). На панникулит – алкалоиды барвинка ( $D=16,32$ ,  $p<0,001$ ), на узловатую эритему – алкилантаы ( $D=5,18$ ,  $p=0,024$ ), на себорейный дерматит – камптотецины ( $D=4,23$ ,  $p=0,041$ ).



**Рисунок 4.** Выживаемость больных РЛ основной группы с КС и группы сравнения.

Наличие КС считается неблагоприятным фактором течения РЛ (WR=6,08,  $p<0,001$ ), поскольку отдельные нозологии кожных проявлений являются факторами риска осложнений параллельно проводимой химиотерапии. Так, появление миелодепрессии связано с развитием панникулита (D=4,49,  $p=0,037$ ), формирование тромбоза флебита зависит от наличия узловой эритемы (D=10,44,  $p=0,002$ ), возникновение легочной гипертензии – от дигитального артериита (D=3,98,  $p=0,047$ ). Считается, что панникулит встречается как осложнение лучевой терапии РЛ [21].

Следует подчеркнуть, что трехлетняя выживаемость пациентов основной группы и группы сравнения, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, была одинаковой (рис. 4).

#### Выводы

Паранеопластический КС встречается в 37% случаев ПНПС, среди которых в 11% наблюдений диагностирован лейко-

цитокластический васкулит, в 9% – дигитальный артериит, в 8% – себорейный дерматит, в 6% – панникулит, в 5% – узловатая эритема, в 2% – криоглобулинемический васкулит, при которых достоверно чаще (в 2,5 раза) наблюдалась медиастинальная локализация опухолевого процесса, в 1,6 раза – центральная форма РЛ, на 22% – аденокарцинома, на 7% был выше индекс тяжести РЛ, на 13% – большим числом групп метастазов в отдаленных органах, в 3,3 раза – частота сдавлений неоплазмой верхней полой вены, только у таких больных имело место прорастание опухоли в пищевод, но отсутствовали наблюдения верхушечной опухоли Панкоста-Тобиаса и прорастания РЛ в ребра, в 3,6 раза реже – в трахею, на 14% – случаев плоскоклеточной карциномы, а наличие отдельных нозологий КС тесно связано с использованием препаратов химиотерапии и является фактором риска их осложнений.

#### Список литературы

1. Cenicerros L, Aristu J, Castanon E, Rolfo C, Legaspi J, Olarte A et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2015;55(8):213-9.
2. Gradalska-Lampart M, Karczmarek-Borowska B, Radziszewska AU. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(2):109-19.
3. Qu HM, Bai YN, Cheng N, Dai M, Zheng TZ, Wang D et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001-2010. *Biomed Environ Sci* 2015;28(5):364-9.
4. Wilkins CM, Johnson VL, Fargason RE, Birur B. Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in small-cell lung carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2017; 22(11):153-8.
5. Latimer KM. Lung cancer: clinical presentation and diagnosis. *FP Essent* 2018;464(1):23-6.
6. Hébant B, Miret N, Berthelot L, Jaafar M, Maltête D, Lefaucheur R. Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2016;26:156-7.
7. Ramírez-Bellver JL, Macías E, Bernárdez C, López-Robles J, Vegas-Sánchez MD, Díaz-Recuero JL et al. Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyngia. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):3-7.
8. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bando S, Tadokoro A, Ishii T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223.
9. Paraschiv B, Diaconu CC, Toma CL, Bogdan MA. Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer. *Pneumologia*. 2015;64(2):14-9.

10. Holbrechts S, Gorham J, Sideris S, Meert AP, Durieux V, Berghmans T et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 2: Hematologic, cutaneous and vascular syndromes. *Lung Cancer* 2017;106:93-101.
11. Niklitschek S, González S, Vera-Kellet C. Leukocytoclastic vasculitis. *Med Clin*. 2015;145(5):9-19.
12. Pantoja Zarza L, Díez Morrondo C, Castro Rodríguez E. Paraneoplastic cutaneous vasculitis associated with lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(7):365-6.
13. Amano M, Hanafusa T, Chikazawa S, Ueno M, Namiki T, Igawa K et al. Bazex syndrome in lung squamous cell carcinoma: high expression of epidermal growth factor receptor in lesional keratinocytes with th2 immune shift. *Case Rep Dermatol* 2016;8(3):358-62.
14. Owen CE. Cutaneous manifestations lung cancer. *Semin Oncol*. 2016;43(3):366-9.
15. Burdett NL, Karapetis CS. Acanthosis Palmaris: A rare paraneoplastic manifestation of non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract* 2018;22(1):2017028746.
16. Nair G, Lobo I, Laxmi TK, Uppe AG, Swami S, Jain A. CA lung presenting with vasculitis. *J Assoc Physicians India* 2011;59(7):455-6.
17. Yao C, Choksi AN, McLain PM. Paraneoplastic plaque-like cutaneous mucinosis in a patient with lung adenocarcinoma. *J Cutan Pathol* 2018;45(4):305-7.
18. Gutiérrez-González E, Peteiro C, Toribio J. Acral vasculitis and pancytopenia as a paraneoplastic syndrome associated with epidermoid lung cancer. *Med Clin* 2013;140(5):234-9.
19. Sharabi I, Tanay A, Zandman-Goddard G. Digital ulcers, systemic sclerosis sine scleroderma and paraneoplastic phenomena responding to bosentan therapy. *Isr Med Assoc J* 2015;17(2):126-7.
20. Ramírez-Bellver JL, Macías E, Bernárdez C, López-Robles J, Vegas-Sánchez MD, Díaz-Recuero JL et al. Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyngia. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(1):3-7.
21. Sachsman SM, Haydel DM, Kim CN. First reported case of postirradiation pseudo-sclerodermatous panniculitis after stereotactic body radiation therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Dermatopathol*. 2016;38(2):144-7.

## РЕЗЮМЕ

### ШКІРНИЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ РАКУ ЛЕГЕНІ

О.В.Синяченко, Ю.В.Думанський, П.А.Степко, К.В.Лівенцова

**Мета.** Оцінити клініко-морфологічні прояви паранеопластичного шкірного синдрому (ШС) в контексті зв'язків з окремими ознаками перебігу раку легені (РЛ).

**Матеріали і методи.** Паранеопластичний синдром виявлений у 16% від числа хворих на РЛ, з них КС – в 37% випадків. Ці пацієнти склали основну групу спостережень, а решта увійшла до групи порівняння.

**Результати та обговорення.** Серед хворих з паранеопластичним КС в 11% випадків діагностовано лейкоцитокластичний васкуліт, в 9% - дігитальний артеріїт, в 8% - себорейний дерматит, в 6% - панікуліт, в 5% - вузловата еритема і в 2% - криоглобулінемічний васкуліт, при яких мають місце особливості перебігу РЛ (локалізація, форма, гістологічний варіант, характер пухлинного процесу й метастазування).

**Висновки.** Паранеопластичний КС при РЛ вельми різноманітний, що супроводжується особливостями перебігу пухлини, а отримані дані диктують необхідність подальших досліджень для розробки інформативних діагностичних і прогностичних критеріїв КС та РЛ.

## SUMMARY

### CUTANEOUS PARANEOPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED TO LUNG CANCER

O.V.Syniachenko, Ph.A.Stepko, Yu.V.Dumanskyy, K.V.Liventsova

**Introduction.** Paraneoplastic syndrome (PNPS) associated to lung cancer is characterized by a variety of disease-modulating cutaneous manifestations, which has become an urgent problem of modern dermatology and oncology, but the course of the tumor process has not been investigated enough. According to the literature, signs of cutaneous PNPS (CS) with lung cancer include neutrophilic leukocytoclastic vasculitis, hemorrhagic diathesis, nodular and annular erythema, migratory or fixed erythematous spots and papules, telangiectasias, various variants of keratosis, hypertrichosis, palmar microcatrix, areas of hyper- and depigmentation of cutis, which is more typical for lung adenocarcinoma.

**Objectives:** to estimate clinical morphological manifestations of paraneoplastic (neoplastic) CS within the context of links with individual signs of LC.

**Materials and methods.** PNPS was detected in 258 (16%) of patients with lung cancer, and CS in 96 (37%) cases of PNPS. These patients (64 men and 32 women with an average age of 59 years) made up the main study group and the remaining 162 patients with PNPS were included into comparison group. If in the main group the ratio of male / female was 2: 1, then in the control group without CS was 7:1.

**Results and discussion.** Among patients with paraneoplastic CS, leukocytoclastic vasculitis was diagnosed in 11 % of cases, digital arteritis in 9 %, seborrheic dermatitis in 8 %, panniculitis in 6 %, nodal erythema in 5 %, cryoglobulinemic vasculitis in 2 %, at which mediastinal localization of the tumor process was observed more often (to 2.5 times), central form of lung cancer was increased to 1.6 times, adenocarcinoma to 22 %, severity index of lung cancer was higher by 7 %, the number of metastasis groups in distant organs was 13 % higher, compression of superior vena cava by neoplasm to 3.3 times, only in such patients there was the tumor germination into esophagus, but there were no observations of apical tumor of Pancoast-Tobias and germination of lung cancer into ribs, upto 3.6 times less often into trachea, to 14 % of cases of squamous cell carcinoma, and clinical signs of tumor process depended on leukocytoclastic vasculitis, digital arteritis and nodular erythema, formation of which was influenced also by the power of chemotherapy, use of antineoplastic anthracyclines, platinum-based drugs, antimetabolites and alkylates, and the listed groups of drugs increased the incidence of madicated acute thrombophlebitis, myelodepression and appearance of pulmonary hypertension, although three-year survival in the main and control groups of patients was approximately the same.

**Conclusions:** paraneoplastic CS associated to lung cancer is very diverse, and its formation is observed in more than one-third of number of patients with PNPS, which is accompanied by course features of tumor process, and obtained data necessitate the further investigation to develop criteria for early diagnosis of CS and informative prognostic factors in relation to the further course of lung cancer.