

*А.Л. Чернышова<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1</sup>, О.А. Салюкова<sup>2</sup>, Е.А. Фесик<sup>1</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1</sup>*

## Случай первично-множественных опухолей гонад на фоне синдрома полной нечувствительности к андрогенам

<sup>1</sup> НИИ онкологии Томского НИМЦ,  
<sup>2</sup> НИИ генетики Томского НИМЦ, г. Томск

**В статье представлен случай редкого сочетания первично-множественных опухолей гонад (ПМЗО): злокачественной дисгерминомы и опухоли, исходящей из клеток Сертоли-Лейдига с синдромом полной нечувствительности к андрогенам. ПМЗО в варианте герминогенных и опухолями, исходящими из клеток Сертоли-Лейдига по данным литературы составляют лишь 0,5%. В литературе не описаны случаи подобного сочетания злокачественных опухолей и синдрома полной нечувствительности к андрогенам. Предложенное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость включения в группы риска по развитию опухолей гонад у девочек с первичной аменореей и дисгенезиями половых желез, а также целесообразность и важность медико-генетического консультирования в своевременной диагностике и профилактике опухолей гонад неэпителиальной природы.**

**Ключевые слова:** опухоль, пороки эмбрионально развития, гонады, кариотип

Герминогенные опухоли представляют собой разнородную группу новообразований, возникающих из первичных зародышевых клеток. Дисгерминома — самая частая злокачественная опухоль яичников и составляет 30-40% от всех злокачественных герминогенных опухолей яичников [1,2]. Сочетание герминогенных опухолей с опухолями, исходящими из клеток Сертоли-Лейдига относительно редки и составляют по данным литературы 0,5% [3,4].

Клинически доказанной прогностической классификации при данной патологии не разработано. Считается, что герминогенные опухоли с участками анаплазии, выявляемыми при морфологическом исследовании, обладают неблагоприятным прогнозом. Основными принципами лечения данной категории больных являются: радикальное удаление опухоли в целях предупреждения развития рецидивов и метастазов, а также сочетание хирургического вмешательства с химиотерапией для воздействия на определяемые и субклинические метастазы.

Особенностью данного клинического наблюдения является сочетание первично-множественных опухолей гонад: злокачественной дисгерминомы и опухоли, исходящей из клеток Сертоли-Лейдига с синдромом полной нечувствительности к андрогенам.

Больная Б, 50 лет, обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ с диагнозом: опухоль левого яичника, состояние после лапаротомии, аднексэктомии слева, биопсия большого сальника. Полная аплазия половых органов.

Из анамнеза известно, что пациентка родилась от 3-й беременности 3-х родов. Со слов пациентки, росла и развивалась до пубертатного периода без особенностей. В период пубертатного развития отмечались первичная аменорея и отсутствие вторичных половых признаков. У мамы и бабушки пациентки менструации начались поздно, поэтому с жалобами на первичную аменорею пациентка впервые обратилась к гинекологу в возрасте 18-ти лет, но диагноз не был поставлен. В возрасте 22-х лет пациентка вышла замуж. И через некоторое время с жалобами на бесплодие и аменорею обратилась к врачу-гинекологу. Со слов пациентки, при обследовании у нее было выявлено отсутствие шейки матки, слепо замкнутое влагалище, обнаружены тестикулы. Была направлена на консультацию к врачу-генетику. По результатам цитогенетической диагностики у пациентки был выявлен кариотип: 46,XY (мужской хромосомный набор). Со слов пациентки, от профилактической гонадэктомии она отказалась.

По данным клинико-генеалогического анамнеза дядя и тетя пробанда по материнской линии умерли в молодом возрасте и не имели детей. У пробанда есть две здоровые сестры, у которых есть фенотипически здоровые дети. Отец пробанда умер от онкологического заболевания.

В возрасте 50-ти лет в марте 2017 года пациентка получила лечение по поводу обострения остеохондроза (физиотерапия, тренажеры, массаж). Через некоторое время появились боли в левой паховой области. Врач-невролог назначила МРТ позвоночника. По данным МРТ было выявлено объемное образование в малом тазу.

В сентябре 2017г пациентка поступила по скорой помощи в дежурный гинекологический стационар с жалобами на резкие боли в гипогастральной области слева. При дообследовании по данным УЗИ ОМТ было выявлено внутрибрюшное кровотечение. Далее была проведена экстренная операция: лапаротомия, аднексэктомия слева, резекция большого сальника, дренирование брюшной полости. При ревизии органов малого таза и брюшной полости было выявлено объемное образование неоднородной структуры, багрового цвета, до 10 см в диаметре, с явлениями распада и некроза, большое количество крови в брюшной полости, было удалено объемное образование из области придатков слева и резекция большого сальника.

Пациентка обратилась в Томский НИИ онкологии, где был проведен анализ гистологических препаратов. Гисто-

логическое заключение: в пределах макропрепаратов отсутствует нормальная ткань яичника и маточной трубы. Метастатического поражения сальника в пределах исследованного материала не обнаружено. Заключение: незрелая тератома.

При поступлении состояние больной удовлетворительное, телосложение гиперстеническое. При бимануальном исследовании: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу. Влагалище емкое, слизистая бледно-розового цвета, заканчивается слепо. Пальпаторно в малом тазу слева и выше от культи влагалища определяется объемное образование до 6 см, ограниченно подвижное с бугристыми контурами. При инструментальном обследовании, включавшем УЗИ, МРТ органов малого таза и брюшной полости, выявлено, что матка, шейка матки, яичники не визуализируются. Культи влагалища с четкими, неровными контурами, структура однородная. Слева от культи влагалища визуализируется кистозно-солидное образование размерами 32\51\45 мм, контуры неровные, нечеткие, структура неоднородная за счет наличия анэхогенных полостей и гиперэхогенных перегородок с кровотоком в них. В проекции правого яичника визуализируется солидное образование до 5 см в диаметре. Уровень альфа-фетопротеина составил 132 МЕ/мл (норма от 0 до 15 МЕ/мл), ХГЧ — 0,52 нг/мл (норма до 1 нг/мл), ЛДГ — 252 Ед/л (норма 225-450

Ед/л). Исследование гормонального статуса показало, что уровень стероидных гормонов был близок постменопаузальному периоду (табл. 1).

Таблица 1. Исследование гормонального статуса

Показатель	Норма
Эстрадиол — 0,2 нмоль/л	мужчины — 0,029-0,3 женщины (менопауза)- менее 0,23
ФСГ — 14,8 мМЕ/мл	мужчины — 1-10,5 женщины (менопауза)-20-130
ЛГ — 15,4 мМЕ/мл	мужчины — 0,8-12 женщины (менопауза)-15,6-80
Прогестерон — 6,3 нмоль/л	мужчины — 0,5- 6 женщины (менопауза)- 0,5- 6
Пролактин — 317,0 мМЕ/л	мужчины — 53-360 женщины (менопауза)-98-784
Тестостерон — 1,84 нмоль/л	0-3,1

Пациентка была направлена на консультацию к врачу-генетику в Генетическую клинику НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. При осмотре у пациентки выявлен женский фенотип с развитыми вторичными половыми признаками по женскому типу. Была проведена цитогенетическая диагностика, по результатам которой выявлен кариотип: 46,XY — мужской хромосомный набор (рис. 1).

В условиях НИИ онкологии больной выполнена операция: нижнесрединная лапаротомия, при ревизии органов малого таза выявлено объ-

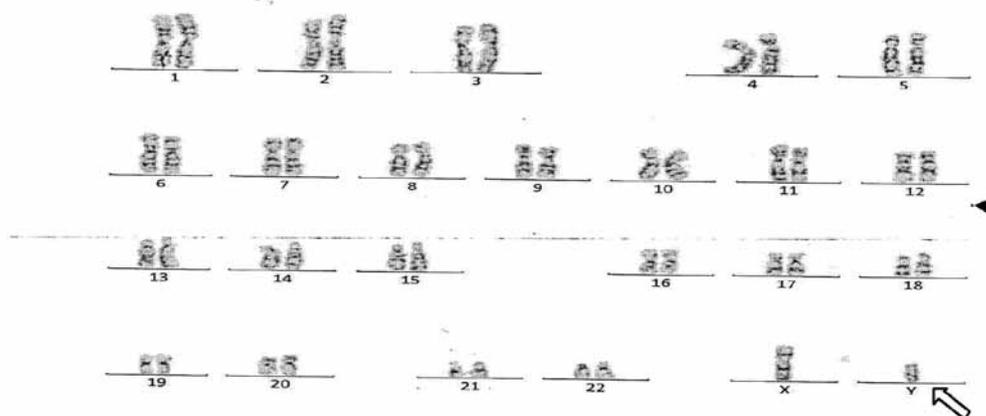


Рис. 1. Хромосомный анализ, кариотип 46 XY. Стрелка указывает на Y-хромосому

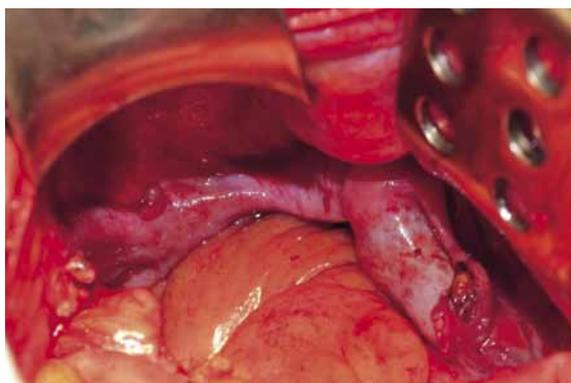


Рис. 2. Вид операционной раны



Рис. 3. Макропрепарат: большой сальник



Рис. 4. Макропрепарат: придатки справа

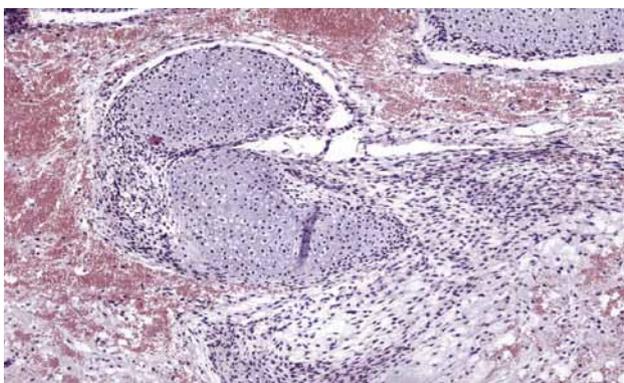


Рис. 5. Фиброзная строма с наличием фокусов незрелого хряща. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200

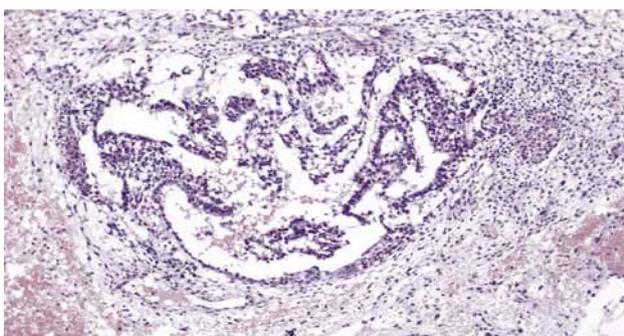


Рис. 6. Железистые структуры, выстланные цилиндрическим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200

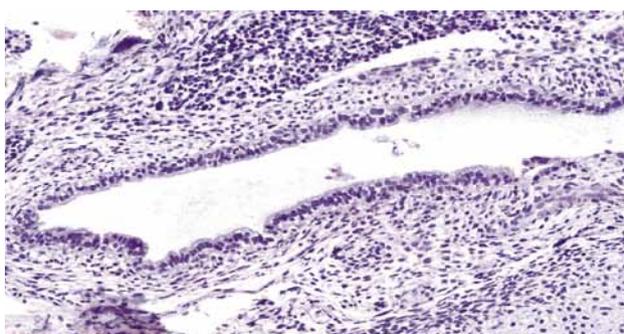


Рис. 7. В фиброзной строме железистые структуры и островки нейроглиальной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 200

емное образование в области левых придатков до 6 см в диаметре бугристое, плотно фиксированное к ректосигмоидному отделу толстой кишки, два объемных образования в большом сальнике до 4 и 3 см. Правые придатки в виде тяжа плотные, до 5 см, без фолликулов (рис. 2). Проведено удаление опухоли в области левых придатков, удаление придатков справа, экстирпация большого сальника (рис. 3).

Макроскопическое исследование операционного материала: 1. Большой сальник с наличием плотного образования до 2,0 см в диаметре, на разрезе серого цвета (рис. 3). 2. Образование правого яичника 5,0×2,5×2,0 см, туго-эластичной консистенции, на разрезе серого цвета (рис. 4).

При морфологическом анализе операционного материала выявлено: образование сальника представлено фокусами хряща в фиброзной строме с немногочисленными железистыми структурами с цилиндрическим эпителием. В строме имеются островки нейроглиальной ткани. Заключение: незрелая тератома.

Гистологическое описание:

Образование яичника построено относительно мономорфными клетками овальной формы с круглым нормо-гипохромным ядром, с обильной светлой или эозинофильной цитоплазмой. Клетки формируют различной формы и величины тубулярные и альвеолярные структуры. Между этими структурами имеются гнезда, тяжи и скопления клеток Лейдига. Последние округлой формы с округлым ядром с везикулярным хроматином, с широкой эозинофильной цитоплазмой (рис. 7).

При иммуногистохимическом исследовании: в опухолевых клетках отмечается яркая экспрессия альфа-ингибина (clone R1, Dako), Calretinin (поликлональное, BioGenex), WT-1 (clone 6F-H2, DBS). Отсутствует экспрессия Cytokeratine 8/18 (clone TS1, Novocastra), Androgen receptor (clone AR441, Dako), Synaptophysin (clone SY38, Dako), Chromogranin (clone 5H7, Novocastra) (Рис.10).

На основании комплексного обследования и результатов оперативного вмешательства заключительный диагноз сформулирован следующим образом:

Первично-множественные синхронные опухоли. Незрелая тератома. Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига. Состояние после комбинированного лечения: лапаротомии, аднексэктомии слева, биопсии большого сальника, релапаротомии, удаления остаточной опухоли левых придатков, правых придатков, экстирпации большого сальника.

Сопутствующая патология: полная аплазия половых органов. Синдром полной нечувствительности к андрогенам. Мужской хромосомный набор. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

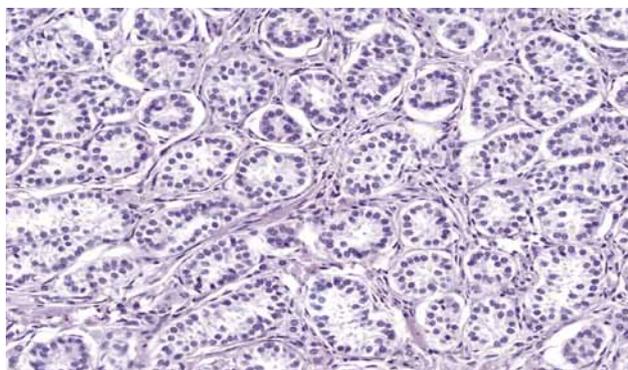


Рис. 8. Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига. Тубулярные и альвеолярные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 200

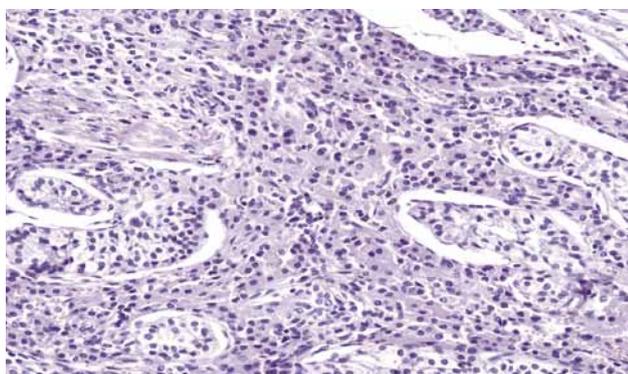


Рис. 9. Тяжи и гнезда клеток Лейдига между тубулярными структурами опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 200

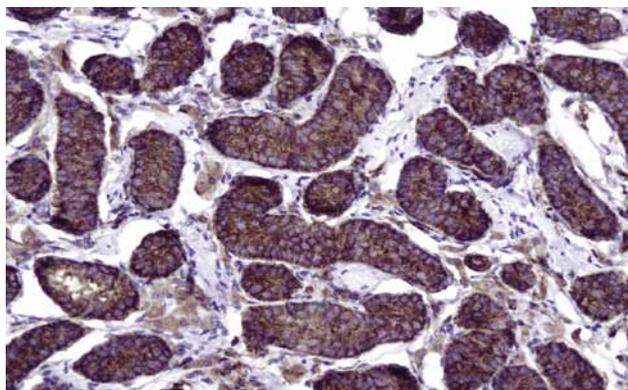


Рис. 10. Диффузная яркая экспрессия альфа-ингибина (clone R1, Dako) в опухолевых клетках. Иммуногистохимическое исследование. Ув. x 200

**Заключение:** Опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, умеренной дифференцировки (8634/1). В сальнике — незрелая тератома.

ВСД по смешанному типу. Миопия высокой степени. Ожирение 2 степени.

В настоящее время больная продолжает комбинированное лечение на базе гинекологического отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ; проведена консультация химиотерапевта, рекомендовано 6 курсов полихимиотерапии по схеме: ВЕР с оценкой эффекта.

Анализ литературы показал, что тератома — это наиболее часто встречающиеся герминоген-

ные опухоли яичников. Большинство тератом зрелые (54,5%). На долю незрелых тератом G3 приходится только 7,8%. В возрасте 30–40 лет чаще бывают зрелые тератомы (дермоидные кисты), до 20 лет — незрелые тератомы [5]. Особенности клинического течения незрелой тератомы зависят от возраста и локализации процесса. Более неблагоприятный прогноз отмечается при поражении яичников у детей старшего возраста [6,7].

Причины развития тератомы точно не установлены. Предполагается, что опухоль возникает в результате нарушений эмбриогенеза. Тератомы происходят из первичных половых клеток, которые в процессе развития должны трансформироваться в яйцеклетки либо в сперматозоиды. Иногда этот процесс нарушается, в организме остаются недифференцированные гонциты, которые под влиянием определенных факторов начинают трансформироваться и дают начало различным тканям человеческого тела.

Морфологическая диагностика герминогенных опухолей сложна и определяется квалификацией морфолога. Это особенно важно при определении степени злокачественности тератомы.

Пятилетняя общая выживаемость при «чистых» незрелых тератомах яичников составляет 75–80%, при опухолях I–II стадий — 91,4%, при опухолях поздних стадий и прогрессировании — 56%, при опухолях G3 — только 25%.

Что касается опухоли клеток Сертоли-Лейдига (андробластома, арренобластома), выявлено, что они являются неоплазиями яичников, продуцирующими тестостерон. Эти опухоли составляют менее 0,4% всех опухолей яичников и обычно развиваются в возрасте от 20 до 40 лет [8]. Опухоли, как правило, односторонние и могут достигать 7–10 см в диаметре. При возникновении опухоли у женщины очень быстро появляются акне, гирсутизм (у 2/3 пациенток), аменорея (у 1/3) и вирилизация. За короткий промежуток времени, примерно за 6 месяцев, у женщины могут прекратиться овуляторные менструальные циклы, развиться избыточное оволосение тела, возникнуть лобные залысины, увеличиться клитор и понизиться тембр голоса. Описано типичное течение заболевания, которое состоит из двух стадий, накладывающихся друг на друга. Первая — стадия дефеминизации, характеризуется аменореей, атрофией молочных желез и исчезновением жировых отложений в местах, которые придают женской фигуре округлость форм. Вторая — стадия маскулинизации, заключается в гипертрофии клитора, гирсутизме и снижении тембра голоса.

Причины развития в настоящее время неизвестны. Считается, что такие опухоли образу-

ются из эмбриональных остатков мужской части гонады под влиянием определенных изменений гипоталамо-гипофизарной системы или в связи с особенностями взаимодействия лютеинизирующего гормона с соответствующими рецепторами в яичниках, однако, какие именно изменения вызывают рост подобных новообразований — пока установить не удалось. Наследственной предрасположенности не выявлено [9].

Синдром нечувствительности к андрогенам (AIS) — является X-сцепленным рецессивным заболеванием, которое характеризуется частичной или полной клеточной резистентностью к андрогенам, при котором у больных наблюдается мужской генотип (46, XY), а фенотип (совокупность внешних признаков) соответствует женскому полу [10, 11].

Синдром нечувствительности к андрогенам (ранее синдром тестикулярной феминизации) объясняют недостаточной активностью или нестабильностью фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, ответственной за образование важного метаболита тестостерона 5- $\alpha$ -дигидротестостерона, который обеспечивает развитие наружных гениталий по мужскому типу [11]. Показано, что при данном синдроме снижены, либо полностью отсутствуют рецепторы к андрогенам в клетках некоторых тканей. AIS передается по женской линии через X-хромосому с патологическим геном (Xq12), который кодирует рецептор к андрогенам AR (androgen receptor). Ген экспрессируется в клетках многих органов человека на протяжении всего онтогенеза, поддерживая количество рецепторного белка на необходимом уровне. В эмбриогенезе AR регулирует правильное развитие вольфовых протоков и формирование наружных половых органов по мужскому типу; в пубертатном периоде — развитие вторичных половых признаков и созревание сперматогенного эпителия. Рецепторный белок, кодируемый геном AR, имеет три функционально значимые области: аминоконцевую, ДНК-связывающую и стероидсвязывающую. У больных с AIS мутации выявляются во всех областях гена AR с преимущественной локализацией в ДНК-связывающем и стероидсвязывающем участке. В настоящее время известно более 400 мутаций гена AR, таких как точечные мутации, инсерции, делеции [7,12]. Спектр мутаций разнообразен, однако наиболее часты (80%) миссенс-мутации, связанные с заменой одного нуклеотида на другой и приводящие к замене аминокислоты в полипептидной цепи.

При отсутствии реакции тканей на половой гормон тоническая секреция гонадотропинов повышается. При тестикулярной феминизации резко повышено содержание ЛГ в крови (хотя в описанном случае этого не наблюдалось). Го-

надотропины, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными в клеточных мембранах, не только реагируют с рецепторными белками, но и влияют на их образование. Большие количества ЛГ тормозят собственные рецепторы. Несмотря на ареактивность тканей к андрогенам, происходит нормальная маскулинизация центров регулирующих секрецию гонадотропинов. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза лежит генетически обусловленная ареактивность тканей к андрогенам при сохраненной чувствительности к эстрогенам. Фетальные яички обладают антимюллеровыми свойствами, что приводит к атрофии парамезонефральных протоков.

Тип наследования AIS — рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Женщина может являться только носителем болезни. Кариотип мужчины — 46, XY, причем X-хромосому он всегда получает от матери, а Y-хромосому — от отца. Вероятность рождения мальчика с патологией у женщин — носительниц патологического гена составляет 50%. Если же родится девочка, то в половине случаев она станет носителем болезни, а в остальных случаях будет здорова, получив от матери и отца «нормальные» X-хромосомы. Таким образом, без учета пола будущего ребенка риск рождения больного малыша у носительницы патологического гена равен 25% [13].

Около двух третей всех случаев синдрома нечувствительности к андрогенам унаследованы от матерей, которые несут измененную копию гена AR на одной из своих двух X-хромосом. Остальные случаи связаны с новой мутацией, которая может произойти в яйцеклетке матери до зачатия ребенка или во время раннего развития плода [14].

AIS представляет спектр дефектов в действии андрогенов и может быть подразделен на три фенотипа:

- Полный синдром нечувствительности к андрогенам (Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)), с типичными женскими наружными гениталиями
- Частичный синдром нечувствительности к андрогенам (PAIS) с преимущественно женскими, преимущественно мужскими или амбивалентными внешними гениталиями
- Слабый (умеренный, мягкий) синдром нечувствительности к андрогенам (MAIS) с типичными наружными половыми органами мужского пола [15].

**Полный синдром нечувствительности к андрогенам (Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)).**

Больные с полным синдромом нечувствительности к андрогенам имеют женский фенотип, нормально развитые молочные железы с дифференцированной железистой тканью. Соски обычно слабо пигментированы, телосложение и рост нормальные. Иногда отмечаются диспропорциональные конечности с крупными кистями и стопами. Подмышечное и лобковое оволосение скудное. Психо-сексуальное поведение соответствует женскому. Характерны аменорея и бесплодие. Влагалище оканчивается слепо, имеет меньшую, чем в норме, длину. Матка и маточные трубы отсутствуют. Яички имеют нормальные размеры и могут локализоваться внутрибрюшинно, в паховом канале или половых губах, то есть по ходу опускания яичек. У половины больных тестикулы, расположенные в паховом канале, формируют паховые грыжи. Уровень тестостерона и ФСГ в плазме крови в пределах нормы, а ЛГ — повышен. Частота новообразований гонад повышена, но до 30-35 летнего возраста риск низкий [16, 17].

Неполный синдром нечувствительности к андрогенам (Partial androgen insensitivity syndrome (PAIS)) характеризуется преимущественно женскими, преимущественно мужскими или амбивалентными внешними гениталиями.

*Преимущественно мужской тип* характеризуется изолированной гипоспадией; микропенисом, гипоспадией высокой степени с разделённой мошонкой, или изолированной гипоспадией и микропенисом, а также гинекомастией в период полового созревания.

*Амбивалентный тип* характеризуется микропенисом, напоминающим клитор; разделённой мошонкой, напоминающей половые губы; промежностно-мошоночной гипоспадией; уrogenитальным синусом с коротким, слепым влагалищем.

*Преимущественно женский тип* характеризуется гипертрофированным клитором; сращёнными половыми губами; или гипертрофированным клитором и сращением половых губ; а также уrogenитальным синусом с коротким, слепым влагалищем [18].

### **Мягкий синдром нечувствительности к андрогенам (Mild androgen insensitivity syndrome (MAIS))**

Больные с мягким синдромом нечувствительности к андрогенам имеют мужской фенотип.

Характерно нарушение сперматогенеза; нарушение вирилизации в пубертатном периоде; или нарушение сперматогенеза и вирилизация в пубертатном периоде.

Наружные гениталии больных мужские. Проявляются гинекомастией в период полового созревания. У них может быть маскулинизация,

которая включает в себя редкие волосы на лице и теле и небольшой пенис. Единственной жалобой может быть импотенция. Сперматогенез может быть нарушен. В некоторых случаях единственной наблюдаемой аномалией является мужское бесплодие [4], поэтому MAIS может объяснить некоторые случаи идиопатического мужского бесплодия [5].

Диагностика данной патологии в детстве затруднена. Исключение составляют случаи обнаружения яичек в брюшной полости или паховом канале при случайном обследовании. У большинства больных AIS диагностируется в период полового созревания при долгом отсутствии менструаций.

Неполная форма обычно распознается раньше, так как в этом случае наружные половые органы изменены таким образом, что имеют черты как женских, так и мужских.

Для выявления AIS необходимы следующие исследования:

1. Кариотипирование. Обследование у генетика с определением хромосомного набора. При обнаружении у женщины кариотипа 46,XY диагноз подтверждается.

2. УЗИ или МРТ органов малого таза.

3. Анализы крови с определением уровня гормонов: тестостерона, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего.

4. Молекулярно-генетическая диагностика (исследование мутаций в гене AR).

В 2017 году было проведено мультицентровое исследование по изучению распространённости злокачественных опухолей зародышевых клеток яичек (TGCT) и ее предшественников (pre-) зародышевой неоплазии in situ (GCNIS) у подростков и взрослых, у которых есть синдром нечувствительности к андрогенам (AIS) и влияние генетической восприимчивости к развитию TGCT. По результатам исследования, риск развития злокачественной опухоли у лиц с AIS в период пубертатного развития составляет около 15%. Генетическая восприимчивость, вероятно, способствует развитию предшественников зародышевой неоплазии in situ (GCNIS) в AIS, но факторы, связанные со злокачественной прогрессией, остаются неясными. Хотя данных по пожилым пациентам недостаточно, злокачественная прогрессия, по-видимому, редкое явление. Поэтому практика обычной профилактической гонадэктомии у взрослых с AIS представляется сомнительной, и предпочтение пациента, будучи полностью информированным, должно быть решающим в этом вопросе [9].

Описанное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует необходимость включения в группы риска по развитию опухолей гонад девочек с первичной аменореей и дисгенезиями по-

ловых желез, а также целесообразность и важность медико-генетического консультирования в своевременной диагностике и профилактике опухолей гонад незпителиальной природы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Карселадзе А.И., Антошечкина Е.Т. Роль структурных особенностей дисгерминомы яичника в прогнозе заболевания // Вопросы онкологии. — 1985. — Т. XXXI. — № 4. — С. 44–46.
- Goglia U., Vinanzi C., Zuccarello D. et al. Identification of a novel mutation in exon 1 of the androgen receptor gene in an azoospermic patient with mild androgen insensitivity syndrome: case report and literature review // Fertil Steril. — 2011. — Vol. 96. — P. 1165–1169.
- Жуковский М.А., Лебедев Н.Б., Семичева Т.В. и др. Нарушения полового развития. Под ред. М.А.Жуковского. — М.: Медицина, 1989. — 272 с.
- Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: КМК, 2007. — 448 с.
- Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7. — № 1. — С. 52–61.
- Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V. et al. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer // Biology Bulletin. — 2013. — Vol. 40 (3). — P. 253–259.
- Gottlieb B, Lumbroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility // Reprod Biomed. Online. — 2005. — Vol. 10. — P. 42–48.
- Bermúdez de la Vega J.A., Fernández-Cancio M., Bernal S., Audí L. Complete androgen insensitivity syndrome associated with male gender identity or female precocious puberty in the same family // Sex Dev. — 2015. — Vol. 9. — P. 75–79.
- Гинекология по Эмилю Новаку / Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. — М.: Практика, 2002. — 896 с.
- Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets, L.A. et al. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: Relationship with tumor invasion and metastasis // Voprosy Onkologii. — 2015. — Vol. 61 (4). — P. 619–623.
- Cools M., Wolffenbuttel K.P., Hersmus R. et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling // Hum Reprod. — 2017. — Vol. 32(12). — P. 2561–2573. — doi: 10.1093/humrep/dex300.
- Hughes J.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders // Arch. Dis. Child. — 2006. — Vol. 91. — P. 554–563.
- Phelan N., Williams E.L., Cardamone S. et al. Screening for mutations in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase and androgen receptor in women presenting with partially virilised 46,XY disorders of sex development // Eur. J. Endocrinol. — 2015. — Vol. 172. — P. 745–751.
- Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondacova I.V. et al. Regulation of insulin-like growth NF-κB proteasome system in endometrial cancer // Molecular Biology. — 2012. — Vol. 46 (3). — P. 407–413.
- Gottlieb B., Beitel L.K., Nadarajah A. et al. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2012 update // Hum Mutat. — 2012. — Vol. 33. — P. 887–894.
- Mihala L., Goswami P., Creighton S.M., Conway G.S. Swyer syndrome: presentation and outcomes // BSOG Intern. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 2. — P. 737–741.
- Jager R.J., Anvret M., Hall K., Scherer G. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY // Nature. — 1990. — Vol. 348. — P. 452–454.
- Kaawai M., Kano T., Kikkawa F. et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary // Gynecol. Oncol. — 1992. — Vol. 45. — P. 248–253.

Поступила в редакцию 11.05.2018 г.

*A.L. Chernyshova<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1</sup>, O.A. Salyukova<sup>2</sup>,  
E.A. Fesik<sup>1</sup>, V.M. Perelmuter<sup>1</sup>*

#### **The case of primary-multiple gonadal tumors in the background of the syndrome of complete insensitivity to androgens**

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

<sup>2</sup>Research Institute of Genetics, Tomsk National Research Medical Center  
Tomsk

The article presents the case of rare combination of primary-multiple gonadal tumors: malignant dysgerminoma and tumor that originating from Sertoli-Leydig cells with the syndrome of complete insensitivity to androgens. According to literature this kind of primary-multiple gonadal tumors are only 0,5%. Literature does not describe cases of such combination of malignant tumors and the syndrome of complete insensitivity to androgens. Proposed clinical observation demonstrates the need for inclusion in the risk groups for the development of gonadal tumors in girls with primary amenorrhea and dysgenesis of the gonads as well as the appropriateness and importance of medical genetic counseling in timely diagnosis and prevention of non-epithelial gonadal tumors.

Key words: tumor, embryonic developmental defects, gonads, karyotype