

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ТЕЛА МАТКИ, ГОЛОВНОГО МОЗГА, ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЕМЬЕ С АДЕНОМАТОЗНЫМ ПОЛИПОЗОМ

Шелыгин Ю.А.<sup>1</sup>, Потапов А.А.<sup>2</sup>, Кузьминов А.М.<sup>1</sup>,  
Вышегородцев Д.В.<sup>1</sup>, Мурусидзе Н.А.<sup>2</sup>, Чичеватов Д.А.<sup>3</sup>,  
Пономарева Е.Е.<sup>3</sup>, Майновская О.А.<sup>1</sup>, Шубин В.П.<sup>1</sup>, Цуканов А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Пенза

*[Ключевые слова: семейный аденоматоз толстой кишки, синдром Тюрко, рак щитовидной железы, рак тела матки, ген APC]*

## MALIGNANT TUMORS OF THE ENDOMETRIUM, BRAIN, THYROID IN THE FAMILY WITH ADENOMATOUS POLYPOSIS

Shelygin Yu.A.<sup>1</sup>, Potapov A.A.<sup>2</sup>, Kuzminov A.M.<sup>1</sup>, Vyshegorodtsev D.V.<sup>1</sup>, Murusidze N.A.<sup>2</sup>, Chichevatov D.A.<sup>3</sup>, Ponomareva E.E.<sup>3</sup>, Maynovskaya O.A.<sup>1</sup>, Shubin V.P.<sup>1</sup>, Tsukanov A.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.N. Burdenko Neurosurgical Institute of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Penza Regional Oncology Hospital, Penza, Russia

*[Key words: familial adenomatous polyposis, Türko syndrome, thyroid cancer, uterine cancer, APC gene]*

*Адрес для переписки: Цуканов Алексей Сергеевич, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, Москва, 123423; e-mail: tsukanov81@rambler.ru*

Семейный аденоматоз толстой кишки (САТК) является вторым по частоте наследственным колоректальным раковым синдромом (1% от всех случаев заболевания), уступая только синдрому Линча [5]. САТК – аутосомно-доминантный наследственный синдром, в большинстве случаев обусловленный герминальной мутацией в гене APC (Adenomatous Polyposis Coli), продукт которого принимает участие в регуляции транскрипции, апоптозе, клеточной адгезии, а также контроле клеточного цикла [2,8]. Клинически данное заболевание проявляется поражением толстой кишки множеством аденом [3]. При этом полипы имеют прогрессивный рост и, при отсутствии своевременного хирургического лечения, риск развития рака толстой кишки составляет 100% (Рис. 1). Достаточно часто САТК сопровождается тяжелыми метаболическими нарушениями. В настоящее время операцией выбора при хирургическом лечении САТК при отсутствии противопоказаний является колэктомия с резекцией прямой кишки и формированием тонкоки-

шечного резервуара. В последующем все пациенты с САТК нуждаются в пожизненном клиническом мониторинге. Это обусловлено тем, что в последние годы появились сообщения о риске развития рака не только в анальном канале, сохраненной анальной транзитной зоне, но и в тонкокишечном резервуаре [13].

В 10-15% случаев среди больных САТК встречаются десмоидные опухоли (десмоидные фибромы) брыжейки тонкой кишки и передней брюшной стенки. Чаще эти опухоли встречаются у женщин. Существует мнение, что провоцирующим моментом, приводящим к развитию десмом, является хирургическая травма. Однако до конца этот вопрос остается малоизученным. Десмоидные фибромы занимают промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными опухолями и проявляют локальные агрессивные свойства [11].

При САТК существует риск развития злокачественных новообразований различных органов: двенад-

цатиперстная кишка (3-10%), щитовидная железа (2%), головной мозг (1-2%) и др. [12]. Известно, что молодые женщины (моложе 35 лет) с САТК подвергаются высокому риску (в 160 раз выше общепопуляционного) развития рака щитовидной железы [9]. Необходимо отметить, что именно локализация мутации в гене *APC* обуславливает развитие определенных внекишечных новообразований. Так, мутации в гене *APC* у европейских больных с десмоидными фибромами, в основном, локализируются в участке с 1310 по 2011 кодоны, а у пациентов с раком щитовидной железы – в участке со 140 по 1309 кодоны [4,6]. Достоверной корреляции между нахождением мутации в гене *APC* и развитием опухоли головного мозга у пациентов с САТК не установлено из-за редкости такого рода больных.

В 1959 году Turcot J. с соавт. описали семью, включающую двух братьев и сестру с САТК, у которых развились злокачественные опухоли центральной

нервной системы [14]. Позднее было замечено, что «синдром Турко» гетерогенен, охватывая как минимум два подтипа. Первый из них характеризуется герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК, таких как *PMS2* или *MLH1*, и представляет собой появление глиобластомы у пациентов с синдромом Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки). Для второго подтипа синдрома Турко характерно наличие у пациента медуллобластомы и герминальной мутации в гене *APC* [10].

Рак щитовидной железы у пациента с САТК был впервые описан в 1949 году Crail H.W. Интересно, что в этой же семье встретился случай опухоли головного мозга [7]. Поскольку подобные семьи в мире встречаются крайне редко, особый интерес представляет наше собственное клиническое наблюдение, характеризующееся различными внекишечными проявлениями САТК в одной семье. В данной статье мы приводим описание этой семьи. Больная Д., 18 лет, история болезни 2764-14, проживающая в Пензенской области, поступила в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России 30.04.2014 г. с жалобами на периодические боли в животе, частый жидкий стул, до 5 раз, с примесью крови и слизи. Эти жалобы пациентка отмечала в течение 1 года. При обследовании по месту жительства, в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко» был установлен диагноз – семейный аденоматоз толстой кишки. Больная была направлена в ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, где прошла комплексное обследование. Выполнена колоноскопия. Установлено, что в слепой кишке имеется 10 плоских полипов до 0,3 см в диаметре, на илеоцекальном клапане два полипа до 0,5 см. В восходящей кишке около 10 полипов диаметром 0,5 см на одну гаустру, в поперечной



Рисунок 1. Эндоскопическое исследование толстой кишки. Рак на фоне САТК

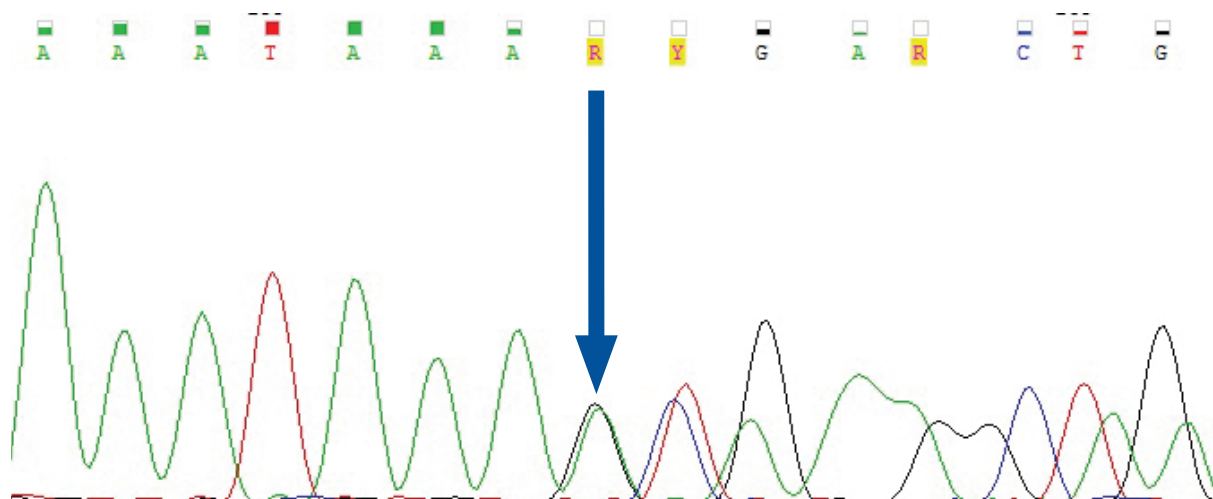


Рисунок 2. Сиквенс фрагмента гена *APC* (мутация с.3183\_3187delACAAA указана стрелкой)

ободочной кишке около 15 полипов на гаустру диаметром до 1,0 см. В левых отделах число полипов значительно увеличивается. В нисходящей кишке до 15 полипов на одну гаустру диаметром до 3,0 см. В сигмовидной кишке до 20 полипов на гаустру от 1,5 до 3,0 см в диаметре. В прямой кишке 35 полипов. В нижеампулярном отделе прямой кишки ворсинчатая опухоль 3,5 см в диаметре. При гастроскопии (07.05.14) выявлено полиповидное образование луковицы двенадцатиперстной кишки 0,4 см. Гистологическое исследование № 40846: фрагмент слизистой двенадцатиперстной кишки со структурами тубулярной аденомы с умеренной дисплазией. При компьютерной томографии голов-

ного мозга признаков объемных образований не выявлено.

При молекулярно-генетическом исследовании у больной выявлена мутация в гене APC – с.3183\_3187delACAAA (p.Gln1062X) (Рис. 2).

Таким образом, на основании всех полученных данных у пациентки установлен диагноз – семейный аденоматоз толстой кишки, классическая форма (мутация с.3183\_3187delACAAA в гене APC). Больной 23.05.14 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме колэктомии с резекцией прямой кишки, демукозацией сохраненной части прямой кишки, формированием J-образного тонкокишечного резервуара с наложением резервуароректального анастомоза, превентивной илеостомии по Торнболлу (Рис. 3). С целью реконструкции слизистой оболочки сохраненной части прямой кишки была применена биотехнология, о которой мы сообщали ранее [1]. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 6 месяцев, 20.11.14 г. пациентке выполнена реконструктивно-пластическая операция в объеме внутрибрюшного закрытия илеостомы. Осложнений после операции не было, и пациентка была выписана под наблюдение врача по месту жительства. При наблюдении за пациенткой в течение одного года отмечен хороший функциональный результат. Частота дневной дефекации 4-6 раз. Ночная дефекация отсутствует. Признаков анальной инконтиненции нет, пациентка удерживает все компоненты кишечного содержимого.

В июне 2015 года пациентка впервые обнаружила опухолевидный узел в области щитовидной железы. Несмотря на то, что данное опухолевидное образование быстро увеличивалось в размерах, пациентка за медицинской помощью не



Рисунок 3. Макропрепарат толстой кишки пациентки Д. (И.Б. № 2764-14)

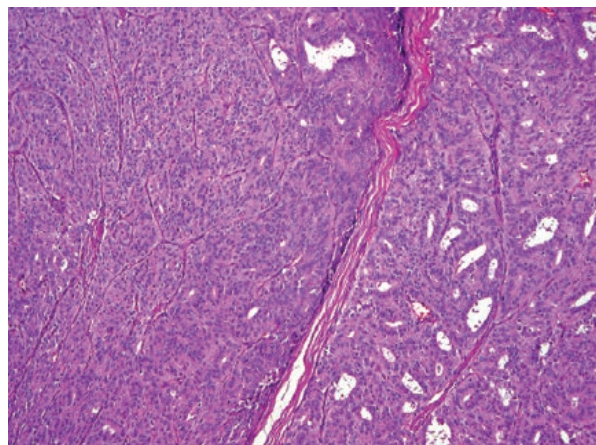


Рисунок 4. Микропрепарат пациентки Д. Фолликулярный рак щитовидной железы. Увеличение x 100. Окраска гематоксилином и эозином

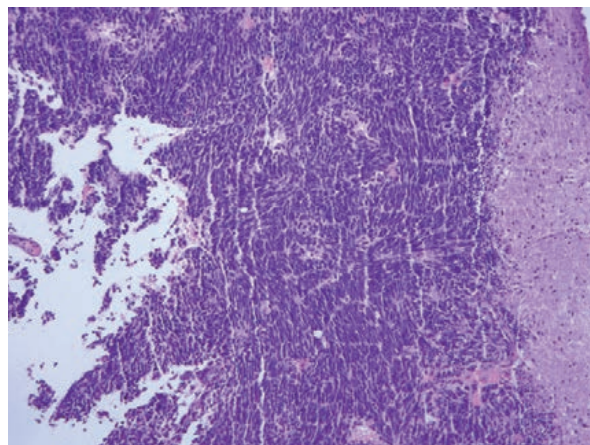


Рисунок 5. Микропрепарат пациентки Ж. Опухоль мозжечка – медуллобластома. Увеличение x 100. Окраска гематоксилином и эозином

обращалась. В декабре 2015 года она обратилась в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Пензенской области. 12.02.2016 г. произведена тиреоидэктомия с паратрахеальной лимфодиссекцией. Результат гистологического заключения № 1710/16 от 17.02.2016 г. – фолликулярный рак с инвазией в капсулу железы, в прилежащих тканях паратрахеальной клетчатки опухолевого роста не выявлено (Рис. 4). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Здесь следует напомнить, что наследственная мутация в гене APC у пациентки локализуется в кодоне 1061, патогенные наследственные варианты в котором, согласно данным зарубежных исследователей, могут приводить к развитию рака щитовидной железы [6].

Особый интерес представляет семейный анамнез нашей пациентки. Ее мать, пациентка Ж., 38 лет, (история болезни 6878-15), поступила на лечение в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России 12.11.2015 г. с жалобами на наличие одноствольной илеостомы, выделение крови из прямой кишки. Из анамнеза известно, что пациентка Ж. была оперирована в «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» РАМН (история болезни 3594-09) в возрасте 31 года по поводу опухоли правой гемис-

феры мозжечка. 02.09.2009 г. произведено удаление опухоли. Послеоперационный период без осложнений. Результат гистологического исследования № 6526-30/09: медуллобластома (Рис. 5).

Следует отметить, что диагноз семейный аденоматоз толстой кишки был установлен в ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко» в 2010 году. От предложенного хирургического лечения пациентка отказалась. В дальнейшем, с октября 2014 года появились выделения крови из половых путей. В ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» Минздрава Пензенской области установлен диагноз «рак тела матки». 26.12.2014 г. выполнена операция – тотальная гистерэктомия. Результат гистологического заключения № 162 (31.12.14): высокодифференцированная аденокарцинома, ограниченная пределами эндометрия, (st1aT1aNO10). Роста опухоли в цервикальном канале нет. Послеоперационный период протекал без осложнений и пациентке вновь было рекомендовано хирургическое лечение по поводу САТК, от которого она воздержалась.

В феврале 2015 года у больной развились явления кишечной непроходимости с метаболическими нарушениями, обусловленные раком сигмовидной кишки на фоне САТК. 12.02.2015 г. больная была оперирована по месту жительства, в г. Пенза выполнена субтотальная резекция толстой кишки с сохранением прямой и части сигмовидной кишки и формированием одноствольной илеостомы по Бруку. Послеоперационный период протекал благополучно, и пациентка была выписана. Однако уже в октябре 2015 года она отметила выделение крови из прямой кишки и с этими жалобами обратилась к колопроктологу по месту жительства. При осмотре отмечено прогрессирование роста полипов прямой кишки, и пациентка направлена ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России.

Больная была обследована: при эндоскопическом исследовании установлено, что протяженность сохраненной части прямой кишки 20 см, в отключенной прямой кишке около 35 полипов диаметром 0,5-2,5 см на широких и суженных основаниях. В среднеампулярном отделе прямой кишки опухоль ворсинчатого вида, занимающая до половины окружности кишки. 18.11.2015 г. пациентке выполнено хирургическое вмешательство в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки, реконструкции илеостомы. Гистологическое исследование № 37877-916: на расстоянии 3 см от зубчатой линии обнаружена изъязвленная умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая в мышечный слой кишечной стенки; на расстоянии 11 см от зубчатой линии еще одна



Рисунок 6. Макропрепарат сигмовидной и прямой кишки больной Ж. (И.Б. 6878-15)

изъявленная умереннодифференцированная аденокарцинома, прорастающая в поверхностные отделы мышечного слоя кишечной стенки (Рис. 6). Послеоперационный период без осложнений. На сегодняшний день обе пациентки находятся под наблюдением врачей по месту жительства. Признаков прогрессирования злокачественного процесса не выявлено.

Таким образом, приведенное нами клиническое наблюдение свидетельствует о том, что семейный аденоматоз толстой кишки является крайне тяжелым наследственным заболеванием, обуславливающим развитие не только колоректального рака, но и возникновение злокачественных новообразований в других органах. В представленном ранее зарубежном исследовании у членов одной семьи на фоне САТК был установлен рак толстой кишки, щитовидной железы и опухоль головного мозга. В нашем сообщении кроме злокачественных опухолей указанных органов мы впервые наблюдали также и рак тела матки. Наше наблюдение свидетельствует о том, что всем больным САТК, а также их родственникам, имеющим наследственную мутацию в гене *APC*, необходимо проведение пожизненного клинического мониторинга в специализированных медицинских центрах. При этом обследование должно преследовать цель не только мониторинга состояния анального канала, тонкокишечного резервуара и отделов толстой кишки, сохраненных после хирургического лечения САТК, но и других органов на предмет выявления опухолей на ранних стадиях их развития.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коган, Е.А. Морфологические аспекты клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки при хирургическом лечении семейного аденоматоза толстой кишки. / Е.А.Коган, Д.В.Вышегородцев, Н.М.Файзуллина и соавт. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2013. – т. 23. – № 6. – с. 73-79.
2. Цуканов, А.С. Мутации в гене *APC* у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. / А.С.Цуканов, Н.И.Поспехова, В.П.Шубин и соавт. // Генетика. – 2017. – № 3. – с. 356-363.
3. Шельгин, Ю.А. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки. / Ю.А.Шельгин, В.Н.Кашников, С.А.Фролов и соавт. // Колопроктология. – 2013. – т. 1. – № 43. – с. 9-14.
4. Bertario, L. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. / L.Bertario, A.Russo, P.Sala et al. // Journal of clinical oncology. – 2003. – № 21. – p. 1698-1707.
5. Bulow, S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. / S.Bulow // Gut. – 2003. – № 52. – p. 742-746.
6. Cetta, F. Germline mutations of the *APC* gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. / F.Cetta, G.Montalto, M.Gori et al. // Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2000. – № 85. – p. 286-292.
7. Crail, H.W. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain and thyroid. Report of a case. / H.W.Crail // US Navy Med Bull. – 1949. – № 49. – p. 123-128.
8. Fearnhead, N.S. The ABC of *APC*. / N.S.Fearnhead, M.P.Britton, W.F.Bodmer // Human molecular genetics. – 2001. – № 10. – p. 721-733.
9. Groen, E.J. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. / E.J.Groen, A.Roos, F.L.Muntinghe et al. // Ann. Surg.Oncol. – 2008. – № 15. – p. 2439-2450.
10. Hamilton, S.R. The molecular basis of Turcot's syndrome. / S.R.Hamilton, B.Liu, R.E.Parsons et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – p. 839-847.
11. Kartheuser, A. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. / A.Kartheuser, P.Stangherlin, D.Brandt et al. // Familial Cancer. – 2006. – № 5. – p. 241-260.
12. Syngal, S. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. / S.Syngal, R.Brand, J.Church et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2015. – № 110. – p. 223-262.
13. Tajika, M. Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. / M.Tajika, Y.Niwa, V.Bhatia et al. //World J. Gastroenterol. – 2013. – № 19 (40). p. 6774-83.
14. Turcot, J. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. / J.Turcot, J-P.Després, F. St Pierre. // Dis Colon Rectum. – 1959. – № 2. – p. 465-468.