



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК: 616.831-006: 616.34-053.2

DOI: 10.17816/PED64124-134

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ДВУХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТОТАЛЬНОГО ПОЛИПОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ

© Е.А. Сальникова¹, С.С. Озеров¹, И.В. Захаров¹, Д.С. Абрамов¹, А.Н. Казакова¹, М.В. Тихонова¹, Н.И. Поспехова², Г.А. Новичкова¹, Д.В. Литвинов¹, И.Д. Бородина¹, Э.В. Кумирова¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва

Резюме. Цель публикации: презентация редкого клинического наблюдения из собственной практики. **Основные положения:** сочетание опухолей головного мозга и полипоза кишечника чаще всего в литературе описывается как синдром Тюрко. Синдром Тюрко – это генетическое заболевание с различными клиническими проявлениями. Это редкий синдром (описано немногим более 150 случаев), в связи с чем стандартизация подходов в диагностике и лечении в настоящее время не определена. Мы приводим клинический случай проявления данного синдрома из нашей практики. **Клиническое наблюдение:** пациент мужского пола, с рождения на коже отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком». В возрасте 14 лет, по данным магнитно-резонансной томографии, выявлены множественные образования головного мозга, гистологически верифицированы две различные опухоли головного мозга (одна из которых является доброкачественной (пилоидная астроцитома), другая – злокачественной (анапластическая эпендимома)) и тотальный аденоатомозный полипоз толстой кишки. В настоящее время синдромальная патология не верифицирована. Проводится полихимиотерапия по одному из протоколов для лечения опухолей центральной нервной системы. Планируется проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение генетического дефекта, с целью возможной оптимизации проводимой терапии (модификация схемы полихимиотерапии, использование опции лучевой терапии, применение таргетной терапии). **Выводы:** результаты комплексного обследования с применением современных методик молекулярной биологии и цитогенетики влияют на прогноз заболевания и выбор тактики ведения пациента.

Ключевые слова: синдром Тюрко; множественные опухоли головного мозга; семейный аденоатомозный полипоз; химиотерапия; дети.

THE RARE CASE OF A COMBINATION TWO BRAIN TUMORS WITH TOTAL COLON POLYPOSIS

© Е.А. Salnikova¹, С.С. Ozerov¹, И.В. Zakharov¹, Д.С. Abramov¹, А.Н. Kazakova¹, М.В. Tikhonova¹, Н.И. Pospekhova², Г.А. Novichkova¹, Д.В. Litvinov¹, И.Д. Borodina¹, Е.В. Kumirova¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dm. Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²State research center of coloproctology named after A.N. Ryzhikh. Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Objectives of publication: Presentation of a rare clinical observation from our own practice. Key points: The combination of brain tumors and colon polyposis often described in the literature as a syndrome Turcot. Turcot's syndrome is a genetic disease with different clinical manifestations. This is a rare syndrome (a little more than 150 cases are described), and therefore, the standardization of approaches to diagnosis and treatment is not currently defined. We present the clinical case of manifestations of the Turcot's syndrome of our practice. Clinical observation: Male patients, from birth to the skin marked multiple cafe-au-lait spots. At age 14 years, according to a magnetic resonance imaging multiple brain tumors are revealed, two different histologically tumor brains (one of which is benign (pilocytic astrocytoma), the other is malignant (anaplastic ependymoma)) and total colon adenomatous polyposis were diagnosed. Currently, syndromic

pathology is not verified. Receives one of polychemotherapy protocols for treating tumors of the central nervous system. It is planned to conduct additional studies aimed at clarifying the genetic defect, with a view to a possible optimization of the therapy (modification of the plane of polychemotherapy, use of an option of radiation therapy, use of a target therapy). *Conclusions:* The results of a comprehensive survey of the use of modern techniques of molecular biology and cytogenetics affect the prognosis of the disease and treatment strategy.

Key words: Turcot's syndrome; multiple brain tumors; familial adenomatous polyposis; chemotherapy; children.

В 1959 г. Jacques Turcot описал два случая сочетания полипоза толстой кишки с опухолью головного мозга у брата и сестры [23, 28]. В первом случае полипоз и аденокарцинома сигмовидной кишки сочетались с медуллобластомой, во втором — с глиобластомой и аденомой гипофиза. Три года спустя сочетание первичных опухолей мозга и колоректального полипоза было названо синдромом Тюрко (Turcot's syndrome), а также был предложен аутосомно-рецессивный характер наследования заболевания [24]. Ретроспективно было найдено сообщение Crail, опубликованное на 10 лет раньше первого описания J. Turcot, с описанием случая аденоматозного полипоза толстого кишечника, медуллобластомы стволовой локализации и папиллярной аденокарциномы щитовидной железы у 24-летнего мужчины [7].

Сейчас в литературе опубликовано более 150 случаев больных с синдромом Тюрко [9, 18]. Это неоднородная группа пациентов, имеющая как различные клинические проявления заболевания, так и разные генетические изменения.

СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 14 лет. С рождения на коже отмечаются множественные пятна цвета «кофе с молоком». Семейный анамнез: лейкоз у бабушки по материнской линии, рак шейки матки у матери в молодом возрасте (28 лет). Болен с августа 2014 г., когда появились головные боли, в последующем присоединились рвота,

слабость. В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин — 99 г/л). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга без и с контрастным усилением (КУ) выявлены множественные образования правого полушария головного мозга, накапливающие контрастное вещество (КВ) (рис. 1).

В сентябре 2014 года выполнена первая операция: удаление опухоли теменно-затылочной области справа. Гистологическое заключение: анапластическая эпендимома (АЭ). По данным МРТ (2-е сутки после оперативного вмешательства) в области правого зрительного бугра определяется многоузловое кистозно-солидное образование с четкими ровными контурами общим размером 36×30×40 мм, накапливающее КВ выраженно диффузно в передних отделах в виде округлой зоны размером 23×24×23 мм (остаточная опухоль) (рис. 2).

В октябре 2014 года выполнена вторая операция: удаление новообразования лентикулярного ядра справа. Гистологический диагноз: пилоидная астроцитома (ПА).

Гистологические материалы обеих операций пересмотрены в референс-лабораториях, верифицировано наличие у пациента двух разных вариантов опухолей: пилоидной астроцитомы и анапластической эпендимомы.

В конце октября 2014 года ребенок был госпитализирован в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева для дообследования и лечения. При осмотре

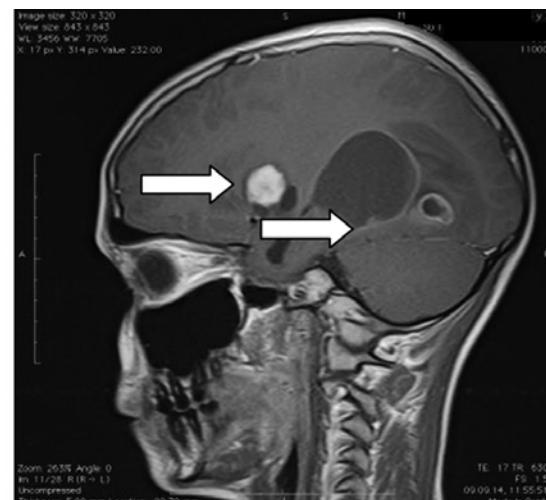


Рис. 1. Инициальная МРТ головного мозга

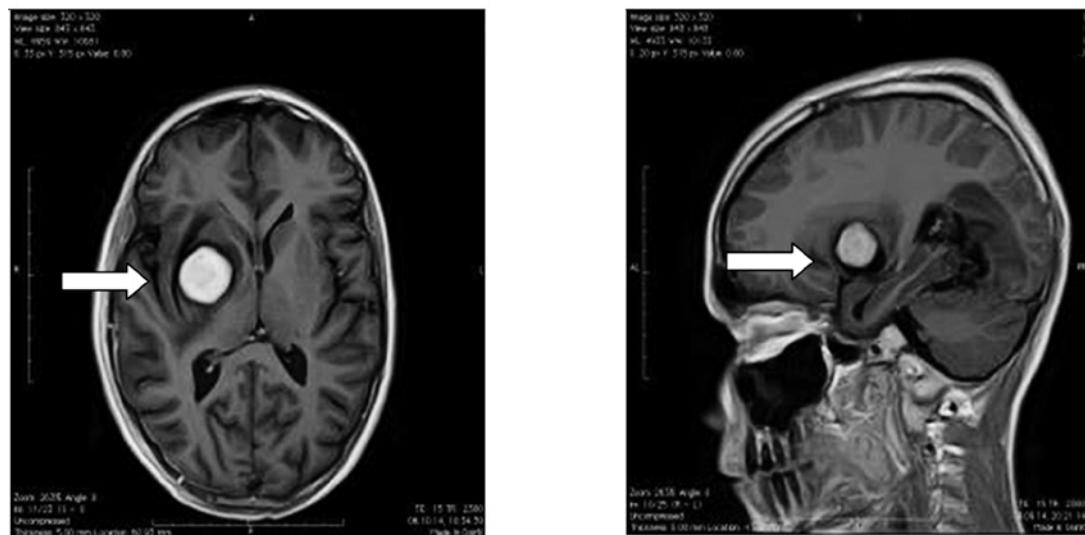


Рис. 2. МРТ головного мозга на 2-е сутки после первой операции

по всему телу определяются характерные пятна цвета «кофе с молоком». Ребенок астенического телосложения, грудная клетка килевидная. Дефицит массы тела. Клинически у данного пациента нельзя было исключить нейрофиброматоз. Отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде асимметрии лица, сглаженности правой носогубной складки, мышечной дистонии, шаткости в позе Ромберга, заваливания вправо в сенсибилизированной позе Ромберга, выполнения пальценосовой и указательной проб с мимопопаданием слева, нарушения походки (при ходьбе «шлепает» левой стопой). В анализах крови — анемия средней степени тяжести.

Выполнена МРТ ЦНС без и с КУ, где выявлено интенсивное накопление КВ по контуру п/о «канала» с наиболее выраженным накоплением в области лентикулярных ядер справа с наличием участка

накопления размерами до $11 \times 15 \times 9$ мм (вероятно, остаточная опухоль) (рис. 3). При исследовании спинного мозга очагов патологического накопления КВ не обнаружено.

Для оценки состояния опухолевого процесса была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) головного мозга с метионином, по результатам которой подтверждено тотальное удаление анапластической эпендимомы правой височной доли и частичное удаление пилойндной астроцитомы правого чечевицеобразного ядра.

При цитологическом исследовании лумбального ликвора опухолевые клетки не обнаружены.

Таким образом, установлен следующий диагноз: Первично-множественные образования головного мозга (пилойндная астроцитома и анапластическая эпендимома), М0 стадия. Состояние после удаления опухолей.

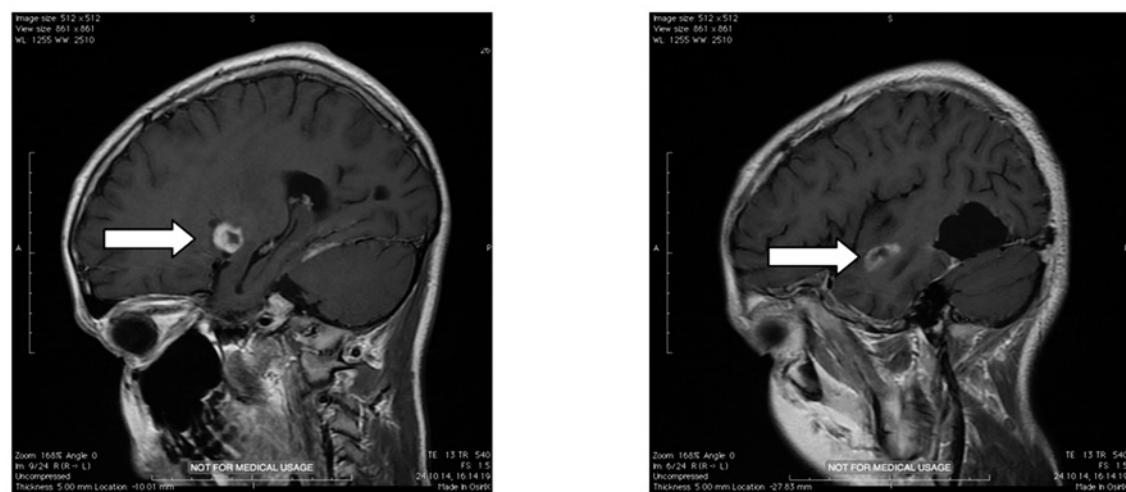


Рис. 3. МРТ ЦНС через 2 недели после второй операции

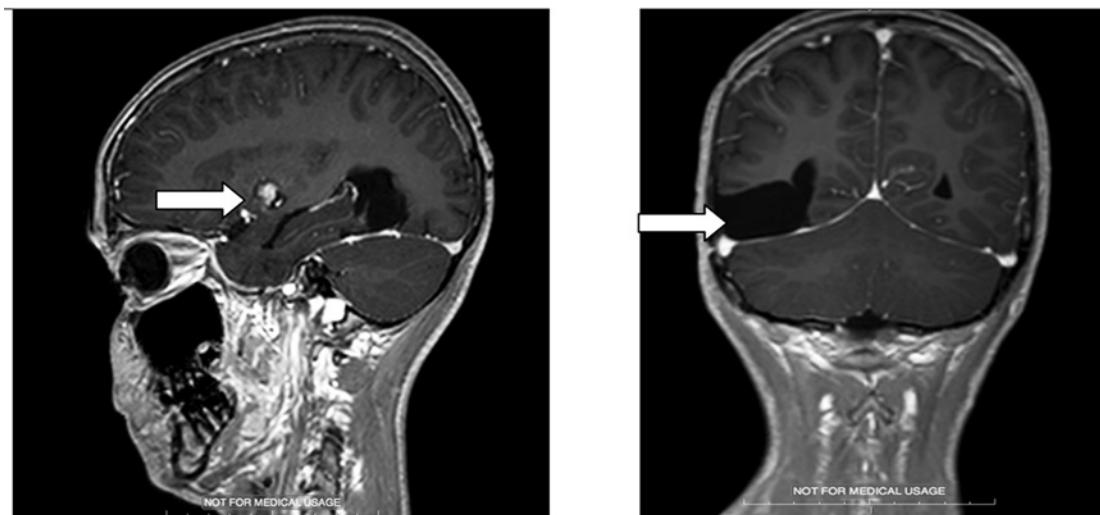


Рис. 4. МРТ ЦНС после 2-го блока ПХТ

Учитывая наличие у ребенка подозрения на синдромальную патологию (нейрофиброматоз?), высокий риск потенцирования развития опухолей (в том числе и вторичных) при данном генетическом заболевании при использовании лучевой терапии решено было начать терапию с проведения полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ХИТ 2000/2008 (альтернирующие курсы SKK EII/EIV без интравентрикулярного и системного введения метотрексата) с последующей оценкой ответа на терапию.

С ноября 2014 года начата ПХТ для пациентов с АЭ по протоколу НИТ-2000/2008 (2 альтернирующих элемента без интравентрикулярного и системного введения метотрексата, в составе одного использовались винкристин и циклофосфан, второго — карбоплатин и этопозид), проведено 2 блока ПХТ (всего 4 элемента). По данным МРТ в динамике, после 1-го и 2-го блоков ПХТ подтвержден полный эффект лечения в виде отсутствия опухоли в зоне операции АЭ; сохранилась остаточная опухоль (ПА) в области лентикулярного ядра справа (рис. 4).

В начале проведения ПХТ отмечены повторные эпизоды появления крови в стуле. Более детальное изучение анамнеза позволило установить, что аналогичные эпизоды отмечались и ранее, обследование не проводилось. При колоноскопии выявлено наличие на протяжении всей толстой кишки множественных полипов (суммарно более 100) размерами до 3 см, в слепой кишке определялось полиповидное (аденоматозное?) образование, закрывающее просвет кишки на 1/3, с измененной слизистой и эрозированной поверхностью, в прямой кишке — 2 образования округлой формы, размерами до 5,0 см. Илеоцекальный клапан не определялся и был прикрыт образованием. Выполнена поэтажная биопсия

и полипэктомия, при манипуляциях отмечалась активная контактная кровоточивость (рис. 5, 6).

Гистологическое заключение материала полипов толстого кишечника (референс выполнен в двух

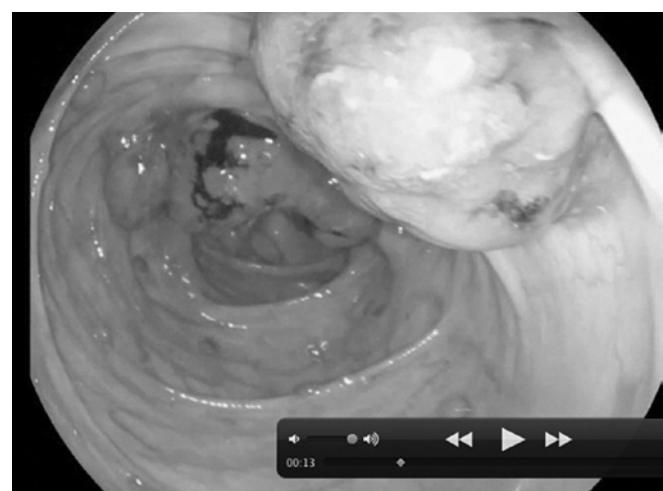


Рис. 5. Колоноскопия

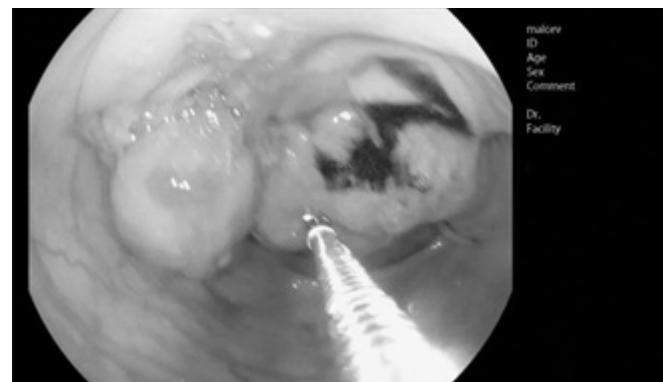


Рис. 6. Эндоскопическая биопсия полипов кишечника



Рис. 7. ГидромРТ брюшной полости

лабораториях): морфологическая картина соответствует диффузному аденоматозу с множественными ворсинчатыми аденоидами со значительной дисплазией эпителия.

С целью оценки вовлечения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в аденоидный процесс выполнена гидромРТ органов брюшной полости, по результатам которой в просвете толстого кишечника визуализируются множественные полипы в виде контрастпозитивных пристеночных образований, расположенные в проекции купола слепой кишки с распространением в нижележащие отделы ЖКТ, максимальным размером до 30 мм, в просвете сигмовидной кишки размером до 15 мм. Данных за наличие полипов в тонком кишечнике не получено (рис. 7).

Пациенту проведен ряд генетических исследований с целью возможной верификации синдромального диагноза:

Выполнены исследования методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification):

- 1) делеций в гене *NF1* по позициям экзонов не выявлено;
- 2) делеций/дупликаций по анализируемым позициям в гене *TP53* не выявлено;
- 3) делеций/дупликаций по анализируемым позициям и мутации 1100delC в гене *CHEK2* не выявлено.

При исследовании методом FISH (fluorescence *in situ* hybridization):

- 1) делеций гена *p53* не выявлено;
- 2) делеций гена *NF1* не выявлено.

Стандартное кариотипирование лимфоцитов периферической крови: нормальный мужской кариотип.

Проведена ДНК-диагностика гена *APC* методом прямого секвенирования: мутаций не обнаружено, полная делеция гена *APC* исключена, делеция/дупликация экзонов не исключена.

В настоящий момент состояние пациента стабильное, неврологический дефицит и анемия не нарастают, стул неустойчивый, чаще разжиженный, крови в стуле больше не отмечалось. Однако обращают на себя внимание отсутствие аппетита, дефицит массы тела (вес 43 кг при росте 176,5 см), апатия. Получает дополнительное энтеральное питание, соблюдает безмолочную диету, из рациона питания также исключены легкоусвояемые углеводы. На фоне диеты отмечается тенденция к нормализации стула.

Учитывая удовлетворительную переносимость ПХТ и сохраняющийся контроль над опухолью по данным МРТ, решено было продолжить ПХТ. Начато проведение 3-го блока ПХТ по прежней схеме. В плане дообследования планируется выполнение полногеномного секвенирования для верификации генетической патологии у данного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Общепринятым подходом в терапии опухолей центральной нервной системы (ЦНС) у детей является комплексное или комбинированное лечение в зависимости от ряда факторов: возраста ребенка, локализации опухоли, гистологического варианта, степени распространенности опухолевого процесса как локального, так и метастатического (определение M-стадии), степени злокачественности опухоли, уровня онкомаркеров, а в последнее время и презентации определенного спектра молекулярно-биологических маркеров. Выявление комбинации тех или иных факторов определяет тактику ведения пациента. Как правило, при доброкачественных опухолях (например, глиомах низкой степени злокачественности с относительно доступной к удалению локализации опухоли, таких как пилоидная астроцитома) стремятся к максимально радикальному удалению опухоли без дополнительного использования полихимиотерапии и лучевой терапии, так как чаще всего при тотальном и даже субтотальном удалении опухоли ее доброкачественный характер гистологии позволяет пациенту длительно находиться на динамическом наблюдении без признаков заболевания. При злокачественных опухолях (таких как, например, анатомическая эпендимома, мегалобластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль и др.), как правило, используется не один

метод лечения, а сочетание нескольких методов — операции, химиотерапии и лучевой терапии для достижения наилучшего контроля над опухолевым процессом. Причем эти методики постоянно совершенствуются с тенденцией к индивидуализации лечения каждого конкретного пациента, не отменяя протокольные подходы. У пациента, клиническая история которого приведена выше, имеется принципиально два разных типа опухоли ЦНС — доброкачественный и злокачественный, причем доброкачественный (пилоридная астроцитома) в данном случае при наличии остаточного компонента не требует активного лечения, а злокачественный (анапластическая эпендимома) при стандартном подходе требовал бы использования локальной лучевой терапии в сочетании с химиотерапией.

Однако, учитывая подозрение на синдромальную патологию у ребенка при отсутствии генетической верификации заболевания, было решено воздержаться от стандартно применяемого подхода — проведения лучевой терапии после хирургического удаления АЭ и проводить на первом этапе ПХТ.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Учитывая небольшое количество наблюдений и публикаций терминология синдрома Тюрко окончательно не определена. В современной литературе синдром Тюрко чаще всего также называют синдромом опухолей мозга и полипоза (СОМП) (в англоязычной литературе — Brain Tumor Polyposis syndrome (BTPS)) [18, 23–24], в рамках которого, в свою очередь, выделяют два подварианта (BTPS 1 и BTPS 2).

КЛАССИФИКАЦИЯ

На основании обследования нескольких пациентов с синдромом Тюрко с мутациями гена *APC*, имевших пигментные поражения глазного дна, эпидермальные кисты или остеосклеротические поражения нижней челюсти, F. Paraf et al. (1997) предположили, что данный синдром можно подразделить на 2 отдельных варианта [23]. Авторы отнесли упомянутых выше пациентов к так называемому «Brain Tumor Polyposis syndrome type 1» (BTPS1), который характеризуется сочетанием наследственного неполипозного рака толстой кишки (ННПРТК) (в англоязычной литературе — Hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome — HNPCC), также известного как синдром Линча, с глиальными опухолями головного мозга (чаще — глиобластомой). Иногда такое состояние называют «истинным синдромом Тюрко». Пациенты со схожими проявлениями, имеющие мутации в гене *APC* и презентирующие опухоли ЦНС (чаще медуллобластому), были отнесены

к «Brain Tumor Polyposis syndrome type 2» (BTPS2), который иногда еще называют синдромом Крайля (Crair's syndrome) [2, 11, 18, 23, 24]. BTPS 2 рассматривается в рамках синдрома Гарднера (Gardner's syndrome), являющегося вариантом FAP1-синдрома (Familial adenomatous polyposis 1, семейный адено-матозный полипоз 1, САП 1). Для всех названных синдромов определена одна первопричина: мутации гена *APC* хромосомы 5q21-q22, но фенотипические их проявления различны.

Семейный адено-матозный полипоз (САП) — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся предрасположенностью к раку. У лиц с САП обычно развивается от сотен до тысяч адено-матозных полипов преимущественно толстой и прямой кишки, незначительная часть из которых без хирургического лечения будет прогрессировать до колоректального рака. A.K. Rustgi исследовал генетические аспекты наследственного колоректального рака, включая мутации гена *ARC* [25]. Более ранние названия данного заболевания звучали как «множественный полипоз толстой кишки», «наследственный полипоз толстой кишки», «семейный множественный полипоз» и «семейный полипоз толстой кишки». Обозначение САП (FAP), наиболее часто используемое сегодня, основано на том, что локализация полипов может не быть ограничена только толстой кишкой. Синдром Гарднера — это вариант САП, в рамках которого десмоидные опухоли, остеомы и иные неоплазии встречаются в сочетании с множественными адено-матами толстой и прямой кишки [20]. Было показано, что мутации гена *APC* могут вызывать как САП, так и синдром Гарднера.

Отдельно выделяют САП 2 синдром, при котором имеются подобные нарушения, но тип наследования аутосомно-рецессивный, и локализация другая: мутация в гене *MUTYH* на хромосоме 1p34 [27].

Следует учесть, что все описанные закономерности имеют лишь вероятностный характер, и строго провести границу между подтипами синдрома не представляется возможным, особенно, если учесть небольшое число наблюдений.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Заболевание чаще манифестирует в молодом возрасте [1, 18, 23, 24]. Популяционная частота, половая и расовая предрасположенность неизвестны. В мире описано немногим более 150 случаев больных с синдромом Тюрко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина СОМП неспецифична. Заболевание может манифестировать как симптомами

поражения толстой кишки (гемоколит, болевой абдоминальный синдром), так и картиной новообразования головного мозга (общемозговая симптоматика, очаговые симптомы в зависимости от локализации опухоли). Для СОМП 1-го типа нехарактерно наличие заболевания у родителей или более старших родственников, но наблюдается частая встречаемость у сиблиングов. Нередко описываются близкородственные браки в семьях, где есть дети с СОМП 1-го типа, что предполагает аутосомно-рецессивный тип наследования. У больных с 1-м типом СОМП количество полипов в толстой кишке невелико (менее 100), однако риск возникновения колоректальной карциномы превышает 50%. Из опухолей ЦНС почти всегда встречаются глиомы (чаще всего это глиобластома, но могут быть и глиомы более низкой степени злокачественности) [7, 9, 16–18, 23].

При СОМП 2-го типа чаще описываются проявления заболевания в нескольких поколениях семьи. У больных присутствует типичная картина семейного adenomatозного полипоза, при котором количество полипов в толстой кишке достигает нескольких сотен или тысяч. Колоректальный рак возникает приблизительно в 20% случаев. Из опухолей головного мозга в 60% верифицируется медуллобластома, однако описаны также глиомы, эпендимомы, pineобластомы [7, 9, 16–18, 23].

У больных СОМП часто отмечаются кожные проявления (пятна цвета «кофе с молоком», пигментные невусы, базально-клеточная карцинома и др.) [18, 24].

В литературе описано также несколько случаев сочетания опухолей толстой кишки с опухолями головного мозга не нейроэктодермальной природы (лимфомы, менингиомы,adenомы гипофиза и др.). Такие сочетания к СОМП не относят [9, 16–18, 24].

ДИАГНОСТИКА

Для выявления полипов/опухолей толстой кишки выполняют колоноскопию, при обнаружении полипов для гистологической верификации диагноза проводится полипэктомия с поэтажной биопсией; в последние годы в качестве неинвазивного метода выявления полипов в желудочно-кишечном тракте применяют гидромРТ брюшной полости. Для диагностики опухолей ЦНС применяются КТ/МРТ головного мозга, по показаниям — и спинного мозга.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Гистологическая картина опухолей кишечника и головного мозга при рассматриваемой синдромальной патологии не имеет отличительных черт по сравнению с такими же опухолями в спорадических случаях [14, 19, 21, 23].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Для СОМП 1-го типа характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, а для СОМП 2-го типа — аутосомно-доминантный. Проведенные молекулярно-генетические исследования показали, что СОМП 1-го типа имеет генетические дефекты, характерные для наследственного неполипозного рака толстой кишки, а 2-го типа — для семейного adenomatозного полипоза [3, 13, 18, 20, 24].

Наследственный неполипозный рак толстой кишки возникает в результате мутаций в одном из генов репарации ДНК (Mismatch Repair genes (MMR)). Гены репарации ДНК, к которым относятся *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH3* и *EXO1*, ответственны за точность репликации ДНК. Наиболее часто мутации выявляются в генах *MSH2*, *MLH1* и *PMS2*. В 90% случаев ННПРТК выявляется микросателлитная нестабильность [5, 6, 10, 12, 13, 20, 24].

При мутациях в гене *APC* хромосомы 5q21 возникает семейный adenomatозный полипоз. *APC* относится к группе генов-супрессоров опухолей. Продукт данного гена (протеин APC) подавляет пролиферацию клеток за счет ингибции β-катениновой транскрипционной активности [2, 8, 11, 15, 22, 26]. Hamilton et al. (1995) идентифицировали мутации *APC* в 10 из 12 семей с САП, в каждой из которых по меньшей мере у 1 человека презентировала опухоль ЦНС (главным образом, медуллобластома (79%)), как внеголостокишечное проявление САП, и подсчитали, что относительный риск медуллобластомы у пациентов с САП в 92 раза выше, чем в общей популяции [12].

Суммарно данные представлены в таблице 1 (цитируется по: «Синдром Тюрко. Редкое наблюдение и обзор литературы. С. С. Озеров, И. В. Захаров, С. Р. Талыпов, Д. М. Коновалов, А. Н. Кисляков, Д. Ю. Качанов, О. Г. Желудкова, С. Р. Варфоломеева, В. Е. Рачков. Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. 2013; 3: 49–53»).

Несовершенство и в значительной мере условность такой классификации демонстрирует наше клиническое наблюдение, где в картине заболевания есть черты, более характерные как для СОМП 1-го типа, так и чаще наблюдаемые при СОМП 2-го типа.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с синдромом Тюрко проводится по тем же принципам, что и у больных со спорадическими формами полипоза/карциномы толстой кишки или опухолями головного мозга, и включает в себя хирургический этап лечения, применение лучевой и/или химиотерапии в зависимости от конкретного случая.

Таблица 1

Клинические проявления Синдрома опухолей мозга и полипоза (синдром Тюрко)

Клинические проявления	I тип СОМП	II тип СОМП	Несиндромное сочетание опухолей ЦНС и полипоза толстого кишечника
Полипы толстой кишки	Менее 100. Крупного размера (>3 см). Нет наследственного характера полипоза Колоректальный рак в молодом возрасте (>50 %)	Множество ($>>100$) мелких полипов. Наследственный характер полипоза. Колоректальный рак в 20 %	Разное количество. Иногда встречается при САП
Опухоли ЦНС	Астроцитомы или глиобластомы в молодом возрасте (моложе 20 л)	Чаще — медуллобластомы	Не нейроэктодермальные опухоли ЦНС (лимфомы, менингиомы, аденомы гипофиза и пр.)
Кожные проявления	Встречаются часто (50 %), чаще всего — пятна цвета кофе с молоком (до 40 %)	Разные кожные проявления (20 %)	Нет
Наследственность	Часто у сиблиングов. Нет полипоза кишечника или опухолей ЦНС у родственников старших поколений	Семейные случаи полипоза	Нет семейных случаев опухолей ЦНС, но бывает у больных САП
Близкородственные браки	Часто (20 %)	Нет	Нет
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Нет
Генетический дефект	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> гены	<i>APC</i> -ген	Не выявлен
Сопутствующее наследственное заболевание	Наследственный неполипозный рак толстого кишечника	Семейный аденоатозный полипоз, синдром Гарднера	Нет

Риск развития колоректальной карциномы значителен при обоих типах СОМП, поэтому несомненно важной задачей представляется профилактика развития колоректального рака. При СОМП 2-го типа, ассоциированном с мутацией гена *APC*, при наличии полипов толстой кишки некоторыми авторами рекомендуется проведение профилактической проктосигмоидэктомии (W. Al-Sukhni, 2008 [4]), общепринятого взгляда на возраст, в котором следует проводить такую операцию, нет. Обязательным является выполнение диагностической колоноскопии раз в 1–2 года, такой подход служит выявлению карциномы кишечника на более ранней стадии. Членам семьи, имеющим мутантный аллель гена *APC*, рекомендовано проведение ежегодной сигмоскопии, начиная с возраста 10–12 лет (S. Pakakasama, G. E. Tomlinson, 2002 [22]). Если мутация гена *APC* не была выявлена, но клинический диагноз аденоатозного полипоза толстой кишки не вызывает сомнений, всем членам семьи также настоятельно рекомендуется выполнение колоноскопии 1 раз в год с профилактической целью.

ПРОГНОЗ

Прогноз у больных СОМП определяется степенью злокачественности новообразований толстой кишки и головного мозга.

ВЫВОДЫ

Синдром Тюрко, или синдром опухолей мозга и полипоза толстого кишечника, — это редкий синдром, который требует мультидисциплинарного подхода как в диагностике, так и в лечении, и участия в процессе как клиницистов (онкологов, хирургов), так и сотрудников диагностических подразделений (лабораторий патоморфологии, молекулярной биологии, цитогенетики и др.). Для определения прогноза и тактики ведения пациента обязательным является диагностика генетического профиля пациента с применением современных методик молекулярной биологии и цитогенетики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Шаманская Т.В. и др. Генетические синдромы у детей со злокачественными новообразованиями. Гемобластозы: диагностика, лечение, сопроводительная терапия. М.: 2010; 3: 29–35.
2. Корнилов А.В., Правосудов И.В. Наследственный неполипозный рак толстой кишки: современное состояние проблемы. Онкологическая колопроктология. М.: 2011; 3: 7–11.
3. Agostini M., Tibiletti M.G., Lucci-Cordisco E. et al. Two PMS2 mutations in a Turcot syndrome family with small bowel cancers. Am J Gastroenterol. 2005 Aug; 100 (8): 1886–91.

4. Al-Sukhni W., Aronson M., Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am.* 2008; 88 (4): 819–44.
5. Burn J., Bishop D.T., Chapman P.D. et al. International CAPP consortium. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4 (5): 655–65.
6. Burn J., Gerdes A.M., Macrae F. et al. CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9809): 2081–7.
7. Crail H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *US Nav Med Bull.* 1949 Jan–Feb; 49 (1): 123–8.
8. De Rosa M., Fasano C., Panariello L. et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene.* 2000 Mar 23; 19 (13): 1719–23.
9. De Vos M., Hayward B.E., Picton S. et al. Novel PMS2 pseudogenes can conceal recessive mutations causing a distinctive childhood cancer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004 May; 74 (5): 954–64.
10. Fearnhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr; 10 (7): 721–3.
11. Giunti L., Cetica V., Ricci U. et al. Type A microsatellite instability in pediatric gliomas as an indicator of Turcot syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul; 17 (7): 919–27.
12. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 30; 332 (13): 839–47.
13. Hegde M.R., Chong B., Blazo M.E., Chin L.H., Ward P.A., Chintagumpala M.M., Kim J.Y., Plon S.E., Richards C.S. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1; 11 (13): 4689–93.
14. Itoh H., Ohsato K., Yao T. et al. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut.* 1979 May; 20 (5): 414–9.
15. Kikuchi T., Rempel S.A., Rutz H.P. et al. Turcot's syndrome of glioma and polyposis occurs in the absence of germ line mutations of exons 5 to 9 of the p53 gene. *Cancer Res.* 1993 Mar 1; 53 (5): 957–61.
16. Koontz N.A., Hess C.P. AJR teaching file: brain tumor in a patient with familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195 (3 Suppl): S25–8.
17. McLaughlin M.R., Gollin S.M., Lese C.M., Albright A.L. Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol.* 1998 Mar; 49 (3): 295–301.
18. Miyaki M., Nishio J., Konishi M. et al. Drastic genetic instability of tumors and normal tissues in Turcot syndrome. *Oncogene.* 1997 Dec 4; 15 (23): 2877–81.
19. Neri E., Faggioni L., Cini L., Bartolozzi C. Colonic polyps: inheritance, susceptibility, risk evaluation, and diagnostic management. *Cancer Manag Res.* 2010 Dec 30; 3: 17–24.
20. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y., Ando H., Horii A., Koyama K., Utsunomiya J., Baba S., Hedge P., Markham A., Krush A.J., Petersen G., Hamilton S.R., Nilbert M.C., Levy D.B., Bryan T.M., Preisinger A.C., Smith K.J., Su L-K, Kinzler K.W., Vogelstein B. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991 Aug 9; 253 (5020): 665–9.
21. Nornalane M., Lindor M., Greene M., and the Mayo Familial Cancer Program SPECIAL ARTICLE The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes Journal of the National Cancer Institute. 1998; 90 (14, July 15).
22. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49 (6): 1393–413.
23. Paraf F., Jothy S., Van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* 1997 Jul; 15 (7): 2744–58.
24. Perry A. Familial Tumor Syndromes in Practical Surgical Neuropathology: a diagnostic approach. Churchill Livingstone 2010; 20: 427–53.
25. Rustgi A.K. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007 Oct 15; 21 (20): 2525–38.
26. Rutz H.P., Kikuchi T. The APC gene in Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24; 333 (8): 524.
27. Slupska M.M., Baikalov C., Luther W.M., Chiang J.-H., Wei Y.-F., Miller J.H. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1996 Jul; 178 (13): 3885–92.
28. Turcot J., Despres J.P., St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1959 Sep–Oct; 2: 465–8.

REFERENCES

1. Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Shamanskaya T.V. i dr. Geneticheskie sindromy u detey so zлокачественными новообразованиями. [Genetic syndromes in children with malignant neoplasms] Gemoblastozy: diagnostika, lechenie, soprovoditel'naya terapiya. M.: 2010; 3: 29–35. (in Russian).
2. Kornilov A.V., Pravosudov I.V. Nasledstvennyy nepolipoznyy rak tolstoystki kishki: sovremennoe sostoyanie problemy. [Hereditary nonpolyposis colon cancer: current state of the problem] Onkologicheskaya koloproktologiya. M.: 2011; 3: 7–11. (in Russian).

3. Agostini M., Tibiletti M.G., Lucci-Cordisco E. et al. Two PMS2 mutations in a Turcot syndrome family with small bowel cancers. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug; 100 (8): 1886–91.
4. Al-Sukhni W., Aronson M., Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am.* 2008; 88 (4): 819–44.
5. Burn J., Bishop D.T., Chapman P.D. et al. International CAPP consortium. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4 (5): 655–65.
6. Burn J., Gerdes A.M., Macrae F. et al. CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9809): 2081–7.
7. Crail H. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *US Nav Med Bull.* 1949 Jan–Feb; 49 (1): 123–8.
8. De Rosa M., Fasano C., Panariello L. et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene.* 2000 Mar 23; 19 (13): 1719–23.
9. De Vos M., Hayward B.E., Picton S. et al. Novel PMS2 pseudogenes can conceal recessive mutations causing a distinctive childhood cancer syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004 May; 74 (5): 954–64.
10. Fearnhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. The ABC of APC. *Hum Mol Genet.* 2001 Apr; 10 (7): 721–3.
11. Giunti L., Cetica V., Ricci U. et al. Type A microsatellite instability in pediatric gliomas as an indicator of Turcot syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jul; 17 (7): 919–27.
12. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Mar 30; 332 (13): 839–47.
13. Hegde M.R., Chong B., Blazo M.E., Chin L.H., Ward P.A., Chintagumpala M.M., Kim J.Y., Plon S.E., Richards C.S. A homozygous mutation in MSH6 causes Turcot syndrome. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1;11 (13): 4689–93.
14. Itoh H., Ohsato K., Yao T. et al. Turcot's syndrome and its mode of inheritance. *Gut.* 1979 May; 20 (5): 414–9.
15. Kikuchi T., Rempel S.A., Rutz H.P. et al. Turcot's syndrome of glioma and polyposis occurs in the absence of germ line mutations of exons 5 to 9 of the p53 gene. *Cancer Res.* 1993 Mar 1; 53 (5): 957–61.
16. Koontz N.A., Hess C.P. AJR teaching file: brain tumor in a patient with familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep; 195 (3 Suppl): S25–8.
17. McLaughlin M.R., Gollin S.M., Lese C.M., Albright A.L. Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol.* 1998 Mar; 49 (3): 295–301.
18. Miyaki M., Nishio J., Konishi M. et al. Drastic genetic instability of tumors and normal tissues in Turcot syndrome. *Oncogene.* 1997 Dec 4; 15 (23): 2877–81.
19. Neri E., Faggioni L., Cini L., Bartolozzi C. Colonic polyps: inheritance, susceptibility, risk evaluation, and diagnostic management. *Cancer Manag Res.* 2010 Dec 30; 3: 17–24.
20. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y., Miki Y., Ando H., Horii A., Koyama K., Utsunomiya J., Baba S., Hedge P., Markham A., Krush A.J., Petersen G., Hamilton S.R., Nilbert M.C., Levy D.B., Bryan T.M., Preisinger A.C., Smith K.J., Su L-K, Kinzler K.W., Vogelstein B. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991 Aug 9; 253 (5020): 665–9.
21. Noralane M. Lindor, Mark H. Greene, and the Mayo Familial Cancer Program SPECIAL ARTICLE The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes Journal of the National Cancer Institute. 1998; 90 (14, July 15).
22. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am.* 2002; 49 (6): 1393–413.
23. Paraf F., Jothy S., Van Meir E.G. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol.* 1997 Jul; 15 (7): 2744–58.
24. Perry A. Familial Tumor Syndromes in Practical Surgical Neuropathology: a diagnostic approach. Churchill Livingstone 2010; 20: 427–53.
25. Rustgi A.K. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007 Oct 15; 21 (20): 2525–38.
26. Rutz H.P., Kikuchi T. The APC gene in Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Aug 24; 333 (8): 524.
27. Slupska M.M., Baikalov C., Luther W.M., Chiang J.-H., Wei Y.-F., Miller J.H. Cloning and sequencing a human homolog (hMYH) of the Escherichia coli mutY gene whose function is required for the repair of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1996 Jul; 178 (13): 3885–92.
28. Turcot J., Despres J.P., St Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 1959 Sep–Oct; 2: 465–8.

◆ Информация об авторах

Сальникова Екатерина Александровна – м.н.с., отдел нейроонкологии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ea_gerasimova@mail.ru.

Salnikova Ekaterina Aleksandrovna – Junior researcher, Dep. of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Masheva St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ea_gerasimova@mail.ru.

Озеров Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, главный научный сотрудник, отдел нейроонкологии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Sergey.Ozerov@fccho-moscow.ru.

Захаров Илья Владимирович – хирург-эндоскопист, отделение хирургии детей и подростков, отделение хирургии детей и подростков. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ilya.zaharov@fccho-moscow.ru.

Абрамов Дмитрий Сергеевич – врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии, отделение патологической анатомии. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: pathmorph@mail.ru.

Казакова Анна Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики, лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru.

Тихонова Марина Валерьевна – врач-онколог, отделение гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых, отделение гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: marina.tikhonova@fccho-moscow.ru.

Поспехова Наталья Ивановна – д-р биол. наук, Отдел лабораторной генетики, заведующая отделом. ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2. E-mail: prospekhova@mail.ru.

Новичкова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, директор, отдел ведущих консультантов. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Galina.Novichkova@fnkc.ru.

Литвинов Дмитрий Витальевич – канд. мед. наук, главный врач, заведующий отделением гематологии/онкологии для подростков и молодых взрослых. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: litvinov_d_v@mail.ru.

Бородина Ирина Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-онколог, консультативно-поликлиническое отделение. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: irina.borodina@fccho-moscow.ru.

Кумирова Элла Вячеславовна – д-р мед. наук, отдел нейроонкологии, заведующая отделом. ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: ella.kumirova@fccho-moscow.ru.

Ozerov Sergey Sergeevich – MD, PhD, Project Leader, Dep. of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: Sergey.Ozerov@fccho-moscow.ru.

Zakharov Ilya Vladimirovich – Department of surgery of children and teenagers. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ilya.zaharov@fccho-moscow.ru.

Abramov Dmitry Sergeevich – Department of pathological anatomy. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: pathmorph@mail.ru.

Kazakova Anna Nikolaevna – Department of surgery of children and teenagers. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: anna.kazakova@fccho-moscow.ru.

Tikhonova Marina Valeryevna – Department of hematology/oncology for teenagers and young adults. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: marina.tikhonova@fccho-moscow.ru.

Pospekhova Natalya Ivanovna – PhD Department of laboratory genetics. State research center of coloproctology named after A.N. Ryzhikh Ministry of Health of the Russian Federation. 2, Salyama Adilya St., Moscow, 123423, Russia. E-mail: prospekhova@mail.ru.

Novichkova Galina Anatolyevna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, director, Department of the leading consultants. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: Galina.Novichkova@fnkc.ru.

Litvinov Dmitry Vitalyevich – MD, PhD, Department of hematology/oncology for teenagers and young adults. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: litvinov_d_v@mail.ru.

Borodina Irina Dmitrievna – MD, PhD, Ambulatory department. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: irina.borodina@fccho-moscow.ru.

Kumirova Ella Vyacheslavovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Department of Neurooncology. Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev Ministry of Health of the Russian Federation. 1, Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia. E-mail: ella.kumirova@fccho-moscow.ru.