СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Тамара Рубеновна Алексеева[1], Аполлон Иродионович Карселадзе[2], Борис Иванович Долгушин[3], Елена Осиповна Осипян[4], Наталья Цырен-Дондоковна Цымжитова[5]

ТРИАДА КАРНЕЯ: ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

[1] Д. м. н., ведущий научный сотрудник, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)
[2] Профессор, д. м. н., заведующий, отдел патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)
[3] Член-корреспондент РАМН, профессор, д. м. н., заведующий, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)
[4] Ординатор, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)
[5] Аспирант, рентгенодиагностическое отделение, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Алексеева Тамара Рубеновна, e-mail: toma@xrayblog.ru

Представлены данные литературы и клинические наблюдения триады Карнея, которая характеризуется сочетанием гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка, хондром легких и параганглиом. У большинства пациентов триада проявляется неполностью.

Ключевые слова: гастроинтестинальная стромальная опухоль, хондрома, параганглиома.

Триада Карнея (ТК) — редкий синдром неизвестной этиологии, не являющийся наследственным, для которого харакатерно поражение преимущественно лиц женского пола в молодом возрасте с развитием множественных опухолей в нескольких органах.

Впервые в 1977 г. американским патологоанатомом Дж. Айданом Карнеем и соавт. были опубликованы наблюдения, касающиеся ассоциации трех редких опухолей — лейомиосаркомы желудка, функционирующей экстраадреналовой параганглиомы и хондромы легких у 2 пациентов, и сочетания 2 из 3 опухолей у 2 других пациентов. При обзоре литературы авторы обнаружили подобное сочетание еще в 3 случаях. К 1983 г. описано 24 случая «триады». На основании того, что случайное сочетание этих довольно редких опухолей у молодых женщин маловероятно, а мультицентрический рост не является типичным для этих опухолей, был сделан вывод, что «триада» представляет собой синдром, в дальнейшем названный ТК (Carney Triad) [1]. К 1999 г. Карнеем собран материал по 79 случаям ТК: у 17 (22%) больных триада была полной, у 62 (78%) имелись только 2 опухоли из 3 [2]. На данный момент в мировой литературе описано 104 случая ТК [3], из которых 22 являются полными [4].

Следует отметить, что эпонимическим термином «триада Карнея» в отечественной литературе также обозначают классическую триаду симптомов пароксизмаль-

© Алексеева Т. Р., Карселадзе А. И., Долгушин Б. И., Осипян Е. О., Цымжитова Н. Ц.-Д., 2011
УДК 616.33-006+616-006.33+616-006.488(048.8)

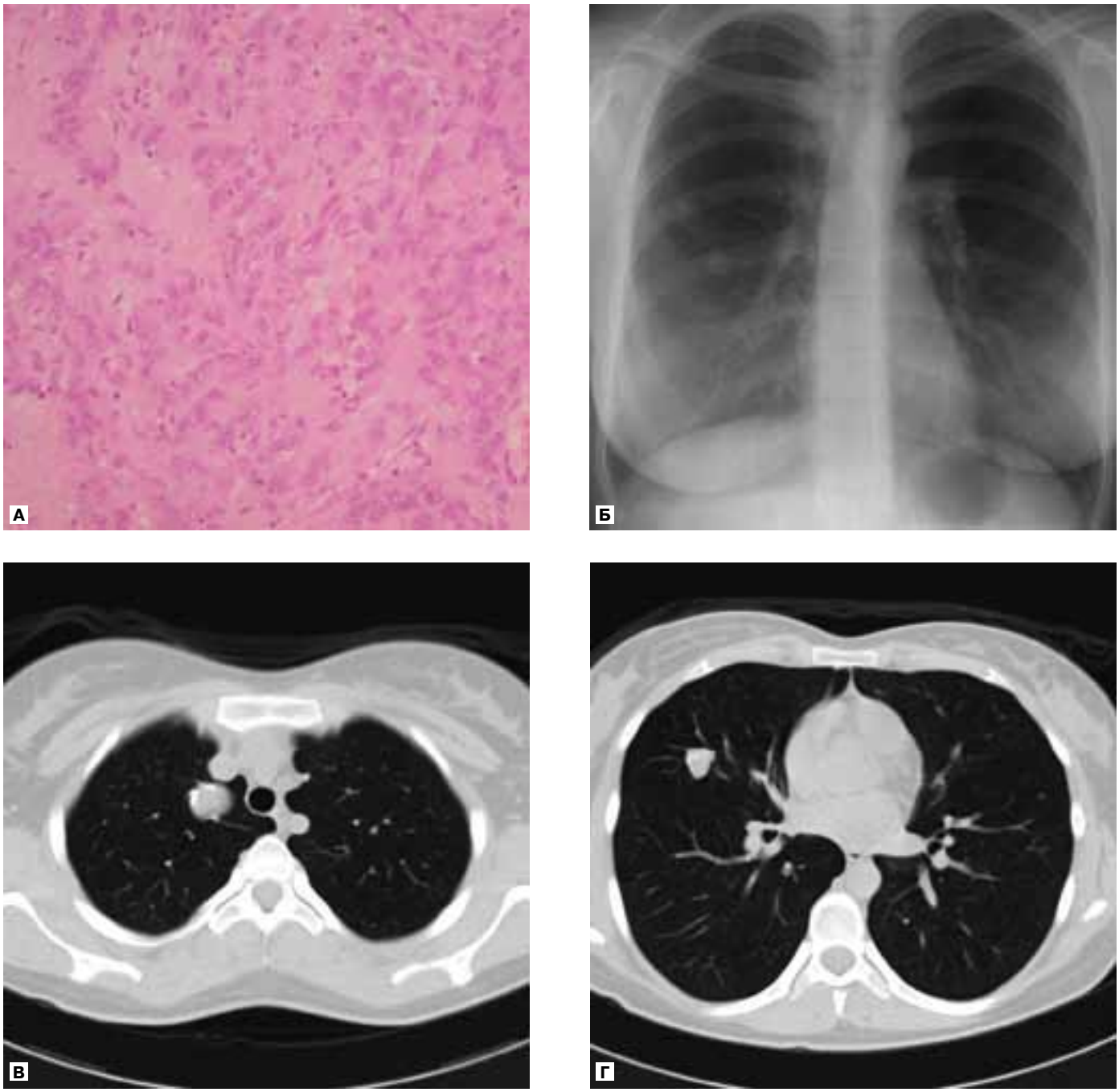
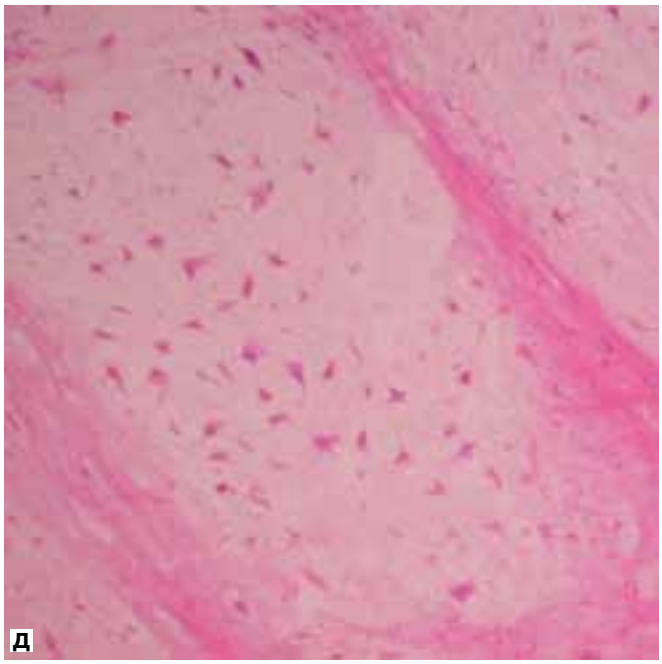


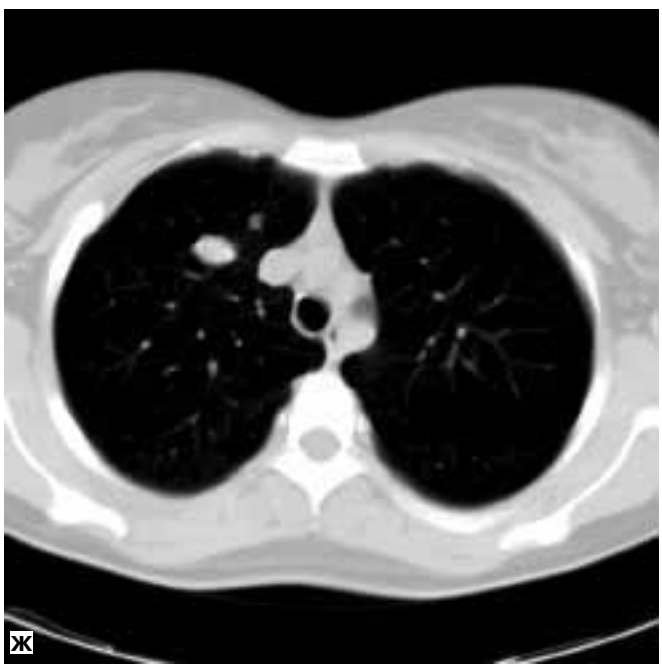
Рисунок 1. Результаты обследования больной А., 1988 года рождения.
А. Веретеноклеточная неэпителиальная опухоль желудка — ГИСО (световая микроскопия, ×250, окраска гематоксилином и эозином). **Б.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: в правом легком определяются округлой формы образования с бугристой поверхностью, неоднородной структуры за счет обызвествлений. **В.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции. **Г.** То же, что на рис. В (другой уровень).

ной формы феохромоцитомы: головная боль, сердцебиение и повышенное потоотделение, однако эта «триада» никак не связана с описываемым синдромом.

Основными составляющими ТК являются гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) желудка, хондрома/гамартохондрома легких и экстраадреналовая параганглиома. У 13—20% пациентов также могут встречаться аденомы коры надпочечников [2; 5], у 9% лейомиомы пищевода, у 9% — стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки [2].

ТК в 85—88% случаев встречается у молодых женщин и детей. Заболевание возникает в возрасте моложе 30 лет в 82% случаев, после 40 лет — в 6%. Самый ранний возраст, в котором была выявлена первая опухоль из триа-





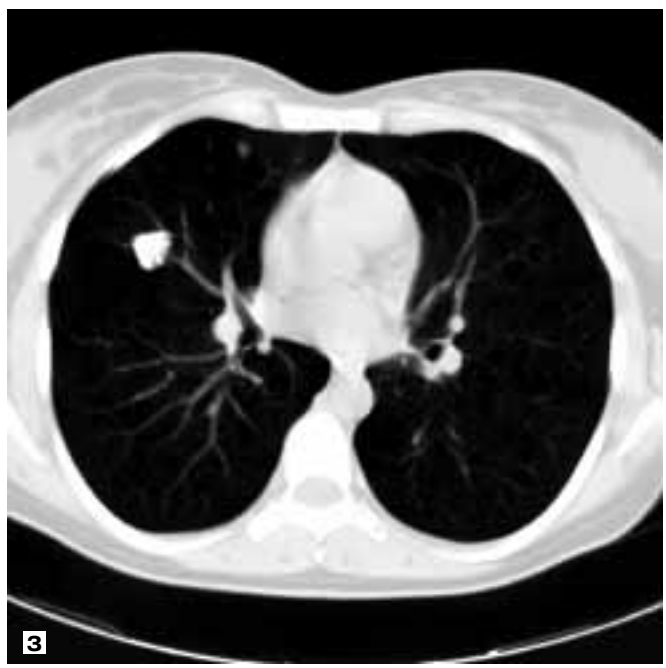


Рисунок 1 (окончание).
Д. Хондроматозная гамартома с признаками оссификации (световая микроскопия, ×250, окраска гематоксилином и эозином). **Е.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции через 2 года: появление новых очагов в верхней доле правого легкого, а также увеличение размеров имевшихся образований. **Ж.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции через 2 года. **З.** То же, что на рис. Ж (другой уровень).

ды, — 7 лет, а самый поздний — 48 лет. Клиническая манифестация опухолей в среднем начинается за 6,7 года до установления диагноза. В 65% случаев первично возникает одна опухоль, реже выявляются сразу 2 или 3 опухоли — в 34 и в 1% случаев соответственно. Между возникновением первой и второй опухоли может пройти достаточно длительное время — до 26 лет, в среднем 8,4 года. Третья опухоль в среднем проявляется через 5,9 года [2; 3; 5].

ГИСО желудка — наиболее часто встречающаяся опухоль в составе триады (99%) [2]. Клиническая картина сопровождается анемией, рвотой «кофейной гущей», меленой, реже — болью в эпигастральной области, тошнотой, иногда внутрибрюшным кровотечением. В основном пора-

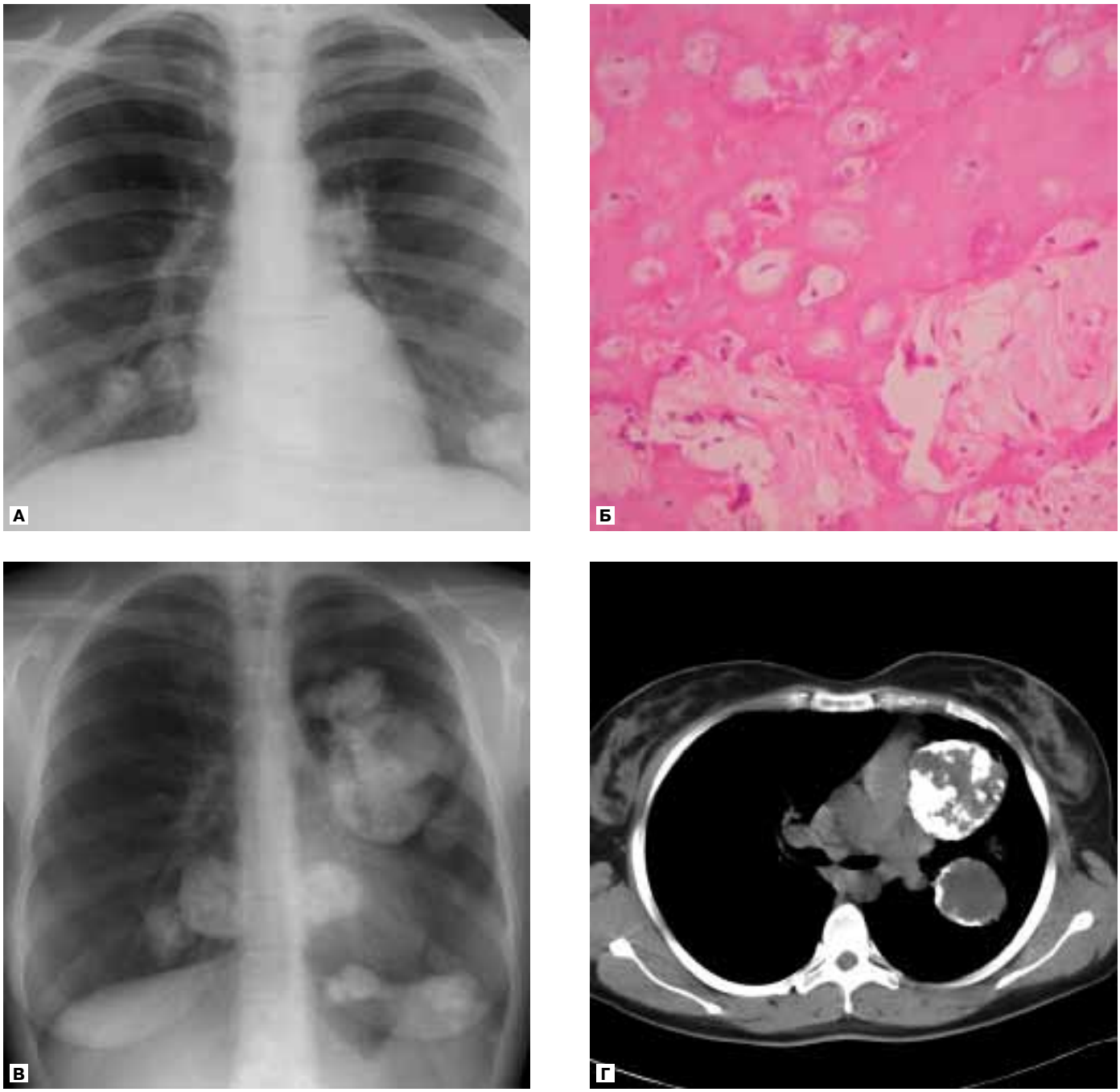
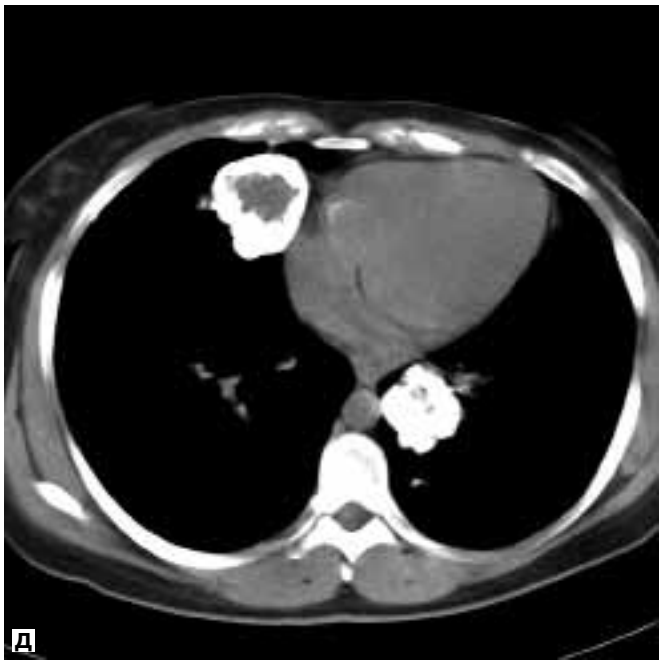


Рисунок 2. Данные обследования больной Б., 1984 года рождения.
А. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции: в обоих легких определяются округлые образования неоднородной структуры за счет обызвествлений. **Б.** Хондрома (световая микроскопия, ×250, окраска гематоксилином и эозином). **В.** Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции через 7 лет: выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров имевшихся образований в обоих легких, а также появления новых очагов и фокусов. **Г.** КТ органов грудной клетки в горизонтальной проекции через 7 лет.

жаются дистальные отделы желудка — антральный отдел в 61% случаев и малая кривизна. Опухоль имеет множественный характер, растет интрамурально, часто с изъязвлением слизистой оболочки, с вторичными узелковыми разрастаниями по серозной оболочке, имеет размеры от 0,2 до 18 см и в 86% случаев представлена круглыми и полигональными эпителиоидными клетками. Метастазы выявляются у 47% пациентов: в лимфатических узлах — 29%, в печени — 25% и по брюшине — 13%, реже опухоль метастазирует в легкие, кости и кожу [3]. После радикальных операций в 46% случаев отмечено возникновение рецидивов в сроки от 1 до 36 лет, в среднем через 12,4 года [2].



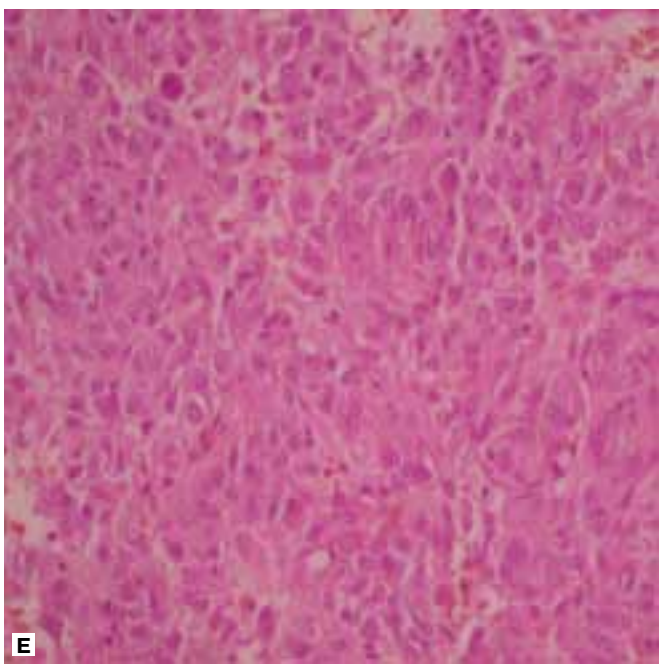


Рисунок 2 (окончание).
Д. То же, что на рис. Г (другой уровень). **Е.** Опухоль из веретенообразных и эпителиоподобных клеток — ГИСО (световая микроскопия, ×250, окраска гематоксилином и эозином).

ГИСО в составе ТК отличаются по клиническим и морфологическим признакам, а также по прогностическим факторам от типичных спорадических ГИСО [3]. При спорадических ГИСО более 95% случаев приходится на больных старше 40 лет, в среднем заболевание выявляется в возрасте 60—69 лет, в возрасте моложе 21 года — не более 3% наблюдений. При этом мужчины и женщины поражаются примерно одинаково часто [3; 6].

Некоторые исследователи отмечают, что у большинства ГИСО в составе ТК мутации генов *c-kit* и PDGFRA отсутствуют (при спорадических ГИСО мутации гена *c-kit* встречаются в 90—95% случаев) [7—9]. Генетические мутации, выявленные у пациентов с ТК, неспецифичны и затрагивают в основном первую хромосому. Наиболее часто встречается мутация гена, кодирующего подтип С фермента сукцинатдегидрогеназы, при этом сходные генетические изменения определяются в клетках как ГИСО, так и параганглиом, несмотря на их различное гистологическое строение [8]. И метастазы, и рецидивная опухоль оказываются нечувствительными к иматинибу, однако, несмотря на это, прогноз при ГИСО в составе ТК оказывается более благоприятным — пациенты с рецидивами опухоли, с неоперабельными метастатическими поражениями живут 25—30 лет (10- и 40-летняя выживаемость достигает 100 и 73% соответственно) [3].

Второй по частоте опухолью в составе триады (76% случаев) является хондрома легких, клинически ничем не проявляющаяся. Самый ранний возраст, в котором выявлены хондромы, — 12 лет, поздний — 49 лет, средний возраст больных при выявлении хондром легких составляет 23,7 года.

Рентгенологически описаны одиночные хондромы в 39% случаев, множественное поражение одного легкого — в 24%, изменения в обоих легких — в 13%. Опухоль растет обычно медленно или остается стабильной на протяжении многих лет. В 55% случаев в опухоли формируются кальцификаты. При макроскопическом исследовании опухоль представляет собой очаг мягкой или твердой консистенции диаметром от 0,5 до 10 см, на разрезе — хрящевая, костная или желеобразная ткань. После радикальных операций новые хондромы развиваются у 56% больных [2].

Параганглиомы встречаются у 47% пациентов с ТК в возрастной группе от 12 лет до 61 года, в среднем в 27 лет. В 8% случаев эти опухоли имеют множественный характер, в 16% выявляются феохромоцитомы, которые в 10% случаев метастазируют. Опухоль чаще локализуется в области каротидного синуса, аортопульмонального окна, симпатического ствола. Клиническая картина обусловлена избытком катехоламинов (что проявляется артериальной гипертензией у 50% пациентов), а также наличием объемного образования в области шеи, средостения или брюшной полости [2; 5].

Диагностика заболевания включает несколько этапов: клиническое и лабораторное обследование, инструментальные и лучевые методы (рентгенологический, компьютерная томография — КТ); для параганглиом наиболее информативной является сцинтиграфия с радиоактивным ^{123}I-метайодбензилгуанидином (MIBG).

Представляем описание своих наблюдений неполной ТК. У первой пациентки изменения в легочной ткани диагностированы через 6 лет после удаления опухоли желудка.

Пациентка А., 1988 года рождения. В возрасте 13 лет в течение года наблюдалась по поводу железодефицитной анемии, при контрольном обследовании была выявлена гигантская опухоль нижней трети желудка. В стационаре по месту жительства выполнена резекция желудка по Бильрот-I. При гистологическом иссле-

довании диагностирована лейомиобластома с местнодеструирующим характером роста. Через 6 лет отмечено прогрессирование опухолевого процесса в желудке, и больную направили в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. При гастроскопии в оставшейся части желудка выявлены два подслизистых образования, располагающиеся в субкардиальном отделе и в верхней трети тела по малой кривизне и задней стенке, диаметром 1,0 и 0,5 см соответственно. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки выявлена веретеноклеточная неэпителиальная опухоль желудка — ГИСО (рис. 1, А). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (рис. 1, Б—Г) в легких с обеих сторон определялись множественные очаги и фокусы уплотнения от 0,4 до 3,6 см, неоднородной структуры с четкими контурами, с участками обызвествления по периферии. Для уточнения природы имеющихся изменений выполнено торакоскопическое прецизионное удаление узлового образования верхней доли правого легкого. При гистологическом исследовании получен материал, соответствующий хондроматозной гамартоме с признаками оссификации (рис. 1, Д). По данным КТ органов брюшной полости также выявлялись очаги в печени диаметром до 1,4 см. Больная наблюдалась в течение 2 лет, затем было диагностировано прогрессирование заболевания в виде роста образований в желудке по данным эзофагогастроскопии, появления новых очагов в печени и в легких по данным КТ (рис. 1, Е—З). В связи с отрицательной динамикой в отношении роста образований в желудке, а также с эпизодами желудочного кровотечения в анамнезе больной проведено хирургическое лечение в объеме атипичной резекции желудка и удаления большого сальника. Кроме того, выполнена эксцизия узла в левой доле печени. Оба узла в желудке по строению соответствовали ГИСО желудка смешанного типа (эпителиоидноклеточного и веретеноклеточного) строения. Узел в паренхиме печени представлял собой метастаз опухоли аналогичного строения.

Во втором наблюдении у больной на первом этапе развития триады были выявлены изменения в легких, а через 8 лет диагностирована опухоль в желудке.

Пациентка Б., 1984 года рождения. С 17 лет наблюдалась с узловыми образованиями в легких (рис. 2, А), по поводу которых в возрасте 25 лет с диагностической целью была выполнена торакотомия слева с краевой резекцией нижней доли левого легкого. При гистологическом исследовании констатирована хондрома легкого (рис. 2, Б). В ходе гастроскопии тогда же выявлена неэпителиальная опухоль желудка. Для уточнения диагноза и тактики лечения больная была направлена в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. При повторной гастроскопии в антральном отделе с переходом на нижнюю треть тела желудка по передней стенке и малой кривизне определялось многоузловое подслизистое образование протяженностью около 7 см, с поверхностными изъязвлениями; аналогичное образование диаметром около 3 см выявлялось в средней трети тела желудка по малой кривизне. При гистологическом исследовании биоптата определялись крупноочаговые разрастания опухоли из веретенообразных и эпителиоидных клеток, принадлежащих ГИСО. В ходе УЗИ органов брюшной полости выявлены множественные парагастральные лимфатические узлы размером до 3,1 × 4,8 см. При рентгенологическом исследовании органов грудной полости (рис. 2, В—Д) отмечена выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров ранее имевшихся образований в легких и появления новых очагов и фокусов уплотнения. Узлы представляли собой округлые образования с бугристой поверхностью, четкими контурами, неоднородной структуры за счет обызвествлений, размерами от 0,5 см до 6,1 × 6,6 см, располагавшиеся в обоих легких, преимущественно в левом. Больной была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. При гистологическом исследовании операционного материала микроскопическая картина более всего соответствовала ГИСО — множественные узлы из крупных эпителиоидных и веретеновидных клеток с кровоизлияниями и изъязвлениями на поверхности слизистой оболочки (рис. 2, Е).

У обеих пациенток при клиническом обследовании другие опухолевые образования (параганглиомы) не были выявлены. Генетический анализ не проводился.

Следует отметить, что в последние годы Карнеем и соавт. были идентифицированы еще несколько синдромов, которые представлены множественными поражениями различных органов. Синдром Карнея—Стратакиса представляет собой сочетание ГИСО желудка и множественных параганглиом. Данное заболевание является наследственным, встречается чаще у молодых женщин и обусловлено аутосомно-доминантной мутацией в генах, кодирующих подтипы фермента сукцинатдегидрогеназы [10].

Другой наследственный синдром — комплекс Карнея, включающий «пятнистую пигментацию кожи, миксомы, эндокринную гиперактивность и шванномы». В настоящее время комплекс Карнея включен в группу множественных эндокринных неоплазий. В его основе лежат аутосомно-доминантные мутации Ia регуляторной субъединицы протеинкиназы А типа I (PRKAR1A). Средний возраст пациентов составляет 20 лет, у некоторых проявления синдрома имеются с рождения. У большинства больных отмечается семейный анамнез различных эндокринных дисплазий и пигментных заболеваний кожи. Наиболее частыми проявлениями комплекса Карнея служат первичная пигментная узловая дисплазия надпочечников, миксомы миокарда, миксоидные опухоли кожи и молочных желез, пигментные пятна на коже, слизистых оболочках, опухоли яичек/яичников, гипофизарные аденомы, опухоли щитовидной железы, шванномы и остеохондромиксомы [11].

Представленные клинические наблюдения ТК подчеркивают особенности развития данного синдрома. Все случаи возникновения ГИСО в детском возрасте, множественных хондром в легких, особенно у лиц женского пола, должны рассматриваться как случаи потенциальной ТК. В связи с этим данные пациенты нуждаются в длительном наблюдении в течение многих лет, при котором необходимо осуществлять тщательный целенаправленный диагностический поиск по поводу остальных составляющих триады. Это позволит выявлять возникающие опухоли на ранних стадиях и дифференцированно подходить к лечению этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carney J. A. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma, and functioning extra-adrenal paraganglioma: a five-year review // Medicine. — 1983. — Vol. 62, N 3. — P. 159—169.
2. Carney J. A. Gastric Stromal Sarcoma, Pulmonary Chondroma, and Extra-adrenal Paraganglioma (Carney Triad): Natural History, Adrenocortical Component, and Possible Familial Occurrence // Mayo Clin. Proc. — 1999. — Vol. 74, N 6. — P. 543—552.
3. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases / Zhang L., Smyrk T. C., Young W. F. Jr., Stratakis C. A., Carney J. A. // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, N 1. — P. 53—64.
4. A Case of Carney's Triad / Moyes V. J., Thomson K., Reznek R. H., Berney D. M., Hughes F., Monson J. P., Akker S. A. // Society for Endocrinology Clinical Cases Meeting, London, 26 Feb. 2008. — P. 7.
5. Carney J. A. Carney Triad: A Syndrome Featuring Paraganglionic, Adrenocortical, and Possibly Other Endocrine Tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94, N 10. — P. 3656—3662.
6. Никулин М. П., Стилиди И. С. / Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт // Соврем. онкол. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 50—53.
7. Tornillo L., Terracciano L.M. / An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours // J. Clin. Pathol. — 2006. — Vol. 59, N 6. — P. 557—563.
8. Genetics of Carney Triad: Recurrent Losses at Chromosome 1 but Lack of Germline Mutations in Genes Associated with Paragangliomas and Gastrointestinal Stromal Tumors / Matyakhina L., Bei T. A., McWhinney S. R., Pasini B., Cameron S., Gunawan B., Stergiopoulos S. G., Boikos S., Muchow M., Dutra A., Pak E., Campo E., Cid M. C., Gomez F., Gaillard R. C., Assie G., Fuzesi L., Baysal B. E., Eng C., Carney J. A., Stratakis C. A. // J. Clin. Endocr. Metab. — 2007. — Vol. 92, N 8. — P. 2938—2943.
9. Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) // Semin. Diagn. Pathol. — 2006. — Vol. 23, N 2. — P. 91—102.
10. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD / Pasini B., McWhinney S. R., Bei T., Matyakhina L., Stergiopoulos S., Muchow M., Boikos S. A., Ferrando B., Pacak K., Assie G., Baudin E., Chompret A., Ellison J. W., Briere J., Rustin P., Gimenez-Roqueplo A., Eng C., Carney J. A., Stratakis C. A. // Eur. J. Hum. Genet. — 2008. — Vol. 16, N 1. — P. 79—88.
11. Stratakis C. A., Kirschner L. K., Carney J. A. / Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation // J. Clin. Endocr. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4041—4046.

Поступила 28.12.2010

Tamara Rubenovna Alexeyeva[1], Apollon Irodionovich Karseladze[2], Boris Ivanovich Dolgushin[3], Elena Osipovna Osipyan[4], Natalia Tsyren-Dondokovna Tsymzhitova[5]

CARNEY TRIADE: LITERATURE DATA AND CLINICAL CASES

[1] MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)
[2] MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)
[3] MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Head, Division of Diagnostic and Interventional Radiology,, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)
[4] Postgraduate Student, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)
[5] Postgraduate Student, Department of Diagnostic Radiology, Division of Diagnostic and Interventional Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Alexeyeva Tamara Rubenovna, Department of Diagnostic Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: toma@xrayblog.ru

The paper describes literature data and clinical cases of Carney triad characterized by gastrointestinal stromal tumor of the stomach associated with pulmonary chondroma and paraganglioma. Most cases do not present with complete triad.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, chondroma, paraganglioma.