Редкий случай перстневидно-клеточного рака желудка у больной акромегалией

Асп. О.В. ОЛЕЙНИК*, д.м.н. Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА, к.м.н. Т.В. СОЛДАТОВА, Ю.Г. ЛЕЙТЕС

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Акромегалия часто ассоциируется с развитием рака толстого кишечника и щитовидной железы. Развитие рака желудка при данном заболевании является редкой формой опухолевых осложнений акромегалии. Приводится описание пациентки 33 лет с подтвержденным диагнозом акромегалии: повышенным уровнем ИРФ-1 и СТГ в сыворотке и наличием макроаденомы, по данным МРТ (2006). Пациентке неоднократно было рекомендовано нейрохирургическое лечение, от которого она категорически отказалась, регулярно получала терапию сандостатином ЛАР и агонистами дофамина. В 2008 г., в связи с жалобами на дискомфорт в эпигастральной области, пациентке выполнено УЗИ брюшной полости и органов малого таза. Диагностирован асцит и двусторонняя опухоль яичников. При подготовке к хирургическому лечению рака яичников пациентке была выполнена гастроскопия, диагностированы инфильтрирующие язвы желудка. По гистологическому исследованию биоптата диагностирован перстневидно-клеточный рак желудка, а двусторонняя опухоль яичников оказалось метастазами Крукенберга.

Ключевые слова: акромегалия, опухоль желудочно-кишечного тракта.

A rare case of gastric signet ring cell carcinoma in a patient with acromegaly

O.V. OLEINIK, N.N. MOLITVOSLOVOVA, T.V. SOLDATOVA, YU.G. LEITES

Endocrinolgy Research Centre, Moscow, Russian Federation

Acromegaly is frequently associated with the development of colon and thyroid cancer. Stomach cancer concomitant with this pathology is a rare form of tumorigenic complications of acromegaly. The present paper reports a 33 year-old woman with verified diagnosis of acromegaly characterized by enhanced serum IGF-1 and GH levels and the presence of pituitary microadenoma confirmed by the MRT study (2006). The patient was many times advised to undergo neurosurgical treatment that she flatly refused. The patient was regularly treated with sandostatin and dopamine agonists. In 2008, the patient began to complain of uncomfortable feeling in the epigastric region and was examined in the ultrasound study of the abdominal cavity and small pelvis organs. She was found to develop ascites and bilateral ovarian tumour. By way of preparing for the surgical treatment of ovarian cancer, the patient underwent gastroscopy that revealed infiltrative ulcers in the stomach. The histological study of gastric biopsies gave evidence of gastric signet ring cell carcinoma while the bilateral ovarian tumour turned out to be Krukenberg's metastases.

Key words: acromegaly, tumour of the gastrointestinal tract.

Акромегалия — одно из тяжелых заболеваний гипоталамо-гипофизарной оси — сопровождается развитием поражений сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также нарушением различных видов обмена и развитием опухолей. Осложнения, связанные с развитием опухолей, значимо влияют на показатели смертности пациентов данной группы.

Частота новообразований у больных акромегалией превышает таковую в общей популяции более чем в 2 раза. Результаты биопсии свидетельствуют о преобладании кишечных аденоматозных полипов, а также рака толстой кишки [1].

Этиология новообразований при акромегалии неизвестна, но может быть связана с повышенным уровнем СТГ и ИРФ-1 в крови. Гормон роста, ИРФ-1 и инсулин обладают сильным ростовым и анаболическим эффектом. Уже несколько десятилетий идет обсуждение их возможного влияния на развитие и прогрессирование опухолевых образований. Доказательством участия этих гормонов в развитии и прогрессировании рака являются результаты различных исследований, включая исследования на трансгенных и модифицированных мышиных моделях, а также на серии опухолевых клеток человека и животных [2]. При оценке роли СТГ и ИРФ-1 в развитии опухолевых заболеваний в общей популяции был сделан вывод, что повышенный уровень ИРФ-1 в сыворотке ассоциирован с незначительным увеличением риска развития ряда злокачественных заболеваний.

До настоящего времени нет убедительных данных о развитии рака *de novo* при акромегалии и о связи между акромегалией и раковой болезнью. Тем не менее было показано, что смертность в результате онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией ассоциирована с недостижением «безопасного» уровня СТГ [2]. Отсутствие надеж-

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: alga-doctor@mail.ru

doi: 10.14341/probl201460447-50

ных сведений о механизмах развития опухолей и их четкой связи с гиперпродукцией СТГ и ИРФ-1 затрудняет прогноз и профилактику туморогенеза при акромегалии [3].

Описание клинического случая

Больная *Г.*, 35 лет, впервые обратилась в ФГБУ ЭНЦ в сентябре 2006 г. с жалобами на нарушение менструального цикла (опсоменорея), обильные выделения из молочных желез, повышенную потливость, особенно в ночное время суток, периодические головные боли, укрупнения черт лица, снижение трудоспособности, онемение пальцев рук.

Из анамнеза известно, что впервые нарушения менструального цикла возникли в 2000 г. по типу задержек от 2 нед до 2 мес. В 2004 г. впервые была обследована амбулаторно по месту жительства и выявлена гиперпролактинемия (медицинской документации не представлено). Лечения не получала.

В 2006 г., в связи прогрессированием нарушений менструального цикла (длительность задержек увеличилась до 6 мес), пациентка обследована повторно: выявлена гиперпролактинемия — 2471 мМЕ/л (норма до 726). УЗИ щитовидной железы от 22.08.06 — без патологии: уровень тиреоидных гормонов, АТ к ТПО и ТГ в пределах референсных значений. Диагностирована транзиторная гипергликемия до 7,8 ммоль/л. УЗИ органов малого таза от 22.08.06: признаки мелкокистозных изменений в яичниках. КТ головного мозга от 31.08.06: в области гипофиза выявлены признаки аденомы, локальное расширение субарахноидального пространства, гиперостоз внутренней пластины свода черепа. МРТ от 25.09.06 в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко: подтверждена аденома гипофиза: образование заполняет полость турецкого седла, распространяется в левый кавернозный синус, частично обрастая сифон внутренней сонной артерии, имеет тенденцию к супраселлярному росту (конкретные размеры образования не представлены).

Для уточнения диагноза и определения тактики лечения пациентка была направлена в ФГБУ ЭНЦ, где проходила стационарное обследование с 28.09.06 по 09.10.06. Учитывая характер жалоб и умеренные внешние признаки акромегалии, проведено определение уровня ИРФ-1 и СТГ, подтвердившее акромегалию в активной стадии заболевания: минимальное значение СТГ в ходе глюкозотолерантного теста на 90 мин — 6,5 нг/мл; ИРФ-1 — 573 нг/мл (при верхней границе референсных значений 280). Выявлена также гиперпролактинемия (2022 мМЕ/мл), что позволило сделать вывод о смешанном характере секреции опухоли гипофиза.

При осмотре окулистом: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, по периферии умеренная дегенерация сетчатки. Поля зрения в пределах нормы. Учитывая возраст пациентки, высокую гормональную активность аденомы и ее размеры, в качестве первичного метода лечения было предложено оперативное вмешательство, от которого пациентка категорически отказалась. При этом, учитывая отсутствие компрессии хиазмы, латероселлярное распространение образования, а также смешанный тип секреции, была предпринята попытка проведения первичной медикаментозной терапии акромегалии.

Пациентка была выписана с рекомендациями консервативного лечения: Сандостатин ЛАР 20 мг в/м 1 раз в 28 дней и Достинекс по 0,5 мг через день не менее 6 мес под контролем уровней СТГ, ИРФ-1 и пролактина, а также проведение контрольной МРТ головного мозга.

В конце декабря 2006 г. при контрольном обследовании была выявлена нормализация уровня пролактина — 239 мЕд/л. При этом сохранялись высокие значения СТГ — 22,8 нг/мл и ИРФ-1 — 666,0 нг/мл, в связи с чем было рекомендовано увеличить дозу Сандостатина ЛАР до 30 мг 1 раз в 28 дней, продолжить терапию Достинексом в дозе 0,5 мг через день.

В апреле 2007 г.: уровень ИРФ-1 — 606 нг/мл, СТГ — 20,6 нг/мл, что указывало на отсутствие ремиссии акромегалии.

МРТ головного мозга от 12.04.07: по сравнению с 2006 г. без динамики: аденома гипофиза размером 9×20×18 мм с тенденцией к инфра-параселлярному распространению. УЗИ органов малого таза от 19.04.07: признаки мелкокистозных изменений в яичниках, объемных образований не выявлено. Консультирована гинекологом (17.04.07): фиброзно-кистозная мастопатия, диффузная форма. Масталгия. Альгоменорея. Гипертрофия шейки матки.

Осмотр офтальмологом от 17.04.07: без отрицательной динамики.

Проведена ЭГДС: диагностирован поверхностный антральный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, рекомендована ирадикационная терапия.

Ввиду отказа пациентки от нейрохирургического лечения и отсутствия ремиссии акромегалии доза Сандостатина ЛАР была увеличена до 40 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в комбинации с Достинексом по 0,5 мг через день.

В июне 2007 г., учитывая периодические жалобы пациентки на вздутия живота и дискомфорт, амбулаторно проведена мультиспиральная компьютерная томография толстой кишки. Диагностированы: пульсионные дивертикулы толстой кишки, перидивертикулит нисходящего отдела толстой кишки, признаки атрофического колита с атонией кишки. Выполнена сигмоскопия: долихосигма, в осмотренных отделах кишки патологии не выявлено.

В октябре 2007 г. обследование по месту жительства с определением онкомаркеров, так как была осведомлена о возможных опухолевых осложнениях

doi: 10.14341/probl201460447-50

акромегалии: СА 19-9 — 8,77 (0—35), СА-125 — 10,76 (0—35), СА 15-3 3,8 (0—32), РЭА — 0,47 (0—2,5), СА 72-4 — 13,25 (0—8,2).

При контрольном обследовании с 14 по 25 апреля 2008 г. в отделении нейроэндокринологии вновь констатировано отсутствие ремиссии акромегалии, несмотря на терапию максимальными дозами Сандостатина ЛАР в комбинации с агонистами дофамина: ИРФ-1 — 252 нг/мл (30—196), СТГ — 8,9 мЕд/л (0,01—11,5), пролактин — 149 мЕд/л (90—540). По данным МРТ: аденома гипофиза с тенденцией к инфра-параселлярному распространению, размером 10×6×20×18 мм. Медиальная стенка левого кавернозного синуса деформирована. Воронка резко смещена справа. Нормальная ткань гипофиза не дифференцируется. По сравнению с исследованием от 2007 г. отмечена умеренная отрицательная динамика.

УЗИ щитовидной железы: без патологии. УЗИ органов малого таза: эхографические признаки кистозного желтого тела левого яичника.

По данным осмотра офтальмологом в сравнении с 2007 г.: без отрицательной динамики.

От проведения планового эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта пациентка отказалась.

Вновь было предложено оперативное лечение (удаление аденомы): получен категорический отказ. По жизненным показаниям продолжена терапия аналогами соматостатина длительного действия в комбинации с агонистами дофамина (Сандостатин ЛАР 40 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, Достинекс по 0,5 мг ежедневно).

В конце августа 2008 г. амбулаторно обратилась с жалобами на увеличение размеров живота, дискомфорт и умеренную болезненность в эпигастральной области.

По данным физикального осмотра: рост — 167,5 см, масса тела — 53 кг, ИМТ — 18,8 кг/м^2. Состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы обычного цвета и влажности. Отмечаются клинические признаки акромегалии. Живот при пальпации умеренно вздут, отмечается притупление перкуторного звука в отлогих участках живота, заподозрен асцит.

Учитывая характер жалоб и данные физикального обследования, дополнительно 01.09.08 проведено УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза: яичники резко увеличены в размерах, с четкими контурами, правый 6,5×6,0×5,3 см (V 103,4 мл), левый 6,0×6,5×5,0 см (V 97,5 мл); оба яичка представляют собой солидные образования неоднородной структуры. В малом тазу определяется большое количество свободной жидкости. Заключение: эхографические признаки образований обоих яичников, асцит. Пациентка была консультирована гинекологом ФГБУ ЭНЦ и с предварительным диагнозом «двусторонний рак яичников» была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где было рекомендовано хирургическое лечение по поводу рака яичников.

В рамках предоперационной подготовки пациентке 03.09.08 была выполнена ЭГДС на базе ФГБУ ЭНЦ: пищевод проходим на всем протяжении, слизистая серо-розовая. Кардия смыкается не полностью. Желудок натощак содержит небольшое количество жидкости и слизи с примесью гематина. Складки слизистой желудка извитые. На большой кривизне в области средней трети желудка определяется инфильтрация с множественными изъязвлениями размером 5×5 см. В антральном отделе в области пилорического канала определяется инфильтрирующая язва неправильной формы диаметром около 3 см, привратник деформирован. Просвет луковицы двенадцатиперстной кишки не деформирован, средних размеров. Слизистая луковицы розовая. Двенадцатиперстная кишка осмотрена до нисходящего отдела и нижней поперечной части — просвет, складки без особенностей. Область фатерова соска и сама папилла не изменены. Заключение: инфильтрирующая язва тела желудка и пилорического канала, взята множественная биопсия.

При патоморфологическом исследовании биоптата определяется диффузная инфильтрация слизистой оболочки желудка клетками с высоким содержанием муцина и смещением ядер к периферии (перстневидные клетки).

Заключение: перстневидно-клеточный рак желудка.

Окончательный диагноз:

Основной: акромегалия, активная стадия. Смешанная СТГ/ПРЛ-секретирующая макроаденома гипофиза с инфра-латероселлярным ростом.

Осложнения основного заболевания: перстневидно-клеточный рак желудка, метастазы Крукенберга.

От оперативного лечения в РОНЦ пациентка отказалась; через 2,5 мес после постановки диагноза скончалась (16.11.08).

Обсуждение

Перстневидно-клеточный рак желудка является редкой нозологической формой опухолевых осложнений у пациентов с акромегалией. В мировой литературе [4, 5] описано два подобных случая: у 58-летней женщины в Японии (диагноз акромегалия был установлен в 44 года) и 44-летнего мужчины в Турции [5] диагнозы рака желудка и акромегалии установлены одновременно.

Особенностью развития и течения рака у данной пациентки являются молодой возраст, относительно небольшой «стаж» акромегалии, стертая клиническая картина, а также манифестация клинических

doi: 10.14341/probl201460447-50

признаков рака на стадии отдаленных метастазов в яичники, что свидетельствует о быстром прогрессировании и злокачественности опухолевого процесса. Следует отметить, что, несмотря на регулярность терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия, ремиссия акромегалии не была достигнута.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует нетипичность и злокачественность течения рака при акромегалии и актуальность дальнейшего изучения этой проблемы. Выявление возможных предикторов развития злокачественных образований должно способствовать более ранней их диагностике, уменьшению инвалидизации, улучшению качества и продолжительности жизни пациентов с акромегалией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности, связанных с рукописью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Пособие для врачей. / Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, академика РАМН Г.А. Мельниченко. – М.: «УП Принт»; 2012. [Acromegaly: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. Ed by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. – Moscow: UP Print; 2009.]
2. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. Nature Reviews Endocrinology. 2010;7(1):11-24. doi: 10.1038/nrendo.2010.171
3. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1998;83(8):2730-2734. doi: 10.1210/jcem.83.8.5007
4. Asai K, Shimoyama S, Sanno N, Kaminishi M, Oohara T. A rare case of gastric cancer in an acromegalic patient. Journal of Gastroenterology. 1997;32(4):528-532. doi: 10.1007/bf02934094
5. Ersoy R., Ersoy O., Gul K., Balkan F., Inancli S. S., Tuzun D., Kılıc Y., Cakir B. «Gastric adenocarcinoma in an acromegalic patient: a rare association», 13th Meeting of the European NeuroEndocrine Association, Abstract Book, PS94, Antalya, Turkey, October 17-20, 2008.

doi: 10.14341/probl201460447-50