

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>

Нет ничего более неясного, чем очевидный факт: клинический случай рака молочной железы, ассоциированного с синдромом Пейтца–Йегерса

Н.А. Зайцев¹, И.В. Колядина^{1, 2}, С.В. Хохлова^{1, 2}, В.В. Родионов², И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Никита Андреевич Зайцев n.zaytsev.md@yandex.ru

В статье приведен обзор мировых исследований по вопросам этиологии, диагностики и лечения синдрома Пейтца–Йегерса, а также риск развития злокачественных новообразований различной локализации на фоне данной генетической аномалии. Представлен клинический случай синдрома Пейтца–Йегерса, который ассоциировался с развитием рака молочной железы в молодом возрасте в 2 поколениях (мать и дочь). Несмотря на характерную клиническую картину (множественные гамартомные полипы с манифестацией в детском возрасте и наличие кожно-слизистой пигментации у самой женщины и ее ближайших родственников), диагноз генетического заболевания был установлен только при обращении к онкологам с возникшим раком молочной железы, что подтверждает необходимость популяризации информации о данной генетической проблеме как среди онкологов, так и среди врачей общей практики.

Ключевые слова: синдром Пейтца–Йегерса, рак молочной железы, гамартомные полипы, мутация гена *STK11*, «чернильная» кожно-слизистая пигментация (лентиго)

Для цитирования: Зайцев Н.А., Колядина И.В., Хохлова С.В. и др. Нет ничего более неясного, чем очевидный факт: клинический случай рака молочной железы, ассоциированного с синдромом Пейтца–Йегерса. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):74–82.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>

There is nothing more obscure than the obvious fact: a case report of breast cancer associated with Peitz–Jeghers syndrome

N.A. Zaytsev¹, I.V. Kolyadina^{1, 2}, S.V. Khokhlova^{1, 2}, V.V. Rodionov², I.V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademiya Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Nikita Andreevich Zaytsev n.zaytsev.md@yandex.ru

This article provides a review of studies analyzing the etiology, diagnosis, and treatment of Peitz–Jeghers syndrome, as well as the risk of cancer of different locations in patients with this genetic disorder. We report a case of Peitz–Jeghers syndrome associated with breast cancer in young women in two generations (mother and daughter). Despite specific clinical manifestations (multiple hamartomatous polyps developing in childhood and ink-black mucous pigmentation in the woman and her immediate relatives), Peitz–Jeghers syndrome was diagnosed only after breast cancer development and consultation with oncologists. This confirms the need for informing both oncologists and general practitioners about this genetic disorder.

Keywords: Peitz–Jeghers syndrome, breast cancer, hamartomatous polyps, *STK11* gene mutations, ink-black mucous pigmentation (lentigo)

For citation: Zaytsev N.A., Kolyadina I.V., Khokhlova S.V. et al. There is nothing more obscure than the obvious fact: a case report of breast cancer associated with Peitz–Jeghers syndrome. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):74–82. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-74-82>

Синдром Пейтца–Йегерса (СПЙ) – редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное наличием мутации в гене *STK11* и характеризующееся возникновением множественных гамартомных полипов в желудочно-кишечном тракте (преимущественно в тощей кишке) и появлением «чернильной» кожно-слизистой пигментации [1]. Частота заболеваемости СПЙ варьирует от 1:8000 до 1:200 000 новорожденных и не зависит от пола и расовой принадлежности [2–4]. Пациенты с СПЙ имеют высокий риск развития злокачественных опухолей различной локализации; риск развития рака молочной железы (РМЖ) при данном генетическом заболевании широко варьирует от 19,3 до 54 % [1].

Синдром Пейтца–Йегерса впервые описан в 1896 г. британским врачом J. Hutchinson; автор представил клиническое наблюдение сестер-близнецов с уникальной «чернильной» пигментацией губ и рта и необычной судьбой: одна сестра погибла от кишечной непроходимости в возрасте 20 лет, а вторая умерла от РМЖ в возрасте 52 лет [5]. В 1921 г. голландский врач J. Peutz сообщил о семье, в которой у отца и 5 из 7 детей были отмечены многочисленные темные пигментированные пятна на губах, лице и в полости рта. Каких-либо жалоб у отца не было; в противоположность этому, у детей отмечены приступы болей в животе коликообразного характера и наличие кровотечений из прямой кишки; у 2 детей при обследовании выявлены полипы тонкой и толстой кишки, а еще 2 ребенка погибли от кишечной непроходимости в возрасте 11 и 20 лет [6]. В 1942 г. доктор H. Jeghers опубликовал собственные данные о 10 случаях подобного полипоза в одной семье [7]. В результате в 1954 г. A. Bruwer и соавт. из клиники Мейо ввели эпоним «синдром Пейтца–Йегерса», который принят по настоящее время [5].

Этиология СПЙ. В 1997 г. была обнаружена связь между возникновением СПЙ и хромосомой 19p13.3 [8, 9], а уже в 1998 г. 2 независимые исследовательские группы под руководством D.E. Jenne и A. Hemminki сообщили о выявлении генетической причины возникновения данного синдрома – мутации в гене *STK11* (serine/threonine kinase gene), также известном как ген *LKB1* (liver kinase B1), кодирующем белок из 433 аминокислот [10, 11]. Мутация в гене *STK11/LKB1* обнаруживается примерно в 30–70 % случаев развития данного синдрома при спорадическом характере и у ≥70 % пациентов – при наличии отягощенного семейного анамнеза [2].

Ген *STK11/LKB1* является важным опухолевым супрессором. В 2002 г. L.I. Yoo и соавт. предположили, что именно этот ген позволяет эпителиальным клеткам тонкого кишечника постоянно реплицироваться, не подвергаясь злокачественному перерождению [12]. В подтверждение этого исследовательской группой было доказано, что экспрессия данного гена максимальна в криптах и на вершинах ворсинок тонкого кишечника, которые являются местами с наиболее высоким уровнем апоптоза клеток. *STK11/LKB1* экспрессируется как в тканях взрослого человека, так и в тканях плода. Особенно выражена экспрессия белка в сердце, печени, скелетных мышцах, пищевом, поджелудочной железе и яичках [13].

Ген *STK11/LKB1* регулирует клеточную пролиферацию, останавливая клеточный цикл в фазе G1, активность WAF1 (ингибитор циклинзависимой киназы), а также апоптоз, индуцированный белком p53 [14–16]. Помимо этого он играет важную роль в клеточном метаболизме и энергетическом гомеостазе клетки, а также клеточной полярности [17, 18]. В конечном итоге мутация *STK11* приводит к смещению эпителия с вторичными изменениями и образованию гамартомных полипов, характерных для СПЙ [19].

Клинические проявления СПЙ. СПЙ имеет яркую и характерную клиническую симптоматику в виде 2 наиболее частых проявлений, таких как гамартомные полипы в желудочно-кишечном тракте и «чернильная» кожно-слизистая пигментация (лентиги) [1, 5, 20]. Пигментация (пигментированные пятна темно-коричневого или сине-коричневого цвета, размером 1–5 мм), обычно возникающая в младенческом возрасте, может бледнеть или исчезать в период полового созревания. Она встречается у 95 % пациентов с СПЙ, чаще всего локализуется на губах (94 %), слизистой оболочке щек (66 %), верхних и нижних конечностях (74 и 62 % соответственно); также описано лентиги периорбитальной, перианальной и генитальной областей [21]. Появление пигментных пятен связано с насыщением пигментами макрофагов дермы [22]. Следует отметить, что лентиги в периоральной области не является строго патогномичным признаком только СПЙ; его также можно встретить у пациентов с комплексом Карни (синдром, характеризующийся пигментацией лица, чаще всего на губах, веках, конъюнктиве и слизистой оболочке полости рта) [20] и синдромом LEOPARD [5].

Вторым важным проявлением СПИ является появление множественных гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта [1, 23–25]. Термин «гамартома» (от др.-греч. ἀμαρτία: ἀμαρτία — «ошибка», «изъян» и -ωμα (от οὐκωμα) — «опухоль») — узловое доброкачественное опухолевидное новообразование, представляющее собой тканевую аномалию развития — впервые использовал в 1904 г. немецкий патоморфолог E. Albrecht. Гамартомы состоят из тех же тканевых компонентов, что и орган, где они расположены. Гамартомные полипы (гамартомы) при СПИ обладают уникальной гистологической характеристикой — для них характерна древовидно-ветвящаяся структура стромы из пучков гладких мышц, выстланная нормальным зрелым кишечным эпителием, богатым бокаловидными клетками. Для большей достоверности диагноза СПИ необходимо проведение иммуногистохимического исследования, при котором вокруг этих долек выявляют десмин-положительные гладкомышечные волокна, что является патогномичным признаком гамартомных полипов [5]. У пациентов с СПИ полипы чаще всего локализуются в тонкой кишке (64 %), толстой кишке (64 %), желудке (49 %) и прямой кишке (32 %) [22]. Описаны и более неожиданные локализации гамартом при СПИ — в почечной лоханке, мочевом пузыре, легких [23, 24].

В 2000 г. Всемирная организация здравоохранения разработала диагностические клинические критерии для установления диагноза СПИ [25]:

1. Отягощенный семейный анамнез у пациента по данному синдрому и любое количество гистологически подтвержденных гамартомных полипов, характерных для СПИ, или характерная выраженная кожно-слизистая пигментация.
2. Отсутствие отягощенного семейного анамнеза по данному синдрому и 3 гистологически подтвержденных полипа, характерных для СПИ, или любое количество гистологически подтвержденных гамартомных полипов, характерных для СПИ, и характерная выраженная кожно-слизистая пигментация.

В настоящее время клинический диагноз СПИ устанавливается, если присутствует 1 из следующих критериев [5, 20, 25]:

- 2 или более гистологически подтвержденных гамартомных полипов;
- любое количество гамартомных полипов, обнаруженных у одного пациента с подтвержденным семейным анамнезом;
- наличие характерной кожно-слизистой пигментации у пациента, имеющего родственников с подтвержденным СПИ;
- любое количество гамартомных полипов у пациента, у которого также есть характерная кожно-слизистая пигментация.

Риск развития злокачественных новообразований при СПИ. СПИ считался заболеванием, при котором риск появления злокачественных новообразований не отличается от такового в здоровой популяции, пока F.M. Giardiello и соавт. в 1987 г. в своем исследовании не продемонстрировали 18-кратное увеличение риска возникновения неоплазий у больных с данной генетической аномалией [26].

В исследовании F.M. Giardiello и соавт. в 2000 г. было проанализировано 210 случаев СПИ из 6 публикаций: относительные риски развития рака различной локализации приведены в табл. 1. Данное исследование демонстрирует, что опухоли желудочно-кишечного тракта и молочной железы являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями, возникающими у больных с СПИ [27].

Таблица 1. Частота, средний возраст и возрастной диапазон обнаружения рака у пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса [27]
Table 1. Incidence, mean age, and age range at cancer diagnosis in patients with Peitz-Jeghers syndrome [27]

Локализация Location	Частота возникновения рака, % Cancer incidence, %	Средний возраст, лет Mean age, years	Возрастной диапазон, лет Age range, years
Пищевод Esophagus	0,5	67,0	— *
Желудок Stomach	29	30,1	10–61
Тонкая кишка Small intestine	13	41,7	21–84
Толстая кишка Large intestine	39	45,8	27–71
Поджелудочная железа Pancreas	36	40,8	16–60
Яички Testicles	9	8,6	3–20
Молочная железа Breast	54	37,0	9–48
Яичники Ovaries	21	28,0	4–57
Шейка матки Cervix	10	34,3	23–54

* 1 пациент.
*One patient.

В более позднее крупное многоцентровое исследование N. Hearle и соавт. было включено в общей сложности 416 пациентов, у 297 из которых была выявлена герминальная мутация в гене *STK11/LKB1*.

При дальнейшем анализе показано возникновение 96 злокачественных опухолей у 85 пациентов в исследовании; риск развития любого впервые выявленного злокачественного новообразования у пациентов с СПИ в возрасте 20, 30, 40, 50, 60 и 70 лет составил 2, 5, 17, 31, 60 и 85 % соответственно. Чаще всего встречались опухоли желудочно-кишечного тракта: пищевода, желудка, тонкой кишки, ободочной кишки и поджелудочной железы. Если говорить о внекишечной локализации, наиболее часто у пациенток с СПИ встречался РМЖ [28]. В табл. 2 представлен обзор опубликованных исследований, в которых изучался риск возникновения рака различной локализации при СПИ [25]. Однако хотелось бы подчеркнуть, что все представленные исследования ретроспективные и включают небольшое число пациентов, в связи с чем истинный риск возникновения злокачественных неоплазий оценить проблематично.

Обследование у пациентов с СПИ имеет важные цели и нюансы в зависимости от возраста установления диагноза. Первой целью обследований при СПИ является выявление гамартом, которые могут вызвать кровотечение/анемию или инвагинацию/обструкцию, другая же цель – скрининг уже возникших на фоне СПИ злокачественных новообразований. При этом обследования с целью выявления и профилактики осложнений полипоза различной локализации лучше начинать с детского возраста, поскольку манифестация осложнений при СПИ происходит достаточно рано, в то время как скрининг развития злокачественных опухолей целесообразно проводить у взрослого населения (табл. 3) [5, 20, 25].

Лечение СПИ. В настоящее время не разработано какой-либо стратегии патогенетического лекарственного лечения СПИ, ключевыми задачами являются профилактика осложнений и скрининг развития злокачественных новообразований различной локализации, ассоциированных с данным генетическим заболеванием [35].

Синдром Пейтца–Йегерса и РМЖ. Абсолютный риск развития РМЖ у пациентов с СПИ является высоким, по данным NCCN, достигая 32–54 % [36]. В нескольких работах проведен стратификационный анализ риска при данном генетическом заболевании; риск развития РМЖ составлял 5,0–12,7 % в возрасте 40 лет, 11–24 % в возрасте 50 лет и достигал 24–54 % в возрасте 60–70 лет [27–29, 32, 37]. Пациенткам с СПИ рекомендуется индивидуальный скрининг РМЖ, аналогичный таковому в группах высокого генетического риска развития заболевания, а именно старт клинического осмотра молочных желез 2 раза в год с 25 лет, магнитно-резонансная томография молочных желез с контрастированием и маммография с томосинтезом или без него ежегодно с 30 лет [20, 36, 38, 39]. Несколько авторов отметили, что риск развития РМЖ у жен-

щин с СПИ совпадает с таковым у носительниц патогенных герминальных мутаций генов *BRCA*, что предполагает одинаковую стратегию наблюдения за этими пациентками [40, 41]. С. Voetes подчеркнул роль скрининга посредством магнитно-резонансной томографии молочных желез у бессимптомных женщин с высоким риском развития РМЖ, поскольку магнитно-резонансная томография обладает более высокой чувствительностью – более 70 % по сравнению с чувствительностью до 40 % только маммографии [42]. Чувствительность маммографии особенно низка при высокой плотности тканей молочных желез, что, в свою очередь, чаще встречается у молодых женщин. Представляется разумным раннее начало программ скрининга у пациентов с СПИ, особенно при наличииотягощенного семейного анамнеза по онкологическим заболеваниям. Несмотря на то, что влияние профилактической мастэктомии у пациенток с СПИ недостаточно изучено, рекомендации NCCN 3.2024 поддерживают ее выполнение у женщин с СПИ с целью редуции риска развития РМЖ [25, 36].

Таким образом, высокий риск развития злокачественных опухолей и наличие весьма характерной клинической картины данного генетического заболевания приводят к накоплению опыта лечения подобных пациенток и у онкологов. Представляем один из таких клинических случаев развития РМЖ у пациентки с отягощенным генетическим и онкологическим семейным анамнезом.

Клинический случай

Пациентка П., 39 лет, обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова в феврале 2023 г. в связи с выявлением новообразования правой молочной железы; при дообследовании в Центре был подтвержден диагноз рака правой молочной железы, стадия cT2N0M0. При комплексном обследовании признаков регионарного и отдаленного метастазирования не выявлено.

При клиническом осмотре: молочные железы симметричны, сосково-ареолярные комплексы не изменены, выделений из сосков нет. В центральном отделе с переходом на нижненаружный квадрант правой молочной железы определяется уплотнение размером до 2,5 см. В других отделах без опухолевых изменений. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Маммография: субареолярно определяется неоднородная зона уплотнения с нарушением архитектоники 29 × 21 мм, с включением аморфных микрокальцинатов, рядом латерально примыкает аналогичный участок до 15 мм. Регионарные лимфатические узлы не изменены. Ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных зон: параареолярно в нижненаружном квадранте правой молочной железы визуализируется узловое

Таблица 2. Обзор исследований, в которых оценивался риск возникновения рака различных локализаций у пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса [25]
Table 2. Review of studies assessing the risk of cancer of different locations in patients with Peitz–Jeghers syndrome [25]

Исследование Study	Риск возникновения рака, % Cancer risk, %									
	Рак желудка Gastric cancer	Рак тонкой кишки Small bowel cancer	Колоректальный рак Colon cancer	Опухоли желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal cancer	Рак поджелудочной железы Pancreatic cancer	Рак молочной железы Breast cancer	Рак тела матки Uterine cancer	Рак яичников Ovarian cancer	Рак шейки матки Cervical cancer	Опухоли женских половых органов Female reproductive system tumors
F.M. Gardiolo et al. (2000) [27], мета-анализ meta-analysis	29	13	39	–	36	54	9	21	10	–
N. Hearle et al. (2006) [28], когортное исследование cohort study	–	–	–	57	11	45	–	–	–	18
H. Meheni et al. (2006) [29], когортное исследование cohort study	–	–	–	63	–	18	–	–	–	–
M.G. Van Lier et al. (2011) [30], когортное исследование cohort study	–	–	–	51	–	–	–	–	–	–
S.E. Korsse et al. (2013) [31], когортное исследование cohort study	–	–	–	–	26	–	–	–	–	–
N. Resta et al. (2013) [32], когортное исследование cohort study	–	–	12	–	55	24	–	–	23	–
H. Ishida et al. (2016) [33], метаанализ meta-analysis	24	10–14	36	–	29	19	47	10	–	–
N.Y. Chen et al. (2017) [34], когортное исследование cohort study	–	–	28	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 3. Рекомендации по скринингу для пациентов с синдромом Пейтца–Йегерса [5]
Table 3. Recommendation for screening of patients with Peitz–Jeghers syndrome [5]

Скрининг злокачественных новообразований Cancer screening	Возраст начала скрининга, лет Age of screening initiation, years	Интервал, лет Interval, years	Исследования Examinations
Толстая кишка Colon	25	2	Колоноскопия Colonoscopy
Желудок и тонкий кишечник Stomach and small intestine	10	2	Эзофагогастроудоденоскопия, рентгенография тонкой кишки, видеокапсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия Esophagogastroduodenoscopy, small intestine radiography, video capsule endoscopy, balloon enteroscopy
Поджелудочная железа Pancreas	30	1–2	Ультразвуковое исследование Ultrasound
Молочные железы Breast	20	2	Маммография Mammography
Тело матки Uterus	20	1	Ультразвуковое исследование Ultrasound
Шейка матки Cervix	20	1	Мазок для цитологического исследования Cytological smear
Яички Testicles	10	1	Физикальное исследование, ультразвуковое исследование Physical examination, ultrasound

новообразование размером 32×13 мм, неправильной формы, с нечеткими границами, пониженной экзогенности, неоднородной структуры. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

Биопсия опухоли правой молочной железы: инвазивный рак правой молочной железы неспецифического типа, умеренной степени дифференцировки (G_2). Иммунофенотип люминального В HER2-отрицательного подтипа РМЖ (экспрессия эстрогеновых рецепторов – 8 баллов, экспрессия рецепторов прогестерона – 8 баллов, HER2–1+, Ki-67 – 30–32 %).

Помимо онкологического заболевания, при осмотре у пациентки было отмечено наличие характерной для СПИ «чернильной» пигментации губ и слизистой оболочки щек, в других отделах тела данная пигментация отсутствовала (рис. 1).

При оценке семейного анамнеза был констатирован факт наличия аналогичной пигментации у матери больной, которая умерла от РМЖ с манифестацией в 45 лет. Более того, у обоих детей (дочь 12 лет и сын 8 лет) имелась аналогичная (но менее яркая) «чернильная» пигментация на губах (рис. 2, 3).

Кроме того, пациентка в возрасте 13 и 23 лет перенесла лапаротомию с резекцией кишки по поводу полипоза и инвагинации кишечника, что подтвердило нашу догадку о СПИ. Несмотря на наличие характерной и яркой клинической картины, данные отягощенного семейного анамнеза и неоднократные обращения в различные медицинские учреждения, диагноз СПИ у данной пациентки



Рис. 1. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах пациентки

Fig. 1. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient



Рис. 2. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах у дочери пациентки

Fig. 2. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient's daughter



Рис. 3. Характерная «чернильная» пигментация, локализующаяся на губах у сына пациентки

Fig. 3. Typical ink-black pigmentation on the lips of the patient's son

ранее не был заподозрен и установлен в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова впервые.

Пациентке в Центре проведено медико-генетическое консультирование, при котором патогенных герминальных мутаций генов *BRCA1/2* не выявлено, рекомендовано расширенное секвенирование генов *PTEN*, *TP53* и *STK11* для синдромальной диагностики заболевания. Пациентка и ее дети направлены на консультацию в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, где проведено исследование крови методом высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с целью поиска мутаций в генах *VMPIA*, *CDH1*, *TP53*, *STK11*, *SMAD4*, *PTEN*. Выявлена патогенная герминальная мутация в 8-м экзоне гена *STK11* (*NM_000455*: с.1013dupT), приводящая к сдвигу рамки считывания (р.V338fs) в гетерозиготном состоянии. Варианты в данном гене ассоциированы с развитием СПИ. Аналогичная мутация была подтверждена у 2 детей нашей пациентки. Пациентке и ее детям разработан план необходимых обследований для превенции осложнений со стороны полипов желудочно-кишечного тракта, а также план скрининговых мероприятий для раннего выявления злокачественных новообразований различных локализаций.

Таким образом, у нашей пациентки был установлен окончательный клинический диагноз: «Рак правой молочной железы cT2N0M0, стадия IIA, люминальный B HER2-отрицательный подтип. СПИ». Пациентка в течение 2 нед перед операцией получала тамоксифен 20 мг/сут в качестве «тестового» курса гормонотерапии, после которого ей была выполнена радикальная подкожная мастэктомия справа с биопсией сигнальных лимфатических узлов и одномоментной алломаммопластикой имплантом.

По данным морфологического исследования: инвазивный рак правой молочной железы неспецифического типа, умеренной степени дифференцировки (G₂). Размер

опухолевого узла – 1,8 × 1,2 см. Атипичная и типичная протоковая гиперплазия и склерозирующий аденоз с микрокальцинозом правой молочной железы. В 3 сигнальных подмышечных лимфатических узлах метастазы рака отсутствуют. В подсосковой зоне опухолевого роста не обнаружено.

Иммуногистохимическое заключение: экспрессия эстрогеновых рецепторов – 8 баллов (95 %); экспрессия рецепторов прогестерона – 8 баллов (75 %); низкая экспрессия белка HER2/neu: 1+ (>10 %, HER2 low-expression), HER2-отрицательный статус; Ki-67 – 15–16 % (снижение пролиферативной активности опухолевых клеток в результате теста на гормоночувствительность в неоадьювантном режиме с уровня Ki-67 30–32 %).

Окончательный диагноз: «Рак правой молочной железы cT2N0M0, состояние после тестового режима эндокринотерапии тамоксифеном, хирургического лечения. Стадия pT1c pN0 (sn) (0/3), R0, стадия IA, люминальный A подтип. СПИ».

Пациентке проведена адьювантная лучевая терапия (с учетом клинической стадии, центральной локализации опухоли и молодого возраста), рекомендована адьювантная эндокринотерапия тамоксифеном 20 мг/сут, при хорошей переносимости – до 10 лет. Запланирована контралатеральная риск-редуцирующая мастэктомия.

Синдром Пейтца–Йегерса является редким генетическим заболеванием, представляющим опасность для его носителя как в отношении осложненного течения гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта, так и в отношении риска развития злокачественных новообразований. Представлен клинический случай СПИ, который ассоциировался с развитием РМЖ в молодом возрасте в 2 поколениях (мать и дочь). Несмотря на характерную клиническую картину (множественные гамартомные полипы с манифестацией в детском возрасте и наличие кожно-слизистой пигментации у самой пациентки и ее ближайших родственников), диагноз генетического заболевания не был установлен ни у матери прижизненно, ни у самой пациентки до обращения к онкологам, что подтверждает необходимость популяризации информации о данной генетической проблеме среди врачей различных специальностей. Представленный клинический случай демонстрирует важность тщательного сбора анамнеза и проведения осмотра пациентов, а также анализа дерматологических признаков, ассоциированных с генетическими синдромами. Своевременное установление диагноза СПИ поможет не только оптимизировать лечебно-диагностическую стратегию при уже реализовавшемся РМЖ, но и разработать индивидуальный план скрининга злокачественных новообразований и обсудить вопросы профилактической хирургии для предотвращения возникновения злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tacheci I., Корасова М., Bures J. Peutz–Jeghers syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2021;37(3):245–54. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000718
- Giardiello F., Trimbath J. Peutz–Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):408–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005
- Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R. et al. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol* 2017;39:1–7. DOI: 10.1177/1010428317705131
- Burt R.W. Polyposis syndromes. *Clin Perspectives Gastro* 2002; 51–9. DOI: 10.3390/cancers13205121
- Савельева Т.А., Пикунев Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца–Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология* 2021;20(2):85–96. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
Savelyeva T.A., Pikunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz–Jeghers syndrome: what has become known over 125 years of study? (literature review). *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;20(2):85–96. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
- Peutz J.L.A. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiäre polyposis van de slijmvlies van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid-en slijmvlies. *Ned Maandschr v Gen* 1921;10:134–46.
- Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949;241: 993–1005, 1031–6. DOI: 10.1056/NEJM194912222412501
- Amos C.I., Bali D., Thiel T.J. et al. Fine mapping of a genetic locus for Peutz–Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res* 1997;57:3653–6.
- Hemminki A., Tomlinson I., Markie D. et al. Localization of a susceptibility locus to Peutz–Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997;15:87–90. DOI: 10.1038/ng0197-87
- Jenne D.E., Reimann H., Nezu J. et al. Peutz–Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998;18:38–43. DOI: 10.1038/ng0198-38
- Hemminki A., Markie D., Tomlinson I. et al. A serine threonine kinase gene defect in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184–7. DOI: 10.1038/34432
- Yoo L.L., Chung D.C., Yuan J. LKB1 – a master tumour suppressor of the small intestine and beyond. *Nat Rev Cancer* 2002;2(7): 529–35. DOI: 10.1038/nrc843
- Sanchez-Cespedes M. A role for *LKB1* gene in human cancer beyond the Peutz–Jeghers syndrome. *Oncogene* 2007;26(57): 7825–32. DOI: 10.1038/sj.onc.1210594
- Tiainen M., Vaahtomeri K., Ylikorkala A. et al. Growth arrest by the LKB1 tumor suppressor: Induction of p21(WAF1/CIP1). *Hum Mol Genet* 2002;11:1497–504. DOI: 10.1093/hmg/11.13.1497
- Tiainen M., Ylikorkala A., Makela T.P. Growth suppression by LKB1 is mediated by a G(1) cell cycle arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9248–51. DOI: 10.1073/pnas.96.16.9248
- Karuman P., Gozani O., Odze R.D. et al. The Peutz–Jegher gene product LKB1 is a mediator of p53-dependent cell death. *Mol Cell* 2001;7:1307–19. DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00258-1
- Alessi D.R., Sakamoto K., Bayascas J.R. LKB1-dependent signaling pathways. *Ann Rev Biochem* 2006;75:137–63. DOI: 10.1146/annurev.biochem.75.103004.142702
- Morton D.G., Roos J.M., Kempthues K.J. par-4, a gene required for cytoplasmic localization and determination of specific cell types in *Caenorhabditis elegans* embryogenesis. *Genetics* 1992;130: 771–90. DOI: 10.1093/genetics/130.4.771.
- Jansen M., de Leng W., Baas A. et al. Mucosal prolapse in the pathogenesis of Peutz–Jeghers polyposis. *Gut* 2006;55(1):1–5. DOI: 10.1136/gut.2005.069062
- Beggs A., Latchford A., Vasen H. et al. Peutz–Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59(7):975–86. DOI: 10.1136/gut.2009.198499
- Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periocular pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;102(1):126–7, 127. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90229-1
- Utsunomiya J., Gocho H., Miyayama T. et al. Peutz–Jeghers syndrome: Its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71–82.
- Murday V., Slack J. Inherited disorders associated with colorectal cancer. *Cancer* 1989;8:139–57.
- Sommerhaug R.G., Mason T. Peutz–Jeghers syndrome and ureteral polyposis. *JAMA* 1970;211:120–2.
- Wagner A., Aretz S., Auranen A. et al. The management of Peutz–Jeghers syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med* 2021;10:473. DOI: 10.3390/jcm10030473
- Giardiello F.M., Welsh S.B., Hamilton S.R. et al. Increased risk of cancer in the Peutz–Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(24):1511–4. DOI: 10.1056/NEJM198706113162404
- Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447–53. DOI: 10.1053/gast.2000.20228
- Hearle N., Schumacher V., Menko F. et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz–Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3209–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083
- Mehenni H., Resta N., Park J.G. et al. Cancer risks in *LKB1* germline mutation carriers. *Gut* 2006;55:984–90. DOI: 10.1136/gut.2005.082990
- Van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A. et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz–Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141–7. DOI: 10.1136/gut.2010.223750
- Korsse S.E., Harinck F., van Lier M.G. et al. Pancreatic cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome patients: A large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet* 2013;50:59–64. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101277
- Resta N., Pierannunzio D., Lenato G.M. et al. Cancer risk associated with *STK11/LKB1* germline mutations in Peutz–Jeghers syndrome patients: Results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606–11. DOI: 10.1016/j.dld.2012.12.018
- Ishida H., Tajima Y., Gonda T. et al. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz–Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016;46:1231–42. DOI: 10.1007/s00595-015-1296-y
- Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R. et al. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol* 2017;39(6):1010428317705131. DOI: 10.1177/1010428317705131
- Latchford A., Cohen S., Auth M. et al. Management of Peutz–Jeghers syndrome in children and adolescents: A position paper from the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(3):442–52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002248
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2024. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
- Lim W., Hearle N., Shah B. et al. Further observations on *LKB1/STK11* status and cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601030

38. Van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M. et al. High cancer risk in Peutz–Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258–64; author reply 1265. DOI: 10.1038/ajg.2009.725
39. Vangala D.B., Cauchin E., Balmaña J. et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, June 2018. *Eur J Cancer* 2018;104:91–103. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.004
40. Cobain E.F., Milliron K.J., Merajver S.D. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol* 2016;43:528–35. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2016.10.001
41. Giardiello F.M., Trimath, J.D. Peutz–Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408–15. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.11.005
42. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38:149–58, VIII–IX. DOI: 10.1016/j.mric.2010.02.003

Вклад авторов

Н.А. Зайцев: ведение и лечение пациентки, концепция статьи, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;
И.В. Колядина: хирургическое лечение пациентки, ведение и лечение пациентки, концепция статьи, редактирование статьи;
В.В. Родионов, С.В. Хохлова, И.В. Поддубная: консультирование и редактирование статьи.

Authors' contributions

N.A. Zaytsev: management and treatment of the patient, concept of the article, review of publications on the topic of the article, editing the article;
I.V. Kolyadina: surgical treatment of the patient, management and treatment of the patient, concept of the article, editing the article;
V.V. Rodionov, S.V. Khokhlova, I.V. Poddubnaya: consulting and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Зайцев / N.A. Zaytsev: <https://orcid.org/0000-0002-7303-7213>
И.В. Колядина / I.V. Kolyadina: <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>
С.В. Хохлова / S.V. Khokhlova: <https://orcid.org/0000-0002-4597-172X>
В.В. Родионов / V.V. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>
И.В. Поддубная / I.V. Poddubnaya: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 10.05.2024. Принята к публикации: 02.06.2024. Опубликовано онлайн: 23.07.2024.

Article submitted: 10.05.2024. Accepted for publication: 02.06.2024. Published online: 23.07.2024.