
ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

УДК [616.27+618.19]-006-089

НИКОЛАЙ ВИЛЛЕНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСКИЙ^{1, 2},

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ БЕЛЫЙ^{1, 2}, ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ КРУТЬКО¹

¹ ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Резюме. Описан случай первично-множественного злокачественного процесса у пациентки 27 лет, у которой на диагностическом этапе выявлены саркома задне-нижнего средостения и рак левой грудной железы. Только лапаротомия ввиду подозрения на внутрибрюшное кровотечение через месяц после хирургического лечения саркомы задне-нижнего средостения и рака левой грудной железы позволила установить опухоль забрюшинного пространства с распространением по брюшной полости в межпечельном пространстве, которая не визуализировалась при компьютерной томографии.

Ключевые слова: первично-множественный злокачественный процесс, миофибробластическая саркома, рак грудной железы, хирургическое лечение.

Первично-множественные опухоли (ПМО) — это две или более неоплазии различного генеза, одновременно либо последовательно развившиеся в одном или нескольких органах. В большинстве случаев диагностируются два новообразования. Три узла обнаруживаются у 5–8% пациентов. Случаи четырех и более неоплазий являются крайне редкими и рассматриваются как казуистические. В последние десятилетия отмечается резкое увеличение количества ПМО, однако истинная частота их развития пока является предметом исследований. Согласно статистическим данным, ПМО выявляются у 13% пациентов с онкологическими заболеваниями, однако некоторые специалисты указывают, что эта цифра может быть заниженной из-за возможных диагностических ошибок (при определении независимого процесса как метастаза первичного новообразования) и гибели некоторых больных до появления симптомов второй неоплазии [1, 2].

Первое упоминание о множественных неоплазиях встречается в трудах Авиценны, который более тысячи лет назад описал двухсторонний рак молочных желез. В XIX веке описания ПМО стали все чаще встречаться в специализированной литературе. Наиболее существенный вклад в определение понятия и изучение данной патологии внес немецкий хирург Бильрот. В частности, он первым дал определение подобным патологическим состояниям, отнеся

к первично-множественным опухолям новообразования различной структуры, локализующиеся в разных органах и дающие собственные метастазы [3].

В первой половине XX века формулировка Бильрота была пересмотрена. В настоящее время первично-множественными опухолями считаются неоплазии, которые могут располагаться в одном или в разных органах. Основным условием принадлежности заболевания к этой категории является одновременное или последовательное появление в организме нескольких независимых друг от друга очагов трансформации клеток. Второе и последующие новообразования не должны возникать в результате контактного распространения, лимфогенного или гематогенного метастазирования [6].

Существует несколько классификаций, созданных на разных этапах изучения данной патологии. Современные специалисты обычно используют классификацию Бебякина, разработанную в 1974 году. Согласно этой классификации выделяют следующие типы первично-множественных опухолей:

- **С учетом сочетаний:** все неоплазии имеют доброкачественный характер; выявляются доброкачественные и злокачественные новообразования; все опухоли протекают злокачественно.

- **С учетом последовательности обнаружения:** синхронные ПМО (обнаруженные одновременно или практически одновременно), метасинхронные (диагностированные с интервалом 6 и более месяцев), метасинхронно-синхронные и синхронно-метасинхронные.

- **С учетом функциональных взаимосвязей:** гормонально зависимые, функционально зависимые, несистематизированные.

- **С учетом происхождения из определенной ткани:** ПМО одинакового и разного происхождения.

- **С учетом гистологических особенностей:** одинаковой гистологической структуры, разной гистологической структуры.

- **С учетом локализации:** расположенные в одном органе или парных органах; поражающие несколько органов одной системы; локализующихся в органах различных систем.

Непосредственной причиной развития солитарных и первично-множественных опухолей являются генетические мутации; обусловленные несколькими факторами. С учетом особенностей этиопатогенеза различают три основных типа неоплазий: возникшие в результате спонтанных соматических мутаций; образовавшиеся вследствие индуцированных соматических мутаций; являющиеся результатом передающихся по наследству генетических мутаций. Следует учитывать, что подобное разделение является достаточно условным. На практике скорее можно выделить преобладающую причину развития, которая сочетается с другими, менее значимыми факторами. При ПМО перечисленные мутации могут сочетаться. Возможны любые комбинации, например, первое новообразование развивается спонтанно, второе — в результате индукции; первое является наследственным, второе — индуцированным; оба рака имеют одну и ту же природу (наследственность, воздействие экзогенных факторов) и т. д. При этом у больных ПМО отмечается преобладание индуцированных и наследственных мутаций.

В числе наиболее значимых факторов, индуцирующих развитие ПМО, рассматривают курение, проживание в неблагоприятных экологических зонах, профессиональные вредности (контакт с химическими мутагенами на некоторых производствах, превышение установленных нагрузок у радиологов), многократные рентгенологические обследования, лучевую терапию и химиотерапию предшествующих онкологических заболеваний. Вероятность возникновения ПМО также повышается при нарушениях питания, иммунодефицитных состояниях, гормональных расстройствах и некоторых эндемических заболеваниях [4].

В список наследственных синдромов, сопровождающихся облигатным развитием или повышенной вероятностью возникновения онкологических поражений, включают более 100 заболеваний. Первично-множественные опухоли развиваются или могут развиваться при трети таких заболеваний. Наиболее известными синдромами являются МЭН-1, МЭН-2 и МЭН-3, при которых выявляются множественные эндокринные неоплазии. Кроме того, ПМО могут диагностироваться при синдроме Линча, синдроме Гарднера, болезни Гиппеля–Линдау, синдроме Пейтца–Егерса и других.

Основой успешной диагностики первично-множественных неоплазий является комплексный подход,

разработанный с учетом особенностей возникновения и течения этой группы заболеваний. Одной из наиболее распространенных проблем при обнаружении ПМО является отсутствие четкой клинической картины, характерной для каждого новообразования. Проявления неоплазий могут накладываться друг на друга, симптомы одного из поражений могут быть слабо выраженными, маскироваться под неопухоловое заболевание или имитировать признаки отдаленных метастазов. Хотя бы частично решить эту проблему позволяют продуманные планы первичного и последующих обследований, составленные с учетом возможности развития первично-множественных опухолей. Так, при локализации солитарного новообразования в зоне молочной железы специалисты уделяют пристальное внимание состоянию второй молочной железы и внутренних женских половых органов, при расположении неоплазии в области желудка — состоянию толстого кишечника, кожи, яичников, матки и молочных желез и др. План обследования в каждом конкретном случае составляется индивидуально.

Вероятность развития ПМО у онкологических больных в 6 раз выше, чем в среднем по популяции. С учетом этого обстоятельства, все пациенты с такими заболеваниями после лечения должны находиться под диспансерным наблюдением и проходить регулярные обследования. Такая мера позволяет выявлять рецидивы первичной неоплазии и диагностировать метакронные первично-множественные опухоли. Риск развития второго онкологического поражения увеличивается в возрасте 55–70 лет, что должно учитываться при планировании обследования пациентов [5].

Интересным представляется клинический случай пациентки с тремя синхронными злокачественными опухолями. Больная Л., 27 лет, направлена в клинику ДУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины» с жалобами на опухоль в левой грудной железе, боли в грудной клетке, одышку, явления дисфагии. При дообследовании выявлена опухоль заднего средостения. Гистологически: инвазивная карцинома левой грудной железы (M8500/3); ИГХ: миофибробластическая саркома средостения (M8825/3). По данным КТ с внутривенным контрастированием опухоль задне-нижнего средостения сдавливает нижнюю полую вену на протяжении до 12 см, оттесняет ее в сторону, нельзя исключить инвазию в ее стенку. Просвет нижней полой вены в области сдавления опухолью не превышает нескольких миллиметров (рис. 1). Брюшная полость и малый таз — патологии не выявлено. У пациентки выраженный болевой синдром, отмечается расширение подкожных вен передней брюшной стенки, явления дисфагии 2 ст.

Установлен диагноз. Первично-множественный синхронный злокачественный процесс: 1) Са левой грудной железы T2NxMx, 2 ст., 2 кл. гр.; 2) Миофибробластическая саркома заднего средостения T3NxMx, 2 ст., 2 кл. гр. Осложнения: синдром нижней полой вены, сдавление пищевода, дисфагия 2 ст., выраженный болевой синдром.

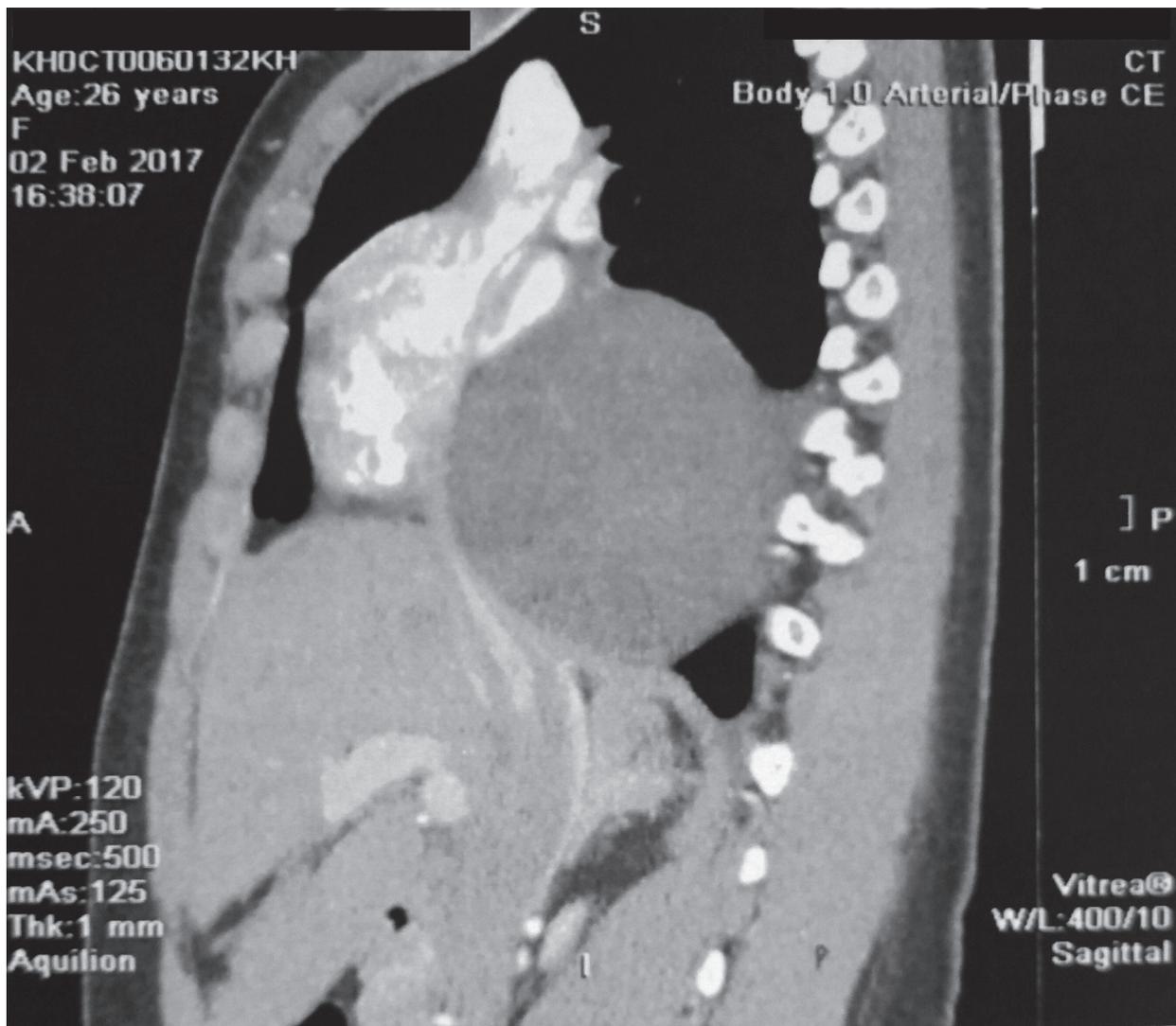


Рис. 1. Опухоль заднего средостения справа с практически полным сдавлением нижней полой вены

Учитывая возможность инвазии в нижнюю полую вену, пациентка была проконсультирована в институте сердца, где в лечении ей было отказано. Консилиум в ИМР НАМН Украины: рекомендована симультанная операция в объеме боковой торакотомии справа, удаления опухоли задне-нижнего средостения, радикальной мастэктомии слева.

В плановом порядке с привлечением сосудистых хирургов 17 марта 2017 г. выполнена операция: 1) комбинированное удаление опухоли задне-нижнего средостения справа с резекцией перикарда и плоскостной резекцией мышечной стенки пищевода в нижне-грудном отделе; 2) радикальная мастэктомия по Маддену слева. Патогистологическое исследование № 6082–97 от 29.03.17: миофибробластическая саркома средостения (M8825/3). Мультицентричная инвазивная протоковая карцинома (M8500/3) солидно-скиррозного строения G-3 с метастазами в конгломераты лимфоузлов.

В послеоперационном периоде на 6-е сутки после операции (23 марта 2017 г.) выполнен рентгеноконтроль целостности пищевода с водорастворимым контрастом — *per os*. Отмечен выход контрастного

вещества в правую плевральную полость. Имеет место нарушение целостности стенки пищевода, ограниченный гидропневмоторакс справа. Дренажирование правой плевральной полости по Бюлау из двух точек. 24.03.2017 г. Видеоэзофагогастроуденоскопия: полный внутренний пищеводно-плевральный свищ средней трети пищевода. В условиях ОРИТ по стальной струне проведена установка стента пищевода, установлен назогастральный зонд для кормления. 28 марта 2017 г. в 11:00 отмечено появление только что выпитой жидкости по дренажам из правой плевральной полости. Видеоэзофагогастроуденоскопия: частичный некроз правой стенки верхней трети пищевода. Репозиция пищевода стента. Плановая санация правой плевральной полости растворами антисептиков 2 раза в день, проточное дренирование. 3–4 апреля 2017 г. при рентгеноконтроле ОГК — легкие расправлены, отмечено прохождение контраста через стент в желудок, заброс контраста ретроградно из желудка вдоль линии короны стента в плевральную полость справа. Питание зондовое. 04.04.2017 г. в условиях эндоскопического кабинета проведена ревизия. На уровне нижней короны стента отмечен дефект стенки

пищевода (вероятнее всего, позиционный), размерами до 0,5 см. Зонд заведен в 12-перстную кишку для питания. 10.04.2017 г. в 06:00 по дренажам из правой плевральной полости появилось серозно-мутное отделяемое с неприятным запахом, до 09:00 выделилось около 400 мл. При рентгеноконтроле ОГК — легкое расправлено, уровней жидкости нет, отмечено попадание незначительного количества контраста в правую плевральную полость, основная масса контраста проходит в желудок. 12.04.2017 г. в 01:20 состояние больной резко с отрицательной динамикой — на внешние раздражители не реагирует, дыхание поверхностное, зрачки расширены, выраженные тонико-клонические судороги; АД 200/110 мм рт. ст., Ps — 160 уд/мин, ЧДД — 20/мин; кожа бледная, сухая, теплая; температура тела 37,5 °С. По дренажам серозно-гноино-геморрагическое отделяемое. Гликемия — 9,9 ммоль/л. Ввиду тяжести состояния переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В связи с подозрением на внутрибрюшное кровотечение 12 апреля 2017 г. выполнена операция: верхне-средняя мини-лапаротомия, циторедуктивное удаление фрагментов гигантской распадающейся опухоли брюшной полости, забрюшинного пространства. Лаваж, тампонада и дренирование брюшной полости. Учитывая нестабильность гемодинамики, решено не накладывать «ситуационные» швы на рану, а свести края цапками. В послеоперационном периоде состояние больной крайне тяжелое, обусловлено основным заболеванием, синдромом эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности. Дыхание в режиме ИВЛ. Гемодинамика субкомпенсирована введением малых доз адреномиметиков. Проведены плановая интенсивная терапия, плановая санация плевральной и брюшной полостей растворами антисептиков. Состояние больной 22 апреля 2017 г. ухудшилось до крайней степени тяжести. Это обусловлено тяжестью основного заболевания, синдромом эндогенной интоксикации, метаболическими расстройствами, синдромом полиорганной недостаточности, SIRS. Сознание на уровне глубокого оглушения. ФВД — протезирована аппаратом ИВЛ (MONNAL), в режиме нормовентиляции. Гемодинамика поддерживается инфузией адреналина в дозе 0,5 мкг/кг/мин, АД 90/50 мм рт. ст. Дренажи плевральной и брюшной полостей функционируют. В 14:00 на фоне крайне тяжелого состояния, отрицательной динамики, проводимой ИВЛ, инфузии адреномиметиков в нарастающих дозах наступила остановка клинически эффективного кровообращения. Несмотря на проводимые

реанимационные мероприятия, интенсивную терапию, на ЭКГ-мониторе асистолия. 22 апреля 2017 г. в 15:00 констатирована биологическая смерть.

Диагноз:

Первично-множественный синхронный злокачественный процесс:

1) Миофибробластическая саркома заднего средостения справа pT4NxM0, III ст., осложненная кавасиндромом нижней полой вены, дисфагией II степени, с врастанием в пищевод, перикард, состояние после комбинированного удаления опухоли задне-нижнего средостения с резекцией перикарда, пищевода (17 марта), кл. гр. 2 (два).

2) Рак левой грудной железы pT2N2M0, IIIA ст., мультицентрический рост, центральный сектор, после радикальной мастэктомии по Маддену слева (17 марта), кл. гр. 2 (два).

3) Саркома забрюшинного пространства с распадом T4NxM0 3 ст., после циторедуктивной операции, тампонады брюшной полости (12 апреля), кл. гр. 2 (два).

• **Осложнения:** Полный внутренний пищеводно-плевральный свищ нижней трети пищевода, состояние после стентирования (24 марта). Эмпиема плевры справа, состояние после многократного дренирования по Бюлау, многократных проточных санаций. Перикардит. SIRS. Общий серозно-геморрагический перитонит, состояние после удаления тампонов из брюшной полости (15 апреля). Полиорганная недостаточность. Респираторный дистресс-синдром. Раковая интоксикация.

• **Причина смерти:** Острая легочно-сердечная недостаточность.

Таким образом, на основании представленного клинического случая можно сделать следующие выводы:

1. При наблюдении за онкологическими больными следует помнить о возможном возникновении 2 и более злокачественных опухолей у одного больного, причем как синхронно (одновременно), так и метакронно (с интервалом 6 месяцев и более).

2. В данном случае отсутствие клинической и инструментальной манифестации опухоли брюшной полости стало причиной ее поздней диагностики, развившихся осложнений и смерти пациентки.

3. При выявлении двух опухолей у одного больного нельзя забывать о том факте, что их может быть 3 и более (риск их возникновения в этой группе больных значительно повышен), то есть должна быть повышенная настороженность у этой категории больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Etiz D.* Multiple primary malignant neoplasms: A 10-year experience at a single institution from Turkey / Etiz D., Metcalfe E., Akcaay M. // *J. Can. Res. Ther.* — 2017. — N 13. — P. 16–20.
2. *Irimie A.* Multiple primary malignancies — Epidemiological analysis at a single tertiary institution / A. Irimie, P. Achimas-Cadariu, C. Burz, E. Puscas // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2010. — N 19. — P. 69–73.
3. *Weir H. K.* The effect of multiple primary rules on cancer incidence rates and trends / H. K. Weir, C. J. Johnson, K. C. Ward, M. P. Coleman // *Cancer Causes Control.* — 2016. — N 27. — P. 377–90.
4. *Xu L. L.* Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms / L. L. Xu, K. S. Gu // *Gen. Mol. Res.* — 2014. — Vol. 12; 13, N 4. — P. 9271–84.
5. *Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований* / Т. П. Казубская и др. // *Рос. онкол. журн.* — 2007. — № 2. — С. 4–9.
6. *Первично-множественные злокачественные опухоли : руководство для врачей* / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга. — М. : Медицина, 2000. — 332 с.

Статья поступила в редакцию 3.11.2017.

М. В. КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ^{1,2}, О. М. БЛІЙ^{1,2}, Є. М. КРУТЬКО¹

¹ ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

² Харківський національний медичний університет

**ОСОБЛИВОСТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ПЕРВИННО-МНОЖИННОГО ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ**

Резюме. У статті описано випадок первинно-множинного злоякісного процесу у пацієнтки віком 27 років, у якої на діагностичному етапі були виявлені саркома задньо-нижнього середостіння і рак лівої грудної залози. Лише лапаротомія з приводу підозри на внутрішньоочеревинну кровотечу через місяць після хірургічного лікування саркоми задньо-нижнього середостіння і раку лівої грудної залози дозволила встановити пухлину заочеревинного простору з поширенням черевною порожниною в міжпелтьовому просторі, що не візуалізувалася при комп'ютерній томографії.

Ключові слова: первинно-множинний злоякісний процес, міофібробластична саркома, рак грудної залози, хірургічне лікування.

N. V. KRASNOSELSKIY^{1,2}, A. N. BELIY^{1,2}, E. N. KRUTKO¹

¹ SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

² Kharkiv National Medical University

**PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF PRIMARY-MULTIPLE TUMOR PROCESS**

The article describes the case of a primary-multiple malignant process in a patient of 27 years. The patient at the diagnostic stage revealed a sarcoma of the posterior-lower mediastinum and cancer of the left breast. Only a laparotomy about suspicion of intra-abdominal bleeding in a month after surgical treatment of sarcoma of the posterior-lower mediastinum and cancer of the left breast allowed to reveal the tumor of the retroperitoneal space with the spread in the abdominal cavity, which was not visualized on the computer tomography.

Keywords: primary-multiple malignant process, myofibroblastic sarcoma, breast cancer, surgical treatment.

Контактная информация:

Белый Александр Николаевич
старший научный сотрудник отделения онкохирургии ГУ ИМР НАМН Украины,
доцент кафедры онкологии ХНМУ
ул. Пушкинская, 82, г. Харьков, 61024, Украина
тел.: +38 (067) 280-73-89