

Первично-множественная синхронная опухоль: рак слепой кишки и пограничная опухоль яичника с врожденным пороком развития матки (клиническое наблюдение)

А.В. Герасимов¹, С.Э. Красильников¹, А.Г. Кедрова², С.А. Фурсов¹, Н.М. Колотова¹, В.Е. Войцкий¹

¹ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;

Россия, 630108 Новосибирск, ул. Плахотного, 2;

²кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Алексей Владимирович Герасимов dr.gerasimov@yandex.ru

Представлено клиническое наблюдение сочетания первично-множественных опухолей: рака слепой кишки, пограничной опухоли яичника, атипической гиперплазии эндометрия в матке при полном ее удвоении. Редкое сочетание порока развития матки на стадии органогенеза предполагает наличие эктопированных очагов эпителия мюллеровского типа в различных тканях, в которых в результате различных причин, в частности эндометриоза или метаболических нарушений, могут быстро накапливаться мутации, ответственные за канцерогенез. Активная метоплазия эктопированного эпителия является хорошим фоном для развития микросателлитной нестабильности и запуска нескольких путей атипической пролиферации. Все эти процессы увеличивают риски развития первично-множественных опухолей.

Ключевые слова: рак слепой кишки, пограничная опухоль яичника, хирургическое лечение, полное удвоение матки, серозно-муцинозные опухоли

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-1-59-63

Multiple primary synchronous tumor: cancer of the cecum and borderline ovarian tumor with congenital uterine malformation (clinical observation)

A. V. Gerasimov¹, S. E. Krasilnikov¹, A. G. Kedrova², S. A. Fursov¹, N. M. Kolotova¹, V. E. Voitsitsky¹

¹Novosibirsk State Regional Clinical Oncologic Dispensary; 2 Plakhotniy St., Novosibirsk 630108, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Sh., Moscow 125371, Russia

The article presents a clinical observation of a combination of multiple primary tumors: cancer of the cecum, mixed Müllerian atypical proliferative (borderline) tumors, atypical hyperplasia of the uterus endometrium with uterus didelphys. A rare combination of uterine malformation at the organogenesis stage suggests presence of ectopic Müllerian epithelium in different tissues, where, due to various reasons, notably endometriosis and metabolic disorders, cancerogenic mutations may quickly accumulate. Active metaplasia of ectopic epithelium serves as a favorable medium for microsatellite instability and several pathways of atypical proliferation. This increases the risk of development of multiple primary tumors.

Key words: cancer of the cecum, borderline ovarian tumor, surgical treatment, uterus didelphys, mixed Müllerian atypical proliferative (borderline) tumors

Введение

Синхронные первичные опухоли женских половых органов не являются редкими новообразованиями, они уже хорошо изучены и во многих случаях предсказуемы. Наиболее распространено сочетание рака эндометрия и эндометриоидного рака яичников, при этом тройные первичные злокачественные опухоли или предраковые заболевания с аномалиями развития крайне редки. В 2014 г. в Российской Федерации впервые выявлены 36 174 первично-множественные опухоли (24,8 случая на 100 тыс. населения), что состав-

ляет 6,4 %, из них синхронные неоплазии наблюдались у 27,5 % больных [1], а случаи с тройной локализацией первичного злокачественного процесса — в 5 % случаев [2]. В мировой литературе также редки описания тройных опухолей, все они имеют различия, но констатируют статистическую тенденцию к росту первично-множественной онкологии за период с 2005 по 2013 г. [3–6]. В этой связи проблема изучения множественного поражения нескольких органов становится актуальной и требует детального разбора всех интересных клинических случаев. В этой статье мы представляем

клиническое наблюдение за пациенткой П., в диагнозе которой рак слепой кишки, пограничная опухоль яичника, атипическая гиперплазия эндометрия в сочетании с врожденным пороком развития матки.

Клинический случай

В апреле 2014 г. больная П., 1950 г. р. (полных 63 года) поступила в ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» с диагнозом «рак слепой кишки T2NXM0» (данные биопсии: умеренно дифференцированная аденокарцинома). Пациентка считала себя больной около 4 мес — со времени интенсивной потери веса, появления болей в правой половине живота, слабости, нарушений стула. Первичное обследование прошла самостоятельно в ГБУЗ НСО «Госпиталь ветеранов войн № 3», где были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, гастро- и колоноскопия, маммография, компьютерная томография (КТ) грудной клетки, получены консультации терапевта и кардиолога. Из основных патологических находок при колоноскопии: выявлена опухоль слепой кишки в виде бугристого, экзофитного образования размером до 25 мм, занимающего 2/3 просвета кишки. При инструментальной пальпации опухоль кровоточит, слизистая вокруг ярко гиперемирована, ранима. Выполнен забор биопсионного материала. Гистологическое заключение: участки ткани кишки представлены умеренно дифференцированной аденокарциномой. При гастроскопии диагностированы неосложненные дивертикулы желудка, рубцовая деформация 12-перстной кишки. По данным УЗИ: подозрение на удвоение матки; миома тела матки с максимальным размером узла 2,5 см; опухоль в проекции левого яичника (цистаденома?) размером 57 × 45 мм.

Данные иммуноферментного анализа: альфа-фетопротеин — 6,43 МЕ/л, раково-эмбриональный антиген — 0,79 нг/мл, онкомаркер cancer antigen (CA) 19-9 — 44,32 Ед/мл, CA 125 — 55 Ед/мл.

Также выявлена сопутствующая патология: артериальная гипертензия II ст., риск 2, хроническая сердечная недостаточность степени I ФК (по NYHA); язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки; варикозная болезнь нижних конечностей; метаболический синдром (индекс массы тела — 31).

При поступлении в онкологическое отделение состояние пациентки удовлетворительное; жалобы на периодические боли в правой половине живота, умеренную одышку при ускоренной ходьбе, боли в коленных и локтевых суставах. Из ранее перенесенных операций: аппендэктомия (1972), кесарево сечение (1976). Семейный онкологический анамнез неотягощен. Из гинекологического анамнеза: менструальная функция с 12 лет, менструация болезненная в первые дни. После замужества в течение 5 лет беременность не наступала, ставили диагноз бес-

плодия, однако забеременела самостоятельно, роды — путем кесарева сечения, ребенок здоров. В последующем наступило 4 беременности, закончившиеся медицинскими абортами. Последняя менструация — в 53 года (менопauза 10 лет).

При осмотре особенностей не отмечено, пальпаторно в правой мезогастральной области неотчетливо определяется опухолевый инфильтрат, болезненный при надавливании. При гинекологическом осмотре: слизистые влагалища и шейки матки не изменены, при пальпировании матка в виде неровного бугристого образования размерами до 6—7 нед беременности, в области левых придатков — образование до 8 см, подпаянное к боковой стенке матки. Параметрии свободные.

Из дообследования перед операцией выполнена КТ брюшной полости с контрастным усилением, что позволило выявить следующие изменения: жировая клетчатка в брюшной полости неоднородна, определяются увеличенные параортальные (L2), подвздошные и брыжеечные лимфатические узлы до 5—8 мм. В проекции слепой кишки визуализируется циркулярное неравномерное утолщение стенки кишки от 11 мм до 27 мм, активно накапливающее контраст в артериальную фазу исследования (от 43 до 64—73 HU), на протяжении 6,5 см прослеживается сужение просвета кишки до 7 мм. Матка расположена по срединной линии, отклонена вправо, размером 32 × 45 × 42 мм. Яичники дифференцируются нечетко за счет раздутых петель кишки. В правой подвздошной области, на 4 см ниже пупка с интимным прилеганием к передней брюшной стенке, определяется образование (возможно, исходящее из матки) неправильной формы размером 46 × 64 × 56 мм, мягкотканной плотности, неоднородной структуры, накапливающее контраст в артериальную фазу исследования. Идентичное образование визуализируется у левого ребра матки рядом с шейкой, размером 40 × 41 мм (миоматозные узлы?). Слева, в проекции придатков матки определяется неконтрастируемое жидкостное образование размером 59 × 48 мм. Заключение: КТ-признаки объемного образования восходящего отдела и купола слепой кишки с вовлечением в процесс окружающей клетчатки, регионарной гиперплазией лимфатических узлов. Полное удвоение тела матки, миома матки. Опухоль левого яичника.

После предоперационной подготовки (06.05.2014) выполнена комбинированная операция: правосторонняя гемиколэктомия с расширенной лимфаденэктомией; экстирпация матки с придатками; удаление большого сальника. После выполнения срединной лапаротомии произведена ревизия органов брюшной полости, при которой обнаружена опухоль слепой кишки размером до 6 см. Диссеминации по брюшине и поверхности печени нет. Параортальные и подвздошные лимфатические узлы пальпаторно не определялись. В малом тазу обнаружено полное удвоение матки: тело правой матки увеличено (до 6 нед беременности), бугристое за счет 3 мио-

матозных узлов (максимальный размер узла — 2,5 см), тело левой матки шарообразное, также незначительно увеличено. Правые придатки отходят от тела правой матки, внешне не изменены; левые придатки, примыкающие к телу левой матки, имели плотно-эластическую структуру за счет опухолевого, кистозно-солидного образования до 6 см. Поверхность опухоли без разрастаний.

На первом этапе операции выполнена атипичная экстирпация матки с придатками. Два тела матки с придатками удалены из-за анатомических особенностей строения поочередно с целью максимальной абластичности (рис. 1 и 2 а, б). Опухоль левого яичника удалена единым блоком, без вскрытия капсулы (рис. 3). На 2-м этапе проведена правосторонняя гемиколэктомия (макропрепарат показан на рис. 4): была широко вскрыта брюшина правого латерального канала, мобилизованы слепая кишка с дистальным отделом подвздошной (20 см) и частично ободочной кишки, выполнена расширенная лимфаденэктомия (лимфодиссекция D2), на остающиеся отрезки кишки наложен линейный аппарат «Проксимат» и препарат удален единым блоком. Ободочная кишка ушита кисетным швом нитью ПГА 4–0. Наложен илеотрансверзоанастомоз. Установлены дренажи. Брюшная стенка ушита послойно.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

При плановом гистологическом исследовании выявлено следующее.

— Препарат № 14251–65 — удаленные отрезки тонкой кишки (13 см), толстой кишки (32 см): в куполе слепой кишки блюдцеобразная опухоль (6 см), прорастает

всю стенку кишки; лимфатические узлы увеличены до 1,2 см. Заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома слепой кишки с гиперсекрецией слизи, опухоль прорастает стенку кишки до субсерозного слоя. Опухолевого роста по линиям резекции нет, в 10 исследованных лимфатических узлах — гистиоцитоз; рТ3N0M0 (IIa стадия).

— Препарат № 14245–50 (левая матка): матка размером 5 × 4 × 6 см, мышечный слой — до 1,5 см с 3 узлами лейомиомы. Эндометрий неравномерный, участками с железисто-кистозной гиперплазией.

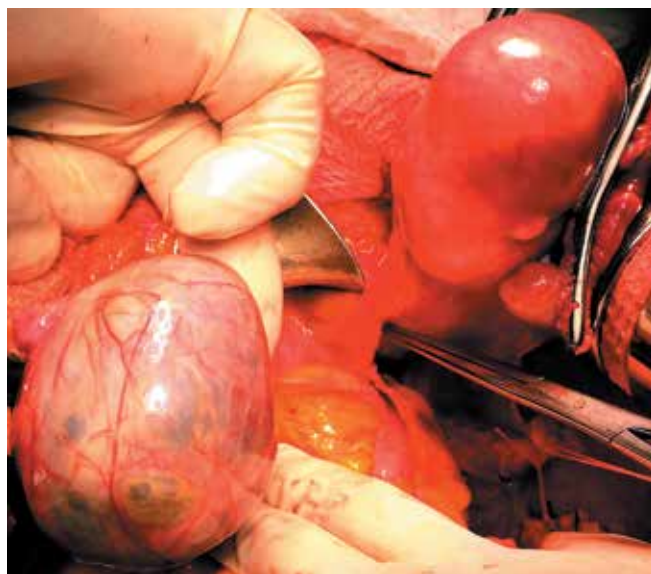


Рис. 1. Правая матка с левыми придатками больной П., 63 года, диагноз «первично-множественная синхронная опухоль: рак слепой кишки и пограничная опухоль яичника с врожденным пороком развития матки»
Fig. 1. Right-side uterus with left-side adnexa of patient P., 63 years, diagnosis: multiple primary synchronous tumor: cancer of the cecum and borderline ovarian tumor with congenital uterine malformation

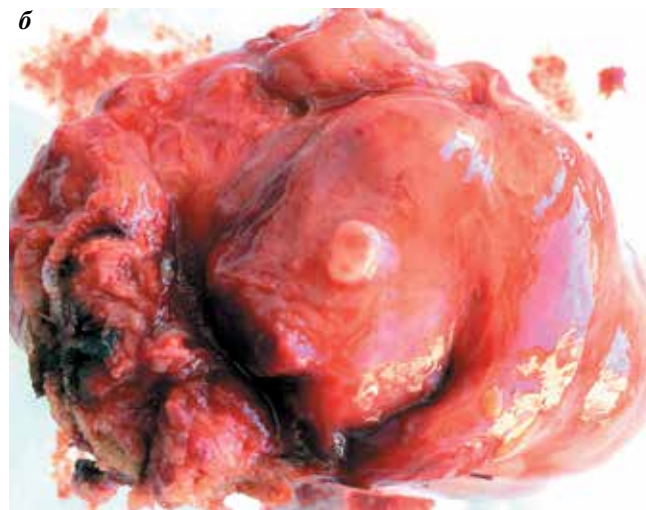
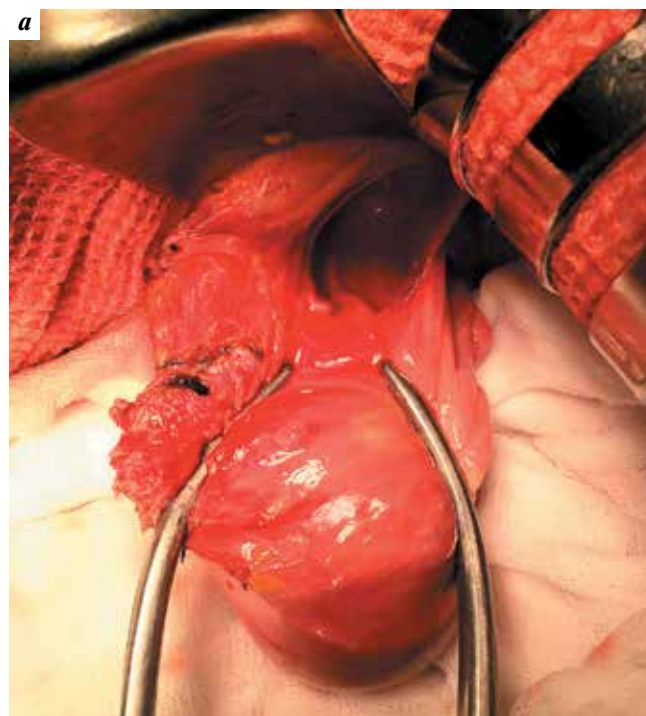


Рис. 2. Та же больная: левая матка взята на зажимы Шамли (а), удаленная отдельно левая матка (б)

Fig. 2. Same patient: left-side uterus in forceps (a), removed left-side uterus (b)

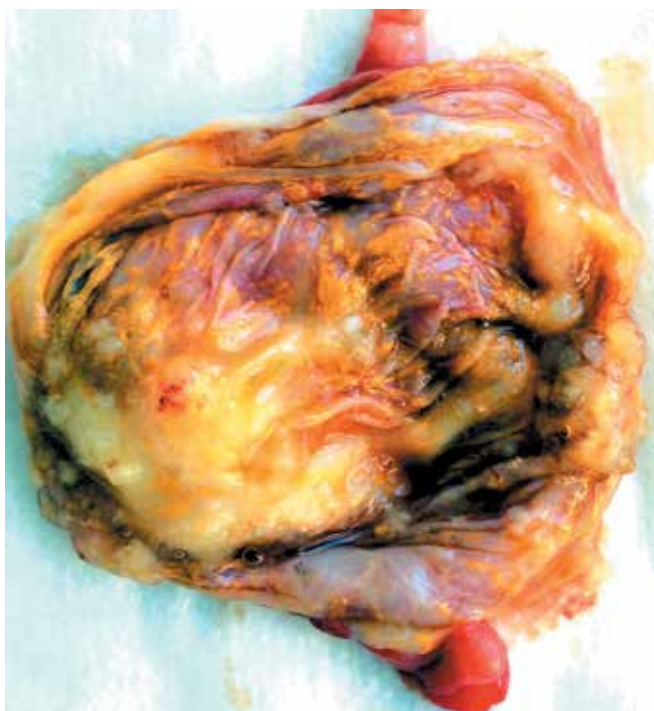


Рис. 3. Та же больная: макропрепарат удаленного левого яичника на разрезе

Fig. 3. Same patient: gross specimen of the removed left ovary in section



Рис. 4. Та же больная: макропрепарат опухоли слепой кишки на разрезе

Fig. 4. Same patient: gross specimen of the cecum tumor in section

— Препарат № 14202—13 (правая матка): матка размером $3,5 \times 5 \times 4,5$ см, миометрий неоднородный, с признаками аденомиоза и 2 миоматозными узлами. Эндометрий неоднородный, имеет полиповидное образование до 1,5 см (железисто-фиброзный полип эндометрия, соотношение стромы и желез — 1 : 1), также есть участки железисто-кистозной гиперплазии с атипией клеток. Заключение: миома матки, атипическая гиперплазия эндометрия.

— Препарат № 14195—200 (левый яичник): левый придаток — труба тонкая, яичник — 7,5 см, в диаметре — 7 см, кистозно-солидное образование яичника, по строению 3-камерное, по внутренней части капсулы

и перегородкам определяются папиллярные разрастания, содержимое одной из камер — муцин. Микроскопическое строение опухоли имеет папиллярно иерархические разветвления сосочков, имеющих сложный характер роста с очаговыми участками плоскоклеточной метоплазии. Умеренная атипия ядер (гиперхромазия с образованием ядрышек) с небольшим числом митозов клеток, имеющих промежуточные пятнистые зоны некроза с нейтрофильной инфильтрацией эпителия и десмопластической стромой, позволяет предположить сходство с эндометриодными опухолями или связь с эндометриозом. Заключение: серозно-муцинозная атипическая цистаденома левого яичника (пограничный тип опухоли).

Диагноз: «Первично-множественные синхронные опухоли: рак слепой кишки стадии IIa, T3N0M0 (G2); пограничная опухоль левого яичника стадии Ia, T1aN0M0. Врожденный порок развития матки: полное удвоение матки. Множественные лейомиомы правой и левой матки. Атипическая гиперплазия эндометрия».

С учетом распространенности болезни, гистотипа опухоли, отсутствия отдаленных и локорегионарных диссеминатов пациентке не проводилась адъювантная полихимиотерапия. Больная состоит на диспансерном учете у онколога по месту жительства. За период динамического наблюдения в течение 18 мес рецидива опухолей не выявлено.

Обсуждение

Одновременное развитие первичных раковых образований в яичнике и кишке, случайно обнаруженное при лапаротомии, свидетельствует о мультифокальном росте опухоли. Диагноз основывается на традиционных клинко-патологических критериях. Несмотря на то что пограничные опухоли яичников (гетерогенная группа овариальных новообразований) имеют благоприятный прогноз, в связи с наличием клеточной и ядерной атипии их относят к злокачественному процессу. Примерно в 5 % наблюдений пограничные опухоли яичников встречаются с другими неоплазиями [7]. Описание серозно-муцинозных пограничных опухолей яичника встречается крайне редко, известно, что имеется доказанная связь таких опухолей с эндометриозом и тем самым характеризует их как онкологию с их благоприятным прогнозом [8]. Потенциально серозно-муцинозные образования яичников могут наблюдаться при атипическом синдроме Линча с развитием множественных неоплазий [9]. Микросателлитная нестабильность генома с мутациями, возникающими при атипическом эндометриозе (ARID1A, PIK3CA), приводит к высокому риску развития первично-множественных опухолей, при этом их молекулярные характеристики еще малоизученны и не имеют широкого клинического применения [10].

Особенностью нашего случая является дополнительная редкая аномалия развития матки на этапе

органогенеза, что может свидетельствовать и о наличии множественных эктопированных очагов эпителия мюллеровского типа, при метаплазии которого быстрее произойдет развитие соматических мутаций, характерных для смешанных опухолей [11]. Канцерогенез рака толстой кишки, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью, характеризуется потерей функции нескольких генов, что приводит к ошибкам репликации ДНК. При этом возникают нарушения в генах передачи сигнала, таких как *PTEN*, *PIK3CA*. Их мутации также характерны для канцерогенеза, ассоциированного с эндометриозом рака яичников, и увеличивают риски развития синхронных опухолей. Дополнительная связь данных путей канцерогенеза с активацией инсулиноподобного фактора роста $\beta 1$, меняющего свои функции при метаболических нарушениях, приводит

к удвоению рисков развития рака у полных больных. В этой связи уже в ближайшей перспективе глобальное генетическое профилирование должно определять потенциальные риски развития первично-множественного рака [12, 13].

Уникальность данного клинического наблюдения заключается в сочетании первично-множественного синхронного рака слепой кишки, пограничной опухоли яичника, атипической гиперплазии эндометрия с редким врожденным полным удвоением матки у пациентки, страдающей метаболическими нарушениями. В данном случае, с учетом выявления опухолей на этапе раннего рака и предрака, пациентка имеет хороший долгосрочный прогноз, но должна оставаться под постоянным наблюдением онколога, соблюдать рекомендации по здоровому питанию, так как риски рецидива высоки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. [State of oncological care in Russia in 2014. Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI imeni P.A. Hertzena – filial FGBU "NMIRC" Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.)].
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2011 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2011. Moscow: MNIOI imeni P.A. Hertzena Minzdrava Rossii, 2013. (In Russ.)].
3. Capilna M.E., Rusu S.C., Szabo B., Marian C. Three synchronous primary pelvic cancers – a case report. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014;118(1):107–10. PMID: 24741785.
4. Işin Doğan Ekici A., Küşükali T., Coşkun Salman M., Ayhan A. Triple simultaneous primary gynecological malignancies in a 56-year-old patient. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(5):1947–50. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2006.00704.x. PMID: 17009998.
5. Ozan H., Ozerkan K., Aker S., Bülbül M. A case with three primary tumors of the ovary, endometrium and gallbladder. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):551–3. PMID: 19051835.
6. Takatori E., Shoji T., Miura Y. et al. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(2):627–31. DOI: 10.1111/jog.12199.
7. Wong H.F., Low J., Chua H. et al. Ovarian tumors of borderline malignancy: a review of 247 patients from 1991 to 2004. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):342–9. DOI: 10.1111/j.1525–1438.2007.00864.x.
8. Kim K.R., Choi J., Hwang J.E. et al. Endocervical-like (Müllerian) mucinous borderline tumours of the ovary are frequently associated with the KRAS mutation. *Histopathology* 2010; 57(4):587–96. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2010.03673.x.
9. Kim M.K., Song S.Y., Do I.G. et al. Synchronous gynecologic malignancy and preliminary results of Lynch syndrome. *Gynecol Oncol* 2011;22(4):233–8. DOI: 10.3802/jgo.2011.22.4.233.
10. Helder-Woolderink J.M., Blok E.A., Vasen H.F. et al. Ovarian cancer in Lynch syndrome; a systematic review. *Eur J Cancer* 2016;55:65–73. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.005.
11. Kurman R.J., Shih I.M. Seromucinous Tumors of the Ovary. What's in a Name? *Int J Gynecol Pathol* 2016;35(1):78–81. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000266.
12. Win A.K., Lindor N.M., Young J.P. et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1363–72. DOI: 10.1093/jnci/djs351.
13. Yin X., Pavone M.E., Lu Z. et al. Increased activation of the PI3K/AKT pathway compromises decidualization of stromal cells from endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E35–E43. DOI: 10.1210/jc.2011–1527.