

Местно-распространенный рак поперечной ободочной кишки с синдромом Труссо

В.А. Алиев¹, М.Г. Абгарян¹, Д.В. Кузьмичев¹, А.О. Атрошенко², Н.А. Кочура¹,
И.Ш. Татаев¹, А.И. Овчинникова¹, А.В. Полюновский¹

¹Отделение проктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

²Кафедра факультетской хирургии №2 ГОУ ВПО Московского государственного
медико-стоматологического университета (МГМСУ)

Контакты: Андрей Олегович Атрошенко atroshchenko_a@mail.ru

Мигрирующий венозный тромбоз является проявлением редкого паранеопластического синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями. В статье представлено успешное хирургическое лечение пациента молодого возраста с опухолью толстой кишки, ассоциированной с синдромом Труссо. Манифестация синдрома Труссо, проявившаяся у больного в виде ишемии, вынудила urgent surgeons to amputate the lower third of the left leg. Впоследствии диагностирован местно-распространенный рак поперечной ободочной кишки, распространяющийся на магистральные сосуды. В результате удаления опухоли все паранеопластические проявления исчезли. Больному профессионально оказаны хирургическое, анестезиологическое и реанимационное пособия, которые не только улучшили качество жизни, но и дали шанс на ее prolongation.

Ключевые слова: местно-распространенный колоректальный рак, паранеопластический синдром, синдром Труссо, хирургическое лечение

Locally advanced transverse colon cancer with Trousseau's syndrome

V.A. Aliyev¹, M.G. Abgaryan¹, D.V. Kuzmichev¹, A.O. Atroshchenko², N.A. Kochura¹,
I.Sh. Tatayev¹, A.I. Ovchinnikova¹, A.V. Polynovsky¹

¹Department of Proctology, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Faculty Surgery Department Two, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Migratory venous thrombosis is a manifestation of the rare paraneoplastic syndrome in patients with malignant neoplasms. The paper describes successful surgical treatment in a young patient with a colon tumor associated with Trousseau's syndrome. The latter manifesting itself as ischemia forced urgent surgeons to amputate the lower third of the left leg. Locally advanced transverse colon cancer spreading to the great vessels was subsequently diagnosed. All paraneoplastic manifestations disappeared after tumor removal. The patient was professionally given surgical, anesthesiological, and resuscitative aids that not only improved his quality of life, but also gave the chance to prolong it.

Key words: locally advanced colorectal cancer, paraneoplastic syndrome, Trousseau's syndrome, surgical treatment



Рис. 1. Профессор Арманд Труссо

Паранеопластический синдром — клинко-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное не ее локальным или метастатическим ростом, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ. Паранеопластические синдромы распространены у пациентов среднего и пожилого возраста и наиболее часто развиваются при раке легких, молочной железы, яичников, а также при лимфомах. Иногда паранеопластический синдром является манифестацией злокачественной опухоли [1].

Впервые термин «паранеопластический синдром» ввел в 1956 г. Guichard [2]. Синдром Труссо был первым описанным в литературе паранеопластическим синдромом [3].

Впервые данные проявления были описаны в 1865 г. Armand Trousseau (рис. 1), когда он заметил появление у больных с солидными опухолями внезапных мигрирующих тромбозов, а через 2 года выявил этот синдром у себя, заболев раком желудка. Синдром Труссо является следствием хронического диссемина-

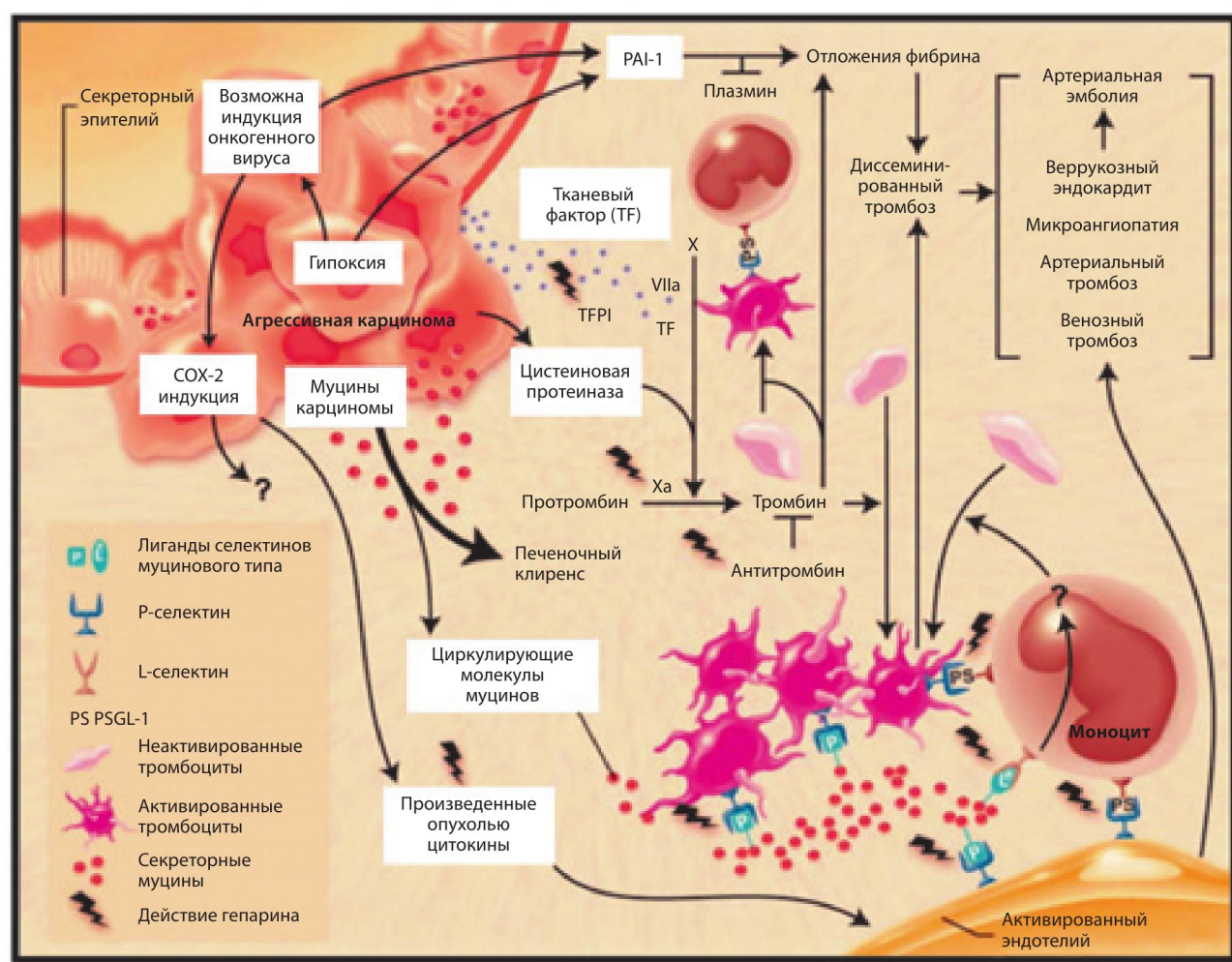


Рис. 2. Механизм активации опухолью синдрома Труссо

рованного внутрисосудистого свертывания (ДВС), приводящего к микроангиопатической гемолитической анемии, бородавчатому эндокардиту и развитию различных тромбозов [4].

Паранеопластические синдромы встречаются редко и включают ряд симптомов, имеющих различные патогенетические механизмы:

1. Развивающиеся под воздействием биологически активных веществ и ферментов, вырабатываемых опухолью.
2. Развивающиеся под воздействием аутоиммунных и иммунных комплексов, формирующихся в организме в ответ на опухоль.
3. Развивающиеся из формирования опухолью эктопических рецепторов и/или конкурентного блокирования нормальных гормонов.
4. Развивающиеся из-за избыточного попадания в кровоток нормальных ферментов и биологически активных веществ в нефизиологических количествах (из-за разрушения базальных мембран, неоангиогенеза и др.)
5. Различные причины, связанные с предрасположенностью пациента к тем или иным заболеваниям

(чаще аутоиммунным), активирующимся под воздействием опухолевого процесса в организме

Синдромы могут быть эндокринные, нервно-мышечные, со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, кожные, гематологические или различные по своей природе. Лихорадка является наиболее распространенным проявлением паранеопластического синдрома, возможно сочетание нескольких симптомов, каждый из которых имитирует доброкачественное заболевание. Паранеопластический синдром может быть первым и наиболее ярким проявлением онкологического заболевания.

Согласно международным данным, паранеопластические синдромы встречаются при 10–20 % случаев злокачественных новообразований. Гематологические проявления при синдроме Труссо встречаются менее чем в 5 % клинических наблюдений. Следующие гематологические расстройства могут быть проявлением паранеопластического синдрома: эритроцитоз или анемия, тромбоцитоз, ДВС-синдром, лейкомоидная реакция. Артериальные тромбозы являются редким проявлением синдрома Труссо и связаны с попадани-

ем в кровоток тромботических эмболов. Чаше такое осложнение развивается на фоне неинфекционного эндокардита [5].

При синдроме Труссо гиперкоагуляция проявляется, как правило, еще до выявления опухоли и обусловлена выделением в кровь биологически активных веществ. На рис. 2 схематически показано, как опухолевая клетка производит муцин, поступающий затем в кровоток. Большая часть муцинов утилизируется печенью, но часть из них остается в кровотоке и взаимодействует с Р- и L-селектинами — транспортными белками на мембране клеток, запуская процесс микротромбообразования сразу по нескольким направлениям. Выделение опухолевыми клетками тканевого фактора (ТФ) в свою очередь активизирует процесс образования фибрина и агрегации тромбоцитов.

Лечение синдрома Труссо имеет свои особенности: из-за множественных нарушений системы коагуляции низкомолекулярные аналоги гепарина (фраксипарин) неэффективны, и предпочтение следует отдавать использованию гепарина [4]. Точный механизм резистентности к фраксипарину не установлен, однако предполагается, что основной механизм развития тромбозов при синдроме Труссо — экспрессия опухолью тканевого фактора. Гепарин, в свою очередь, может потенцировать эффект ингибитора тканевого фактора — ингибитора типа Kunitz [6, 7]. Антикоагулянтную терапию при синдроме Труссо необходимо начинать как можно раньше, до начала комбинированного или хирургического лечения, с целью профилактики тяжелых венозных тромбозов и артериальных тромбоэмболий. Дозу гепарина необходимо подбирать под контролем расширенной коагулограммы, показателя D-димера [8].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 37 лет, обратился в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с диагнозом: *местно-распространенный рак поперечной ободочной кишки T4N1M0*. У больного отмечался выраженный токсико-анемический синдром, который проявлялся в лихорадке до 39 °С и глубокой анемией (гемоглобин 5,5 г/л). При поступлении предъявлял жалобы на боли в эпигастриальной области, выраженную слабость (пациент на каталке), повышение температуры тела, примесь крови и слизи в кале, запоры, выраженные отеки нижних конечностей, распространяющиеся до поясничной области. Болезнь манифестировала за 2 мес до обращения в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. По месту жительства, в неотложной хирургии одной из клиник г. Владимира, больному в связи с острым артериальным тромбозом левой голени по экстренным показаниям была выполнена тромбэктомия. На 5-е сутки после этого возник ретромбоз в бассейне берцовой артерии левой нижней конечности, в связи с чем экстренно была выполнена ампутация левой голени на уровне верхней ее трети. В раннем послеоперационном периоде у больного диагностирован тромбоз глубоких

вен обеих нижних конечностей до уровня подвздошных вен, по поводу чего выполнена имплантация кавафилтра в нижнюю полую вену. В последующем при дообследовании выявлен *местно-распространенный рак поперечной ободочной кишки*. В хирургическом лечении онкозаболевания было отказано, после чего пациент обратился в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

При дообследовании в нашей клинике диагноз *местно-распространенного рака* был подтвержден всеми инструментальными методами исследования (тотальная колоноскопия, ирригоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) с внутривенным усилением органов брюшной, грудной полости и малого таза, фиброэзофагогастродуоденоскопия) и морфологическим заключением наличия *аденокарциномы кишки*. Учитывая анамнез заболевания, у больного заподозрен *паранеопластический синдром*. Несмотря на молодой возраст пациента (37 лет), при дообследовании диагностированы сопутствующие заболевания: «*Артериальный тромбоз берцовых сосудов левой голени, состояние после ампутации левой голени от 06.2011. Тромбоз глубоких вен обеих нижних конечностей. Состояние после имплантации кавафилтра от 07.2011: посттромботическая болезнь нижних конечностей. Хроническая окклюзия наружных подвздошных вен. Вторичная анемия. Гипоальбуминемия. Аксиальная скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы III степени. Эрозивный рефлюкс-эзофагит в стадии ремиссии. Субкомпенсированная кишечная непроходимость*».

Status localis: В эпигастрии пальпировалась плотная, малоподвижная опухоль размерами 15 × 20 см. Отмечалась болезненность при исследовании. Правая и левая нижние конечности отечные, увеличены в размерах, симметричны, теплые на ощупь, бледно-розового цвета. Пульсация на артериях тыла стопы справа (левая голень ампутирована), подколенных и бедренных справа и слева сохранена. Отмечаются гипостатические отеки. По данным ирригоскопии, колоноскопии: в средней трети поперечной ободочной кишки определяется опухоль, циркулярно стенозирующая просвет кишки до 1,0 см (рис. 3).

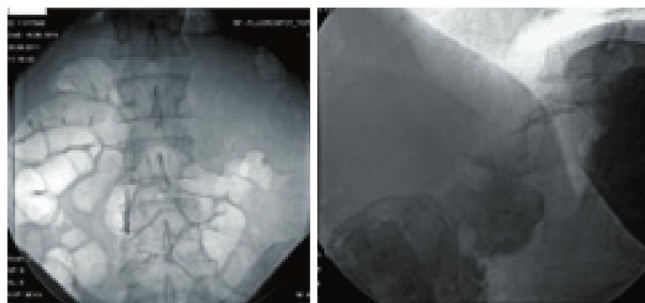


Рис. 3. Ирригограммы

При колоноскопии на уровне дистальной трети поперечной ободочной кишки выявлен нижний полюс цирку-

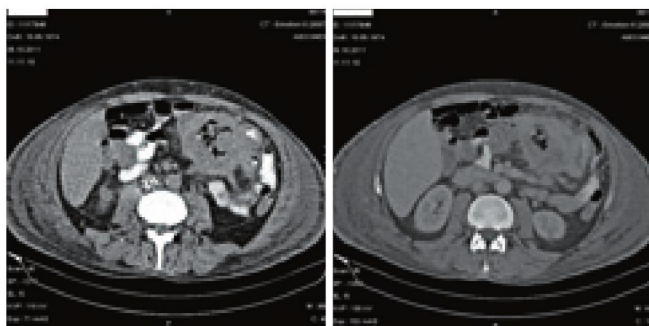


Рис. 4. КТ органов брюшной полости

лярной опухоли, аппарат колоноскопа за опухоль не проходим. Гистологическое заключение № 30147/2011 — в толстой кишке комплексы раковых клеток солидного строения с признаками внутриклеточного слизееобразования. По данным внутривенной урографии: выделительная функция почек не нарушена, мочеточники проходимы на всем протяжении. При фиброгастродуоденоскопии данных за прорастание опухоли поперечной ободочной кишки в желудок и 12-перстную кишку не выявлено. При ультразвуковой доплерографии сосудов выявлен окклюзионный тромбоз наружных вен левой и правой подвздошных вен, тромбоз глубоких бедренных вен обеих ног и глубоких вен правой голени до уровня имплантированного кавафилтра (L_1 – L_2 позвонки). Больному выполнена КТ с контрастным усилением брюшной полости, при которой в проекции поперечной ободочной кишки определяется опухолевый конгломерат $10,5 \times 6,8$ см, обтурирующий просвет кишки. В брыжейке поперечной ободочной кишки определяются увеличенные до 3,0 см в диаметре лимфатические узлы (ЛУ). Опухоль врастает в тонкую кишку и ее корень, при этом магистральные сосуды в опухолевый процесс не вовлечены. Отдаленных метастазов не выявлено (рис. 4).

Маркеры крови: РЭА — 1,01 нг/мл; СА 19,9 — 4,92 ЕД/мл. В общем анализе крови лейкоцитоз до 28 тыс. со сдвигом формулы влево, анемия (6,4 г/л), гипоальбуминемия (общий белок 47 г/л), гиперкоагуляция (PLT — 728×10^9 /л, D-димер — 6 нг/мл, МНО — 1,4).

Больному в течение 10 дней проводилась коррекция анемии путем гемотрансфузии, антибиотикотерапия и антикоагулянтная терапия в лечебных дозировках. После чего больной оперирован, при лапаротомии выполнена ревизия: в печени метастазов не выявлено, забрюшинные ЛУ не увеличены, асцит нет. На уровне средней трети поперечной ободочной кишки определяется опухолевый конгломерат размерами $15,0 \times 18,0$ см, в который вовлечены петля тощей кишки на протяжении 50 см на расстоянии 100 см от связки Трейца и большой сальник. Опухоль прорастает все слои стенки кишки, инфильтрирует корень брыжейки тонкой кишки. После выделения и визуализации верхней брыжеечной артерии и вены у их основания произведена мобилизация правых отделов ободочной кишки, поперечной ободочной кишки до уровня селезеночного изгиба, при этом перевязаны *a. et v. colica dextra*, *a. ileocolica*

и *a. colica media* у основания. Вскрыта сальниковая сумка, при этом желудок оттеснен кверху, визуализированы 12-перстная кишка, поджелудочная железа и начальный отдел тощей кишки (сразу за связкой Трейца). Выполнена расширенная правосторонняя гемиколэктомия, резекция вовлеченной в опухолевый процесс тощей кишки (около 40 см) вместе с увеличенными ЛУ корня брыжейки и резекция большого сальника в едином блоке (рис. 5). Сформированы кишечные соустья между тощей и тонкой кишкой; тонкой кишкой и дистальным отделом поперечной ободочной кишки. Анастомозы выполнены ручным способом по типу «бок в бок» с формированием внутреннего непрерывного шва по Шмидену.

Послеоперационный период протекал гладко. Пассажи контрастного вещества через анастомоз не нарушен. В послеоперационном периоде продолжалась антикоагулянтная терапия в лечебном режиме, проводилась коррекция гипоальбуминемии, дезинтоксикационная и антибиотикотерапия. Биохимические показатели крови, общий анализ, а также расширенная коагулограмма на 14-е сутки в пределах нормы. Осложнения не зарегистрированы, физиологические отправления в норме. Лапаротомная рана зажила первичным натяжением, швы с кожи сняты на 10-е сутки.

При морфологическом исследовании операционного материала опухолевый конгломерат, исходящий из по-

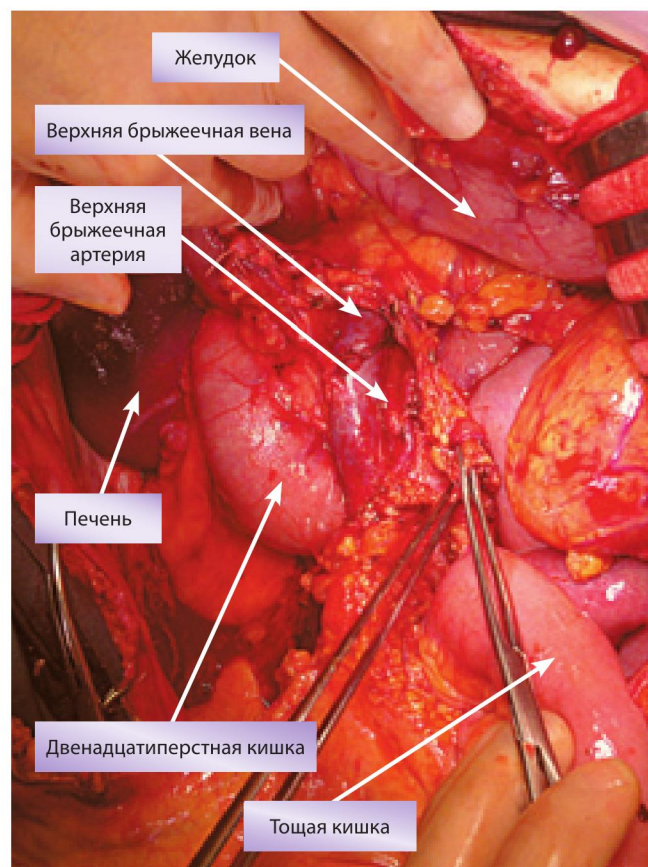


Рис. 5. Вид операционной раны после удаления опухолевого конгломерата

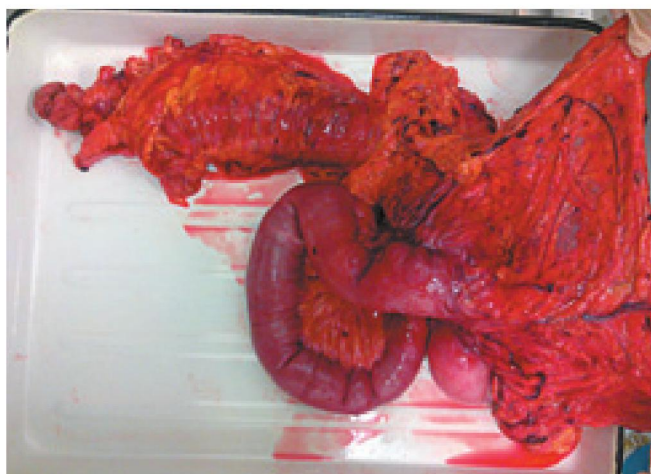


Рис. 6. Макропрепарат (опухолевый конгломерат в едином блоке)

перечной ободочной кишки, размерами 18 × 20 см. Опухоль растет из слизистой оболочки толстой кишки, представлена разрастанием аденокарциномы низкой степени дифференцировки, преимущественно солидного строения, с изъязвлением, прорастает все слои стенки кишки с врастанием в прилежащую жировую клетчатку и стенку тощей кишки, где также имеется изъязвление слизистой оболочки. Признаков сосудистой инвазии

не выявлено. В 1 из 14 обнаруженных ЛУ разрастание низкодифференцированной аденокарциномы. По краям резекции толстой и подвздошной кишок элементов опухолевого роста не выявлено (рис. 6).

После консультации химиотерапевта пациент благополучно на 15-е сутки выписан домой. Учитывая высокий риск развития отдаленных метастазов (местное распространение опухоли (T4), поражение регионарных ЛУ (N1)), больному назначена адъювантная химиотерапия в течение 6 мес. Выбран стандартный режим полихимиотерапии по схеме XELOX и рекомендовано проведение профилактики тромбообразования путем использования непрямых антикоагулянтов.

Заключение

Таким образом, синдром Труссо важен для ранней диагностики опухолевых заболеваний в тех ситуациях, когда внезапно возникшие сосудистые тромбозы не могут быть объективно объяснены другими причинами, особенно в случаях, когда они малочувствительны к лечению варфарином. Хирургический подход к данному онкологическому заболеванию является единственным радикальным методом лечения, который избавляет от проявлений паранеопластического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hobbs C.B., Miller A.L. Review of endocrine syndromes associated with tumours of non-endocrine origin. J Clin Pathol 1966 Mar;19(2):119–27.
2. Cabanne F., Fayolle J., Guichard A. et al. Polyneuritis in cancer patients and neoplastic polyneuritis; three case reports. Lyon Med 1956 Oct 7;88(41):309–29.
3. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clin Med Hotel Dieu de Paris 1865;3:94.
4. Sack G.H., Levin J., Bell W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore) 1977;56:1–37.
5. Batsis J.A., Morgenthaler T.I. Trousseau syndrome and the unknown cancer: use of positron emission tomographic imaging in a patient with a paraneoplastic syndrome. Mayo Clin Proc 2005 Apr;80(4):537–40.
6. Abildgaard U., Lindahl A.K., Sandset P.M. Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood. Haemostasis 1991; 21:254–7.
7. Wun T.C. Lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) is a cofactor for heparin: Synergistic anticoagulant action between LACI and sulfated polysaccharides. Blood 1992;79:430–8.
8. Bell W.R., Starksen N.F., Tong S., Porterfield J.K. Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. Am J Med 1985;79:423–30.