

**ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**

Т.П. Якимова,  
Л.Я. Васильєв

*ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України, Харків*

**Випадок первинно-множинних  
злоякісних пухлин чотирьох  
локалізацій**

**A case of primary multiple malignant tumors  
of four locations**

Первинно-множинні злоякісні пухлини (ПМЗП), або полінеоплазії, — це стани, при яких виникають дві або більше незалежних одна від одної злоякісних пухлин різної гістологічної структури в різних органах або тканинах і які дають свої власні метастази, або пухлини однієї гістологічної структури, що розвиваються в різних органах, первинність яких доведено [1–4].

За останні десятиріччя проблема ПМЗП стає все актуальнішою у зв'язку зі зростанням частоти зустрічальності таких пухлин. За світовою статистикою, частота розвитку ПМЗП складає 9–10% [5, 6]. За даними різних авторів, вона становить 0,04–11,70% [7, 8]. Локалізація і частота розвитку ПМЗП відповідає локалізації та частоті розвитку солітарних пухлин.

На сьогодні остаточно нез'ясовані етіологія та патогенез виникнення ПМЗП. Найвірогіднішими причинами їх розвитку вважають спадковість, імунodefіцит, стан гормональної системи, що впливає на розвиток гормонозалежних пухлин, вік і стать хворих. Завдяки успіхам онкології в лікуванні злоякісних новоутворів і збільшенню тривалості життя після комплексної терапії кількість хворих з ПМЗП зростає, що пов'язують із впливом хемо- та променевої терапії [6, 7, 9, 10]. Найчастіше виникають 2 пухлини (94%), рідше — 3 (5,5%), а 4–7 узагалі зрідка (0,03–0,05%). Описано випадок розвитку у хворого 10 ПМЗП протягом 15 років [4].

Залежно від терміну появи ПМЗП поділяють на синхронні, які розвиваються одночасно, метакронні, які розвиваються послідовно, метакронно-синхронні новоутвори, при яких спочатку утворюється одна пухлина, а через деякий термін — відразу ще дві або кілька пухлин. Розрізняють та-

кож і синхронно-метакронні новоутвори, при яких спочатку розвиваються дві або більше злоякісних пухлин, а потім, через часовий інтервал, виникає ще один злоякісний новоутвір.

У клініці нашого інституту, як і в інших, за останнє десятиріччя спостерігається підвищення частоти ПМЗП, основними сполученнями яких є синхронні раки тіла матки та шийки матки, яєчників, грудної залози і товстого кишечника. Частота розвитку цих новоутворів різко зростає за наявності у хворих однієї з цих пухлин [1, 5, 6], що зумовлено синдромом гормонозалежних полінеоплазій. Розвитку пухлин сприяють порушення геному клітин і гормонально-метаболічні зміни в організмі, хронічна гіперестрогенемія, зміни гіпоталамо-гіпофізарної системи, що сприяє надлишковій секреції пролактину, гормону росту, збільшенню в крові рівня кортизолу [9, 10].

Наводимо одне з наших багатьох спостережень ПМЗП, розвиток яких може бути пов'язаний з попередньою променевою терапією (ПТ). Особливістю цього випадку є та обставина, що у хворі метакронно розвинулися 4 злоякісні пухлини, в діагностиці яких виникли тимчасові труднощі, які з часом подолали, і хвора отримала необхідне комплексне лікування. Разом з тим пролонгація діагностики відстрочила виявлення однієї з пухлин, яка супроводжувалась інтенсивною і тривалою кровотечею, що ослабило здоров'я пацієнтки, яку загалом госпіталізували до клініки 9 разів.

Вперше хвора Д., 60 р. (і. х. № 21849), звернулася в клініку 28.07.1998 р. зі скаргами на кров'янисті виділення зі статевих шляхів і болі внизу живота, слабкість, запаморочення, швидку стомлюваність.

За 16 років до того (у 1982 р.) вона отримала поєднану ПТ з приводу раку кукси шийки матки, а ще раніше перенесла операцію — надпихову ампутацію матки з придатками з приводу симптомної субмукозної фіброміоми матки.

В аналізі крові хворої виявлено анемію (Hb — 100 г/л, еритроцити —  $3,44 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 09) та підвищення ШОЕ (25 мм/год). Лейкограма в нормі. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) і клінічному обстеженні виявлені супутні захворювання: аутоімунний тиреоїдит, хронічний холецистит, кіста правої грудної залози на межі верхніх квадрантів. УЗД виявило також вогнищеве ураження селезінки з підозрою на проростання раку.

При клінічному обстеженні місцевого процесу встановлено густий інфільтрат у малому тазі й пухлиноподібно змінену куксу шийки матки.

Починаючи з 29.07.1998 р. до 26.08.1998 р. проведено курс дистанційної ПТ на осередок пухлини і малого таза на апараті РОКУС-АМ з хемомодифікатором (5-фторурацил): на точку А/В у сумарній осередковій дозі 32/32 Гр; по 4 Гр 2 рази на тиждень через 8 годин після 12-годинного введення по 1 г внутрішньо крапельно 5-фторурацилу. Променева терапія виявилася досить ефективною, що задокументовано значним зменшенням пухлинного інфільтрату в малому тазі, який відійшов від його стінок, тобто настало місцеве поліпшення.

Починаючи з 26.08.1998 р. хворій розпочато внутріпихову ПТ на ділянку післяопераційного рубця. Сумарна променева доза склала 32 Гр в точках А і В. У процесі ПТ, проведеної з 26.08.1998 р. по 16.10.1998 р., у хворої виникли променеві реакції і ускладнення у вигляді гострого променевого циститу. У зв'язку з променевим ускладненням від первинної ПТ у вигляді стенозу сечоводу та правобічного гідронефрозу, загострився пієлонефрит, унаслідок чого були проведені відповідні терапевтичні заходи, і хвору виписано зі значним поліпшенням як у місцевому процесі, так і в загальному статусі.

Вдруг хвора потрапила до клініки 12.12.1998 р. (і перебувала тут до 16.12.1998 р.) для проходження курсу поліхемотерапії. При обстеженні у пацієнтки було виявлено яскраво виражену анемію (гемоглобін — 84 г/л, еритроцити —

$3,2 \times 10^{12}$ /л) і гіперглікемію. Вміст цукру в крові дорівнював 6,9 ммоль/л.

Пацієнтка отримала 3 курси хемотерапії препаратами платини, руброміцину і вінкристину за загальноприйнятими схемами. Після курсу терапії хворій рекомендували з'явитися через місяць для вирішення питання доцільності 4-го курсу хемотерапії.

Втретє хвора Д. прийшла до клініки 05.08.1999 р. з підозрою на продовження процесу і перебувала тут до 10.10.1999 р. При проведенні аналізу крові виявлено поглиблення анемії, рівень гемоглобіну — 40 г/л, а кількість еритроцитів склала всього  $1,8 \times 10^{12}$ /л. При дослідженні кісткового мозку встановлено панцитопенію. У зв'язку зі значним пригніченням кровотворення хвора отримала як замісну, так і терапію, що стимулювала кровотворення, з переливанням цільної крові, еритроцитарної маси і медикаментозним лікуванням.

При виконанні УЗД і комп'ютерної томографії органів черевної порожнини 05.08.1999 р. було виявлено пухлину малого таза розміром  $75 \times 49 \times 60$  мм гетерогенної структури, але повторна комп'ютерна томографія органів черевної порожнини 23.09.1999 р. патологічних утворів у черевній порожнині не виявила.

Додаткове рентгенологічне дослідження товстого кишечника з ретроградним введенням барієвої суспензії показало лише наявність хронічного коліту і постпроменевого сигморектиту. Слід зауважити, що жінка скаржилася на наявність крові у випорожненнях, що клініцисти розцінили як прояв променевого ускладнення в кишечнику.

Вчетверте хвору госпіталізовано в клініку 20.10.1999 р. з діагнозом: карцинома кукси шийки матки. ТХNXM0. Стан після поєднаної променевої терапії (ППТ) (липень–вересень 1998 р.), 3 курсів хемотерапії (жовтень–грудень 1998 р.): стабілізація процесу; поліцитопенія кісткового мозку нез'ясованого генезу. Променевий прокто-сигмоїдит. Даних щодо рецидивів і метастазів не виявлено.

У зв'язку з діагностованою при ендоскопії кровотечею з лівих відділів товстої кишки пацієнтка отримала гемотрансфузійну і гемостатичну терапію у вигляді 4 гемотрансфузій по 250 мл крові, мікроклізмами з обліпиховою олією, мікро-

клізми з желе солкосерилу, а також фесталу, етамзилату натрію, мікроклізми з комплексним препаратом, що складається з димексиду, діоксидину і  $\xi$ -амінокапронової кислоти.

Після проведеного комплексного лікування загальний стан хворої значно поліпшився, зменшилися кров'янисті виділення з кишечника. При контрольному ендоскопічному дослідженні були зафіксовані не різко виражені явища проктосигмоїдиту, однак кровотеча повністю не припинилася.

Аналіз крові при виписці виявив значне зниження гемоглобіну — 61,0 г/л і деяке підвищення вмісту тромбоцитів —  $430,0 \times 10^9$ /л, що можна пояснити кровотечею з кишечника.

Уп'яте хвору госпіталізовано 24.01.2000 р. зі скаргами на кров'янисті виділення з прямої кишки. В клініці пацієнтка отримала 5 гемотрансфузій сумарно 1500 мл еритроцитарної маси, після чого стан здоров'я помітно поліпшився. При дослідженні аналізу крові було констатовано підвищення рівня гемоглобіну до 106 г/л з наявністю еритроцитів  $3,4 \times 10^{12}$ /л. Нормальними були ШОЕ і лейкограма.

Вшосте хвора опинилася в клініці знову зі скаргами на кишкову кровотечу з діагнозом пізній променевиї геморагічний ректит III ст., кровотеча з прямої кишки. Хронічна постгеморагічна анемія. Пізній променевиї цистит. Рак кукси шийки матки T4NXM0. Стан після комбінованого лікування в 1982–1998–1999 рр. Цього разу в процесі обстеження і лікування в клініці виявлено рак поперечно-ободової кишки, з приводу чого 05.04.2000 р. було проведено операцію — резекцію відрізка кишки з пухлиною. При гістологічному дослідженні встановлено наявність низькодиференційованої аденокарциноми, яка проросла всі шари стінки кишечника і прилеглу жирову тканину з множинними метастазами в брижу. При ревізії органів малого таза виявлено щільний конгломерат із залученням прямої кишки і ректосигмоїдальної клітковини. Після загальнозміцнювальної, кардіальної, променевої і хемотерапії, а також гемотрансфузій, хвору виписано з клініки в стані клінічного одужання 07.07.2000 р.

В сьомий раз пацієнтка потрапила в клініку 04.08.2000 р. зі скаргами на діарею і згустки крові в масах випорожнення.

При госпіталізації було поставлено клінічний діагноз: пізній променевиї ректит; пізній променевиї цистит; кровотеча з товстої кишки, хронічна постгеморагічна анемія; рак поперечно-ободової кишки — стан після операції, променевої і хемотерапії (2000 р.).

Хвору було ретельно обстежено, в результаті чого виявлено продовження процесу у вигляді канцероматозу очеревини, асцити, а в правій грудній залозі підтверджено кістозну мастопатію, виявлену у 1998 р. при зверненні до клініки ІМР.

У клініці хвора отримала гемотрансфузії, кардіальну, загальнозміцнювальну і хемотерапію. Її виписано в стані поліпшення з діагнозом: рак поперечно-ободової кишки pT4NXM1; рецидив захворювання після комплексного лікування, хірургічного видалення пухлини, променевої і хемотерапії.

На восьмий раз хвора потрапила до клініки 08.07.2002 р. через 2 роки після виявлення і лікування раку поперечно-ободової кишки, з численними метастазами в навколокишкову жирову тканину, шкіру черевної стінки. Виявлено також рецидив пухлини в колостомі, підтверджений при гістологічному дослідженні. У клініці хвору обстежено і проліковано трьома курсами хемотерапії з використанням 5-фторурацилу, лейковорину, дексаметазону.

У процесі диспансеризації 19.11.2002 р. у неї виявлено пухлину шкіри обличчя, локалізовану біля кутка рота і на щоці, яку видалено хірургічним шляхом. При клінічному і гістологічному дослідженні діагностовано солідну базаліому.

Але й на цьому етапі лікування пацієнтка Д. не одужала.

При дев'ятому надходженні у неї було виявлено рак грудної залози T3N0M0, з приводу чого хвора отримала комплексне лікування — радикальну мастектомію, променевиї і хемотерапію за стандартними схемами.

Таким чином, четверту злоякісну пухлину у хворої було виявлено через 20 років після появи первинної солітарної пухлини кукси шийки матки і через 4 роки після першого звернення в клініку.

Виявлена комбінація раку шийки матки, поперечно-ободової кишки, базаліоми шкіри обличчя і грудної залози в літературі представлена до-

сильно широко і вважається найтипівішою комбінацією [2, 12], але частота виникнення 4 пухлин є досить незначною і складає всього 0,03–0,05% випадків ПМЗП.

Отже, якщо проаналізувати викладене, можна зробити кілька підтверджених фактами висновків щодо рецидивів раку в різних локалізаціях.

Метахронний рак поперечно-ободової кишки розвинувся у хворої на рак шийки матки через 18 років після 2 курсів променевої і хемотерапії першої пухлини.

Через 20 років після виявлення первинної солітарної злоякісної пухлини шийки матки розвинулася третя злоякісна пухлина — базальноклітинний рак шкіри обличчя.

Четверту злоякісну пухлину в пацієнтки було встановлено також через 20 років після виявлення первинної солітарної злоякісної пухлини шийки матки. Скоріш за все пухлина поперечно-ободової кишки і рак грудної залози виникли раніше і синхронно, але діагностовані були пізніше.

Факт запізнілої діагностики раку товстого кишечника і грудної залози найімовірніше є результатом недостатньої онкологічної настороженості щодо можливого розвитку первинно-множинних пухлин.

Другі пухлини після першої в даному випадку могли бути індуковані попереднім хемопротерапевтичним лікуванням, а зниження захисних сил організму з вираженим порушенням гомеостазу, можливо, сприяло цьому.

Дослідження ПМЗП з погляду як теоретичної, так і клінічної онкології у наш час є актуальним, тому що дозволяє виявити групу пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку повторних злоякісних пухлин. Правильно та своєчасно поставлений діагноз дає можливість провести адекватне лікування, що продовжує життя хворих і поліпшує його якість.

Визначення причин виникнення ПМЗП потребує подальших багатопланових досліджень.

## Література

1. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. *Полинеоплазии органов репродуктивной системы.* – СПб, 2009. – 240 с.
2. Важенин А.В., Бехтерев Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. *Очерки первичной множественности злокачественных опухолей.* – Челябинск: Иероглиф, 2000. – 213 с.
3. *Ошибки в клинической онкологии: Рук-во для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга* – М., 2001. – 240 с.

4. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Усков А.Г., Легенц Я.В. // *Вопр. онкол.* – 1981. – Т. 27, № 6. – С. 74–75.
5. Бохман Я.В. *Первично-множественные злокачественные опухоли* // *Рук-во по онкогинекологии.* – М., 2002. – С. 47–59.
6. Семиглазов В.Ф. // *Мед.акад.журн.* – 2006. – Т. 6, № 1. – С. 95–101.
7. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли: Рук-во для врачей.* – М.: Мед., 2000. – 160 с.
8. Ikeda Y., Saku M., Kawana H. et al. // *Oncol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 113–117.
9. Щепотин И.Б., Зотов О.С., Энгел О.Т. // *Онкол.* – 2009. – № 4. – С. 20–21.
10. Nabholz I. M., Reese D., Lindsay M. A., Riva A. // *Int. y. clin. oncol.* – 2002. – Vol. 7. – P. 254–264.
11. Жукова М.В., Пономарьев И. М., Якимова Т. П., Сухина О.М., Тарасова О.М. / *УРЖ.* – 2007. – Т. XVI, вип. 3. – С. 360–364.

Надходження до редакції 17.12.2010.

Прийнято 21.12.2010.

Адреса для листування:  
Якимова Тамара Петрівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна