

М.В. Жукова,
І.М. Пономарьов,
Т.П. Якімова,
О.М. Сухіна,
О.М. Тарасова

Синхронний первинно-множинний рак яєчників і грудної залози

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

Simultaneous primary multiple cancer
of ovaries and breast

Первинно-множинні злоякісні пухлини, чи полінеоплазії характеризуються наявністю двох або більше пухлин, які незалежно розвивалися, розташовані в різних органах, мають різну гістологічну структуру і свої власні метастази [1–3].

Залежно від черговості розвитку розрізняють синхронні, метахронні, метахронно-синхронні і синхронно-метахронні пухлини.

Синхронні пухлини з'являються і діагностуються одночасно. Метахронними вважають пухлини, що виникли з інтервалом 1 рік, а для *Ca in situ* — 6 місяців. При синхронно-метахронному варіанті розвиваються два або більше новоутворів, а через певний період (від 1 до 16 років) з'являються інші пухлини. При метахронно-синхронному — спочатку виникає одна пухлина, а потім — два чи більше новоутворів. Крім цієї, існують інші класифікації полінеоплазій, втім дана проблема онкології досі вивчена недостатньо [1, 3, 4].

Частота розвитку первинно-множинних пухлин, за даними одних авторів, варіює від 0,3 до 5,4 %, інших — навіть до 12,0–21,0 % [5–9].

Кількість пухлин при полінеоплазіях у більшості випадків дорівнює двом (75–96 %). Три пухлини реєструються в 8–15 %, чотири — в 0,3–5,0 %, а п'ять і більше — в 2–3 % випадків. Описано навіть більше 5 пухлин у одного хворого [1, 4, 5].

Розповсюдженими полінеоплазіями є пухлини шлунково-кишкового тракту в поєднанні з новоутворами будь-яких інших локалізацій.

За даними різних дослідників, останніми роками разом зі збільшенням у 4,5–5,0 разів

захворюваності на рак грудної залози, ендометрія, яєчників зростає і кількість первинно-множинних пухлин цих локалізацій [4, 6, 7].

У жінок неоплазії розвиваються в 4 рази частіше, ніж у чоловіків, і в більш ранньому віці. Сорок, п'ятдесят і початок шістдесятих років життя — найчастіше реєстровані вікові групи щодо розвитку первинно-множинних пухлин [1, 8, 9].

Рак яєчників — це онкологічне захворювання у жінок, яке досить часто зустрічається, і діагностується, головним чином, при поширених формах (III і IV стадія процесу).

Рак грудної залози посідає перше місце серед злоякісних новоутворів [6, 10] і часто поєднується з пухлинами шкіри і жіночих статевих органів [1, 2, 6, 7].

В етіопатогенезі первинно-множинного раку грудних залоз, жіночих статевих органів, і особливо яєчників, основну роль відіграють порушення гормональної регуляції в системі гіпофіз—надниркові залози—яєчники, генетичні чинники, променева і хемотерапія. У літературі є відомості про те, що при синхронному раці грудей у 73 % випадків має місце залучення до патологічного процесу обох залоз, у 18 % хворих друга пухлина локалізується в геніталіях, у 5 % — в шлунку, у 4 % — у шкірі та інших органах [1, 6]. Клінічна картина первинно-множинних пухлин має перебіг аналогічний солітарним пухлинам [5, 7], але в деяких випадках синхронного раку симптоми однієї пухлини можуть домінувати і нівелювати клінічну картину іншої, що утруднює діагностику. Особливо складним для діагностики

вважають рак яєчників (РЯ), який не має чіткої клінічної картини і симптоматики.

Оскільки питання діагностики, клінічного перебігу і лікування первинно-множинних пухлин вивчені недостатньо, доцільно навести такий випадок із нашої практики.

Хвора Д., 48 р., у вересні 2003 р. була госпіталізована до клініки ІМР ім. С.П. Григор'єва АМН України через 7 місяців після появи перших ознак захворювання: збільшення об'єму живота, тяжкості у животі, втрати маси до 15 кг, загальної різкої слабкості, появи пухлини в правій грудній залозі, вторинного лімфостазу нижніх кінцівок, задишки.

До цього за місцем проживання у зв'язку з наявністю асцити і плевриту хворій проведено 3 парацентези (червень—вересень 2003 р.) та плевральну пункцію. Даних цитологічного дослідження асцитичної рідини і ексудату при плевральній пункції не представлено.

Під час госпіталізації до клініки інституту стан пацієнтки був украй тяжким. Виражений асцит, інтоксикація, кахексія. Живіт напружений через наявність вільної рідини. Двобічний вторинний лімфостаз нижніх кінцівок.

При гінекологічному огляді в проекції правих придатків пальпувався тужавий, горбистий пухлиноподібний новоутвір розмірами 18 × 13 см. Матка і ліві придатки чітко не контурували. У ректовагінальній перегородці визначався плоский інфільтрат. Огляд був утруднений через велику кількість асцитичної рідини.

У правій грудній залозі у верхньозовнішньому квадранті у хворої пальпувався рухомий пухлиноподібний новоутвір розмірами 3,0 × 1,5 см. Периферичні лімфовузли не визначалися.

При сонографічному обстеженні було виявлено: кістозно-солідний новоутвір у зоні малого таза і в нижньому відділі черевної порожнини справа розмірами 20 × 11 × 7 см. Матка звичайної форми і розмірів. Печінка однорідної ехоструктури. Селезінка, жовчний міхур, нирки не змінені. У черевній порожнині близько 9 л вільної рідини. У правій грудній залозі, у верхньозовнішньому квадранті, пухлиноподібний новоутвір розмірами 31 × 14 мм. Периферичні лімфовузли не визначалися.

Висновок: пухлина правої половини малого таза, найімовірніше, розвинулася з яєч-

ників. Фібroadенома (?) правої грудної залози.

При рентгенологічному дослідженні грудних залоз визначалася дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з обох боків без збільшення пахвових лімфатичних вузлів (рис. 1); при рентгеноскопії органів грудної клітки: легені і серце без видимих змін, визначався правобічний плеврит; показник рівня онкомаркера СА-125 складав 820 мМОд/л; при цитологічному дослідженні пунктату пухлини правої грудної залози було виявлено залозистий рак з помірним і низьким ступенем диференціювання клітинних елементів, імовірно, метастаз РЯ; при цитологічному дослідженні асцитичної рідини визначався метастаз помірнодиференційованого залозистого раку.

На підставі викладених вище даних обстеження було встановлено діагноз: РЯ ІV стадії з метастазом у праву грудну залозу, метастатичним асцитом, плевритом, вторинним лімфостазом нижніх кінцівок (Т3сNхM1). Ракова інтоксикація. Стан після 4 парацентезів і плевральної пункції.

Згідно з рішенням онкологічного консилиуму інституту хворій було проведено 3 цикли поліхемотерапії (ПХТ) за схемою САР.

Отримано виражений клінічний ефект: поліпшився загальний стан хворої, зменшився лімфостаз нижніх кінцівок, збільшилася рухомість пухлини геніталій, асцит повторно не починався. Завдяки цьому 05.12.2003 р. хворій було проведено операцію: лапаротомія; надпихова ампутація матки з придатками; екстирпація великого сальника; секторальна резекція правої грудної залози з видаленням метастазу.

При гістологічному дослідженні було виявлено синхронний аденокістозний рак грудної залози (рис. 2) і серозно-папілярну цистаденокарциному яєчників з метастазами у великий сальник (рис. 3, 4).

Слід зазначити, що виявлений рак у грудній залозі є рідкісною формою захворювання, яка вперше була представлена в «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВООЗ, Женева, 1981), виданий російською мовою в 1984 р. Цю пухлину окремо виділили у зв'язку з особливою формою будови, що відрізняється від інших інфільтративних про-

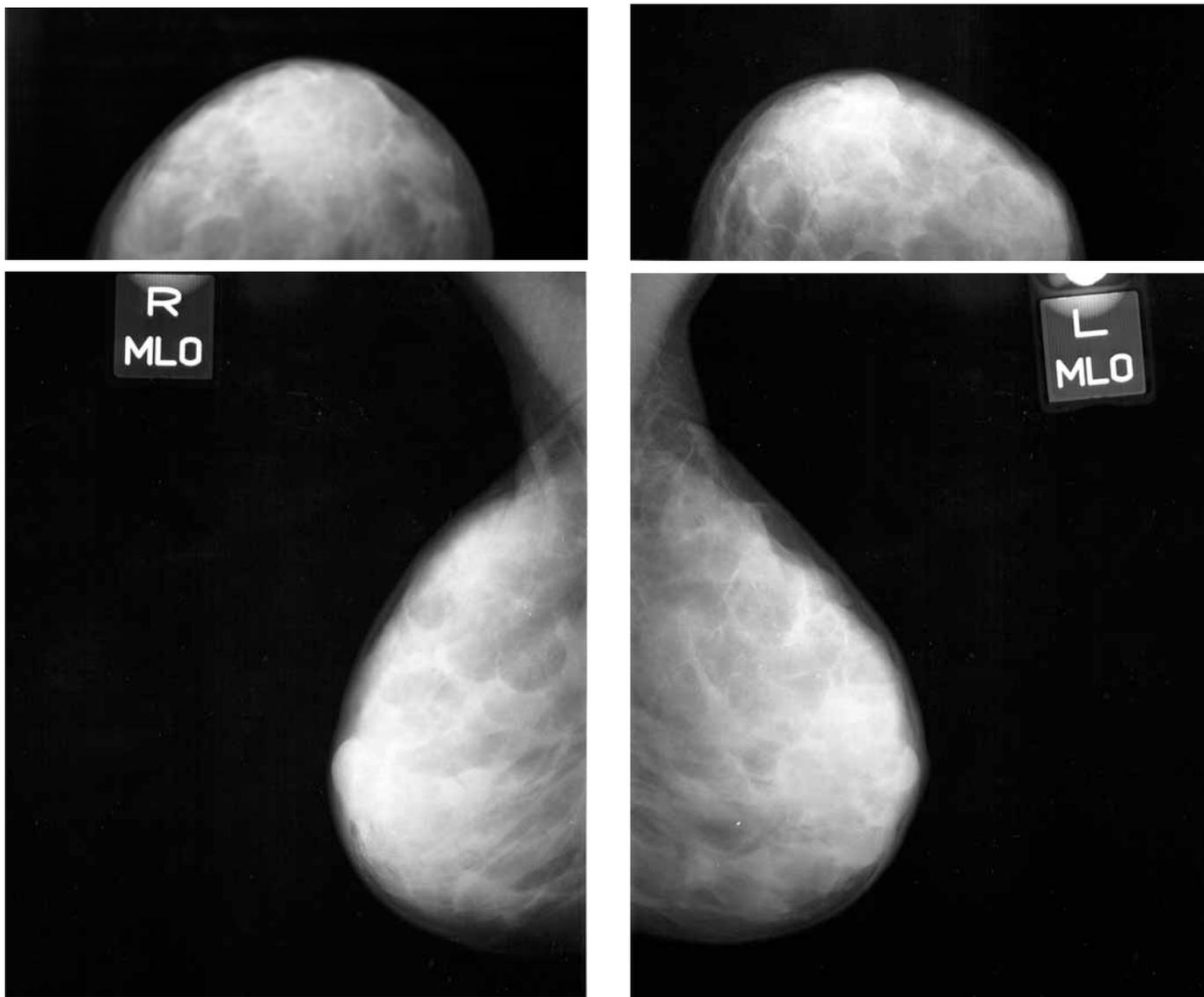


Рис. 1. Рентгенограми обох грудних залоз у прямій і бічній проекціях. Визначаються ознаки дифузної фіброзно-кістозної мастопатії. Пахвові лімфовузли не збільшені

Fig. 1. Radiography of both breasts in direct and lateral projections. The signs of diffuse fibrous cystic mastopathy are seen. Axillary lymph nodes are not enlarged

струмових форм раку і має сприятливіший перебіг. Пухлина представлена множинними розширеними тубулярними структурами, заповненими секретом (рис. 2).

Залежно від ступеня диференціювання новоутвір може мати тубулярну будову з розширеними протоками, які містять оксифільний, частково пінявий секрет. У тубулах клітинні елементи відрізняються відносно мноморфністю, але можуть зустрічатися і два види клітин. Цитоплазма клітин пухлини мізерна, ядра дрібні, частково мноморфні, частково поліморфні, деякі з секреторними гранулами серозного типу. Виділяють також мноморфний криброзний з двох типів клітин і солідний, най-

менш диференційований варіант. Іноді визначається гідропічна дистрофія пухлинних клітин, і солідні тяжі набувають вигляду криброзних структур.

Незважаючи на чітко сформульовану експертами ВООЗ «Гістологіческую классификацию опухолей молочной железы», слід відзначити широке різноманіття не тільки гістологічних форм (понад 17), але і часте поєднання їх в одній пухлині. Верифікація такого раку здійснюється за найбільш об'ємною частиною пухлинної гістологічної структури або класифікується як пухлина поєднаної будови. У нашому випадку аденокістозний рак поєднувався з ділянками апокринового раку.

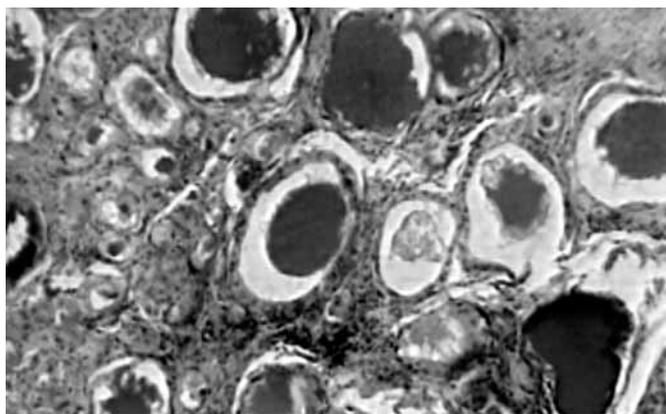


Рис. 2. Аденокістозний рак грудної залози представлений тубулярними і криб्रोозними структурами, просвіти яких заповнені секретом. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 56$

Fig. 2. Adenocystic cancer of the breast presented by tubular and cribriform structures with the lumen filled with secretion. Hematoxylin-eosin, $\times 56$

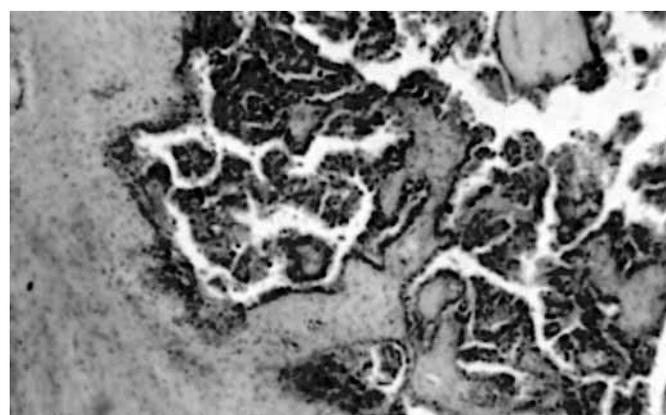


Рис. 3. Серозна папілярна цистаденокарцинома яєчників. Пухлина представлена сосочковими структурами, вкритими багаторядним проліферуючим атипівним епітелієм. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 56$

Fig. 3. Serous papillary cystadenocarcinoma of the ovaries. The tumor is presented by papillary structures covered by multi-layered proliferating atypical epithelium. Hematoxylin-eosin, $\times 56$

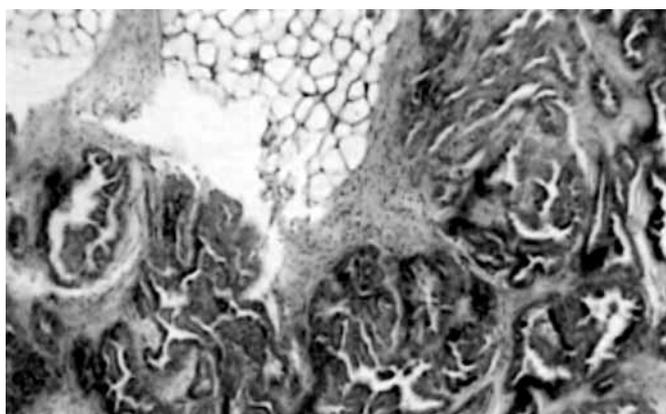


Рис. 4. Метастази серозної папілярної цистаденокарциноми в сальник. Пухлина складається з папілярних і солідних тяжів з багаторядним розташуванням частково багатоядерних пухлинних клітин. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 56$

Fig. 4. Metastases of serous papillary cystadenoma to the omentum. The tumor consists of papillary and solid bands with multilayered location of partially multinuclear tumor cells. Hematoxylin-eosin, $\times 56$

Такий поліморфізм і поліклоновість мають пухлини різних локалізацій, у зв'язку з чим будова метастазів не завжди збігається зі структурою первинної пухлини, що утруднює верифікацію діагнозу при метастатичному варіанті неоплазії без виявленого первинного вогнища [4].

Апокриновий рак також є особливим видом прострумового раку і представлений залозисто-подібними і тубулярними структурами з великих поліморфних оксифільних клітин, часто із зернистою цитоплазмою.

Грудна залоза має, як правило, мерокриновий тип секреції, але при дисгормональних процесах з'являється апокриновий тип секреції не тільки при раці, але і при кістозній мастопатії і за наявності кіст грудної залози.

Серозна папілярна цистаденокарцинома яєчників на розрізі була представлена клітиною з жовтуватим серозним прозорим вмістом з пухкими і компактними розрощеннями на внутрішній поверхні кісти, що вдаються до її просвіту. Місцями кіста була представлена солідними щільними ділянками тканин, що зумовлюють її багатокамерність.

Мікроскопічно пухлина мала вельми поліморфну будову. Домінували сосочкові структури, вкриті пухлинним епітелієм багаторядності, спостерігалось злиття сосочків і залозистих структур, унаслідок чого утворювалися трабекулярні і солідні поля клітин (рис. 3).

Метастази в сальник мали менш виражений ступінь диференціювання, пухлина складалася з більшого об'єму клітинної паренхіми і вузьких прошарків сполучної тканини. Пухлинні розростання утворювали клітинні солідні поля (рис. 4).

З урахуванням усього викладеного вище і отриманих даних гістологічного дослідження було встановлено остаточний клінічний діагноз: первинно-множинний синхронний РЯ ІV стадії (T3cNxM1), асцит, плеврит. Рак правої грудної залози ІІ стадії (T2NxM0). Стан після 3 циклів ПХТ, хірургічного лікування. Клінічна група 4.

Враховуючи, що найбільш агресивним і загрозливим для життя хворої був РЯ ІV стадії, було вирішено продовжити цикли поліхемотерапії і гормонотерапії.

Проведено 16 циклів ПХТ, з них 11 — за схемою CAP і 5 — у монорежимі циклофосфаном і алкераном. Після лікування у хворій спостерігалася стійка ремісія протягом 21 місяця, по закінченні якої було виявлено рецидив РЯ у вигляді доведених цитологічно інфільтрату ректовагінальної перегородки, асцити, збільшення аксиллярного лімфовузла зліва, плевриту.

Стан хворої, незважаючи на прогресування раку яєчників, протягом ще 9 місяців залишався відносно стабільним на фоні продовження ПХТ і гормонотерапії тамоксифеном. Після цього відзначено помітне погіршення стану внаслідок прогресуючої інтоксикації. Загальна виживаність склала 30 місяців.

Особливістю представленого випадку є наявність синхронного аденокістозного раку грудної залози з серозно-папілярним помірно-диференційованим поширеним РЯ. Хибнопозитивний результат мамографії й поширений РЯ сприяли помилці в діагностиці генезу пухлини груді. На підставі клініко-цитологічних даних цю пухлину було розцінено як метастаз РЯ.

Інтенсивна багатоетапна хемотерапія за стандартними схемами CAP дала позитивний ефект. Хвора була жива протягом 30 місяців, а перший рецидив було виявлено через 21 місяць від початку спеціального лікування.

Наведена клініко-морфологічна картина синхронного первинно-множинного раку грудної залози та яєчників і результат захворювання свідчать про складність як діагностики, так і лікування таких поєднань. Це вимагає вивчення проблеми полінеоплазій і пошуків оптимізації їх лікування, особливо за наявності таких складних для ранньої діагностики локалізацій, як РЯ.

Література

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. *Очерки первичной множественности злокачественных опухолей.* — Челябинск: Иероглиф, 2000. — 213 с.
2. Чиссов В.И., Трахтернберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли: Рук-во для врачей.* — М., 2001. — 405 с.
3. Billroth I. *Die allgemeine chirurgische Pathologie und Anatomie.* — Berlin, 1989. — 306 p.
4. Друкан Э.Я. // *Вопр. онкол.* — 1983. — №1. — С. 63–68.
5. Бохман Я.В. *Руководство по онкологии.* — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
6. Одинцов С.В., Крючкова О.В., Виноградова Н.Н. // *Рос. онкол. журн.* — 2004. — №1. — С. 33–37.
7. Семиглазов В.Ф., Максимов С.Я., Булгатова Е.А. и др. // *Вопр. онкол.* — 2003. — №2. — С. 198–203.

8. Kato H., Jizuka T., Watanabe. et al. // *Jap. J. Cancer Clin.* — 1981. — №2. — P. 315–320.
9. Kulatunga A., Martikamen J., Ruika J. // *Pathol. Res. and Pract.* — 1982. — №1. — P. 32–35.
10. Suemasu K., Harris C.C. // *Cancer Res.* — 1983. — № 11. — P. 5629–5630.

Надходження до редакції 09.02.2007.

Прийнято 15.02.2007.

Адреса для листування:
Жукова Маргарита Василівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна