

# Случай полинеоплазии у больной на хроническом гемодиализе: диагностика и лечение

**О.В. Захарова, О.В. Лазаревич**

**Отделение гемодиализа Республиканской больницы МЗ РК, г. Петрозаводск**

## A case of polyneoplasm in a patient on chronic hemodialysis: diagnostics and treatment

**O.V. Zaharova, O.V. Lazarevich**

*Ключевые слова: полинеоплазия, синдром канкрофилии, рак молочной железы, адъювантная полихимиотерапия, гемодиализ.*

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), или полинеоплазия, – одновременное или поочередное образование очагов злокачественного роста. Они развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов организма человека [7].

ПМЗО относятся к одной из наименее изученных проблем в современной онкологии. У 5–10% больных, которые выжили после лечения первого рака, развивается злокачественный процесс в другом месте [4, 8]. Законы развития второй опухоли до конца не изучены. Предполагается, что синдром канкрофилии, который включает гормоно-метаболические сдвиги и снижение активности иммунитета, способствует образованию первой опухоли и приводит к развитию второй и последующих опухолей, когда причины опухолевой трансформации клеток и иммунодепрессии не устранены [7].

Полинеоплазии пищеварительной системы занимают в структуре ПМЗО одно из первых мест [5, 7–9]. Частота выявления первично-множественного рака желудка постоянно увеличивается, составляет до 10,4% всех случаев. Это объясняется увеличением числа больных, которым выполнены радикальные операции. У 8,9% женщин рак желудка выявляется одновременно с раком молочной железы. При этом только у  $1/4$  всех больных рак желудка является первой опухолью. Сведения о периоде времени до выявления второй опухоли противоречивы. Пики выявления второй опухоли приходятся на первые 3 года (24%). При этом, вероятнее всего, имеет место синхронный, но вовремя не диагностированный первично-множественный рак [5, 7].

Среди больных, получающих лечение гемодиализом (ГД) по поводу хронической почечной недостаточности (ХПН), частота онкопатологии в 7 раз выше, чем в общей популяции. Образованию злокачественных опухолей у диализных больных способствуют уремический

иммунодефицит, а также гормональные нарушения при ХПН, такие, как гиперпаратиреоз, гиперэстрогемия, гипогонадизм [2, 10, 13].

Мы представляем историю заболевания **пациентки Р.**, 54 лет, получающей лечение хроническим бикарбонатным ГД в течение 4 лет (с 22.03.2000 г.) по поводу терминальной ХПН вследствие кистозной болезни печени и почек, вторичного хронического пиелонефрита. Диализная программа 4 часа 3 раза в неделю обеспечивала состояние субуремии, КТ/V 1,2. Артериальная гипертензия контролировалась ультрафильтрацией. Анемия была умеренной, без эритропоэтина (ЕРО) средний уровень гемоглобина 96 г/л, проводились редкие гемотрансфузии. С января 2002 г. назначен ЕРО 4000 ЕД/нед. Ферритин 139,1 нг/мл. Иммунодефицита не было. Уровень паратиреоидного гормона 84,9 пг/мл. Менопауза 5 лет.

В феврале 2001 г. впервые при плановом ФГДС-контроле диагностировано подслизистое образование антрального отдела желудка, рефлюкс-эзофагит. Сделана биопсия, обнаружившая фрагменты гиперпластического полипа. В дальнейшем частые эпизоды кардиоэзофагита, эрозивного эзофагита, требовавшие курсов  $H_2$ -гистаминоблокаторов, омепразола, с быстрым положительным эффектом. ФГДС проводились ежеквартально, при очередном исследовании 31.01.02 г. впервые диагностирована язва тела желудка по большой кривизне 1,5×1,5 и 1,0×1,0 см под светлым фибрином, отечным основанием. При биопсии – анапластический рак с большой примесью персеивидных клеток. 18.02.2002 г. проведена операция субтотальной резекции желудка по Бильрот-I.

В марте 2003 г., спустя 13 месяцев после резекции желудка, при осмотре выявлено образование правой молочной железы. По данным УЗИ в правой молочной железе в нижне-наружном квадранте определялось образование с вертикальным ростом 18×12 мм без увеличения аксиллярных лимфоузлов. Дважды попытки пункционной биопсии были неинформативными. 10.04.03 г. после диагностической секторальной резекции с цитобиопсией без иммуногистохимического анализа выполнена мастэктомия

по Маддену. Послеоперационный диагноз: протоковый рак правой молочной железы III T1 N2 M0. В послеоперационном периоде у больной отмечалась упорная лимфорея в области послеоперационной раны, в связи с чем проводилась склеротерапия йодсодержащими препаратами. Характерным для больной являлась белково-энергетическая недостаточность вследствие операции на желудке, дефицита питания. Уровень альбумина 34,27–32,6 г/л. Плохое заживление раны привело к задержке начала лучевой терапии и полихимиотерапии (ПХТ). Первый курс лучевой терапии проведен в июне 2003 г. с последующей адъювантной терапией с антрациклин-содержащей комбинацией. Проведено 3 курса ПХТ по схеме FАС: циклофосфаном в дозе 400 мг в/м (240 мг/м<sup>2</sup>), доксорубицином – 80 мг в/в струйно (50 мг/м<sup>2</sup>) и 5-фторурацилом – 750 мг в/в струйно (450 мг/м<sup>2</sup>). Доза циклофосфана с учетом ХПН была редуцирована на 50%, доксорубицин и 5-фторурацил применялись в полной дозе. Введение противоопухолевых препаратов проводилось сразу после сеанса ГД. Следующий сеанс ГД проводился спустя 48 часов. Интервалы между циклами составляли 21–30 дней. В июне 2003 г. после лучевой терапии в связи с подозрением на развитие лучевого плевксита больная консультирована нейрохирургом. Рентгенологическое исследование плечевого сустава не выявило дегенеративно-дистрофических изменений. При сцинтиграфии с технецием <sup>99m</sup>Технефор 13.06.03 г. отмечено прогрессирование процесса с появлением метастазов в правом плечевом суставе, а при УЗИ-контроле – в аксиллярных лимфоузлах справа. В связи с неэффективностью 3 циклов ПХТ с антрациклинами проведен переход на вторую линию ПХТ с цисплатиной – схема САР (цисплатина в 100% дозе (100 мг в/в капельно) 60 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 80 мг в/в струйно, циклофосфан 400 мг в/м). Инфузии противоопухолевых препаратов проводились на фоне редуцированного объема гидратации до 2,0 л. Гормонотерапия тамоксифеном 0,02 г/сут назначена эмпирически, без определения рецепторного статуса опухоли, учитывая менопаузу в течение 5 лет. С анальгетической целью проведено два курса лучевой терапии в сентябре 2003 г. и апреле 2004 г.

Лечение переносила удовлетворительно. Инфекционных осложнений не было. Первые циклы ПХТ проводились с применением антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов с целью деконтаминации кишечника. Нейтропения I–II стадии по классификации ВОЗ и тромбоцитопения (до 23–78,6 г/л) после ПХТ купировались 10-дневными курсами преднизолона 20 мг/сут. В связи с прогрессированием анемии доза ЕРО была увеличена до 12 000 ЕД/нед. (200 ЕД/кг) в сочетании с инъекционными формами железа. Переход на схему САР с цисплатиной сопровождался значительной панцитопенией через 10–14 дней после введения препаратов, учащением ангинозных приступов на фоне выраженной анемии. Несмотря на применение повышенных доз ЕРО, больной требовались переливания эритроцитной массы (перелито 5400 мл эритроцитной массы). Уровень ферритина 1370,8 нг/мл. Интервалы между циклами из-за выраженного цитопенического синдрома удлинялись до 30–45 суток.

В настоящее время проведено 6 курсов ПХТ по схеме САР. Спустя 29 месяцев после резекции желудка при ФГДС-контроле данных за метастазирование рака желудка нет. При динамическом рентгенологическом, УЗИ и сцинтиграфическом исследовании признаков прогрессирования рака молочной железы нет. Сохраняется очаг гиперфиксации РФП в правом плечевом суставе. Диализная программа и противоопухолевое лечение продолжены в прежнем объеме.

Таким образом, диагностика и тактика лечения

больных с первично-множественными опухолями не отличаются принципиально от используемых при солитарных карциномах [5–7]. ХПН, корригируемая ГД, не является противопоказанием для проведения радикальных оперативных вмешательств с последующими курсами лучевой и адъювантной терапии [1, 2, 14, 19].

Соблюдение правил предоперационной подготовки, анестезиологического пособия и послеоперационной тактики позволяет снизить риск хирургического пособия у больных, получающих заместительное лечение ГД [1]. Необходимо проводить динамическое наблюдение за излеченными больными с периодическими обследованиями с учетом как особенностей метастазирования каждой опухоли, так и наиболее вероятных их сочетаний [11]. Так в случае рака желудка велика вероятность развития опухолей различных отделов пищеварительного тракта, ЛОР-органов и легкого, у женщин – опухолей толстой кишки, молочных желез и половых органов [7].

Адъювантная терапия рака молочной железы у больных с ХПН на ГД возможна. Дозу цитостатиков следует определять индивидуально с учетом поверхности тела пациентов (мг/м<sup>2</sup>), фармакокинетики и фармакодинамики цитостатических препаратов [3, 12, 15–20]. Введения противоопухолевых препаратов следует проводить сразу после сеанса ГД, редуцировать объем гидратации до 2,0 л при использовании схемы САР. Следующий сеанс ГД проводить спустя 48 часов. Интервалы между циклами должны быть постоянными, максимально короткими, обеспечивающими ликвидацию цитопенического синдрома. Нейтропению I–II ст. по классификации ВОЗ возможно нивелировать, применяя короткие курсы преднизолона в дозе 20 мг/сут, анемию – ЕРО-терапией в дозе от 200 ЕД/кг/нед. Риск инфекционных осложнений цитостатической терапии не отличается от общей популяции и не требует постоянной антибактериальной терапии.

Следует признать, что невозможно рекомендовать для широкого практического применения какие-либо программы лечения больных с полинеоплазиями, поскольку в каждом конкретном случае лечебную тактику выбирают индивидуально с учетом общего состояния больного, объема и риска планируемого оперативного лечения, а также прогностических онкологических факторов. Обнадеживающие результаты лечения полинеоплазии доказывают необходимость радикального лечения больных данной категории, невзирая на наличие ХПН, корригируемой хроническим гемодиализом.

## Литература

1. Михеева Ю.С., Захарова О.В., Бутенко М.В. Случаи диагностики и лечения рака у больных на хроническом гемодиализе. Нефрология 2004; 1: 98–100.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: МИА, 1999: 309.
3. Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. Практическая онкология 2000; 2: 19–21.
4. Перси К., Хаттен В., Мур К. Международная классификация онкологических болезней. II издание. ВОЗ. Женева: 1995: XXXVI–XXXVII.
5. Попова Т.П. Лечение первично-множественных синхронных злокачественных новообразований. Вопросы онкологии 2003; 3: 363–366.
6. Попова Т.П. Ошибки в диагностике первично-множествен-

ных синхронных злокачественных новообразований. Вопросы онкологии 2002; 3: 227–229.

7. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли (руководство для врачей). М.: 2000.

8. Юдин А.Г. Критерии диагностики и правила регистрации злокачественных и доброкачественных первично-множественных опухолей. Вопросы онкологии 2003; 3: 376–382.

9. Юдин А.Г. Множественный колоректальный рак. Вопросы онкологии 2003; 4: 510–517.

10. Cergiz R. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). Int Urol Nephrol 2002; 33 (1): 121–126 (abstract).

11. Endo K. et al. Early recurrence of gastric cancer in a patient with chronic renal failure. Anticancer res 1995; 15 (2): 623–625 (abstract).

12. Incue A. et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. Ann Oncol 2004; 15 (1): 51–54 (abstract).

13. Miach P.J. et al. Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. Clin Nephrol 1976; 5 (3): 101–104 (abstract).

14. Nakao A. et al. Deltopectoral flap for reconstruction of male breast after radical mastectomy for cancer in a patient on hemodialysis. Anticancer Res 2002; 22 (4): 2477–2479 (abstract).

15. Niikuta H. et al. Carboplatin-based chemotherapy in patients with gynecological malignancies on long-term hemodialysis. Anticancer Drugs 2003; 14 (9): 735–738 (abstract).

16. Rengelsbausen J. et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolites determined by  $^{19}\text{F}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy for a patient on chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2): E10 (abstract).

17. Stemmler J. et al. Weekly irinotecan in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure. Onkologie 2002; 25 (1): 60–63 (abstract).

18. Tokunaga J. et al. Pharmacokinetics of cisplatin and methotrexate in a patient suffering from advanced ureteral tumor accompanied by chronic renal failure, undergoing combined hemodialysis and systemic M-VAC chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 2000; 27 (13): 2079–2085 (abstract).

19. Tomita M. et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and cisplatin in hemodialysis patient with recurrent ovarian cancer. Anticancer Drugs 2001; 12 (5): 485–487 (abstract).

20. Watanabe R. et al. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. Br J Cancer 2003; 88 (1): 25–30 (abstract).

---

Редакция журнала приносит извинения за допущенные опечатки в номере □ 3 2004 года:

1) в переводе названия статьи А.Ю. Земченкова и Н.А. Томилиной следует читать: «K/DOQI turns back to the origin of chronic renal failure (on a new issue of Recommendations: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification)»;

2) в переводе названия статьи Н.А. Томилиной и А.Р. Багдасарян следует читать: «Mechanisms of nephrosclerosis; pharmacological inhibition of intrarenal RAS as a basis of nephroprotective strategy in chronic kidney disease of native and allograft (references revue)».