

Морфофункціональна норма, гіпотрофія, гіпофункція, гіпертрофія і гіперфункція зовнішньої частини світлосяюче-зеленого тонкоматеріального тіла впливають на розвиток людини, її тіл, властивостей, особливостей, здібностей, функцій, функціональних можливостей, стан здоров'я, характер фізіологічних, психічних, інтелектуальних, ментальних, емоціональних, моральних, етичних, естетичних, ПСІ-феноменальних, духовних, душевних, антидушевних та відповідних соціальних проявів.

Продовження у випуску 42(108)

## ЛІТЕРАТУРА

1. Васильчук А. Л. Функціональна анатомія тонкоматеріальних тіл людини. Львів.: „Каменяр”, 2003. - 416 с. + 24 акр. вклейок.
2. Васильчук А. Л. Атлас функціональної анатомії тонкоматеріальних тіл людини. Львів.: „Каменяр”, 2003. - 648 с.
3. Васильчук А.Л. Біолокація тонкоматеріальних тіл людини. - Львів: Сполом, 2007. - 600 с. з іл.
4. Vasiľčuk Anatolij. Enioanatomie jemnohmotných těl člověka / Monografie. – Skalica: Elena Mikúšová MM, 2009. – 1 144 s., 407 barevných obrázků.
5. Vasiľčuk Anatolij. Enioanatomický výkladový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 1 592 s.
6. Vasiľčuk Anatolij. Enioanatomický obrazový slovník. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 784 s.
7. Vasiľčuk Anatolij. Mezioborový slovník eniologie. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 r. – 400 s.
8. Vasilchuk Anatolij. The Enioanatomy of Human Subtle Bodies / Monograph. – Skalica: MM a spol., s. r. o., 2012 y. – 684 s.: il.

Р.І. ЛІТВІНЯК

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

*В оглядовій статті розглянуто епідеміологічні та клініко-морфологічні особливості паранеопластичних синдромів у хворих на рак шийки матки. Підкреслено необхідність подальшого вивчення даної проблеми для покращення діагностики раку шийки матки та отримання своєчасного лікування.*

*Ключові слова: паранеопластичний синдром, рак шийки матки, клінічні особливості.*

*В обзорной статье рассматриваются эпидемиологические и клинико-морфологические особенности паранеопластических синдромов у больных на рак шейки матки. Подчеркнута необходимость дальнейшего исследования этой проблемы для улучшения диагностики рака шейки матки и получения своевременного лечения.*

*Ключевые слова: паранеопластический синдром, рак шейки матки, клинические особенности.*

*This review paper considers epidemiological and clinicopathologic features of paraneoplastic syndromes in patients with cervical cancer. The necessity of further study of this problem for improvement of cervical cancer diagnostics and timely treatment is stressed.*

*Key words: paraneoplastic syndrome, cervical cancer, clinical features.*

Проблема стану та динаміки захворюваності злоякісними пухлинами репродуктивної системи у світі, в тому числі і у нашій країні, залишається надзвичайно актуальною. Згідно світової статистики рак шийки матки займає четверте місце серед причин смерті від раку у

жінок. У 2012 році зафіксовано 528 тисяч випадків раку шийки матки та 266 тисяч смертей, приблизно 80% випадків даного злоякісного новоутворення зустрічається у країнах, що розвиваються [1]. Упродовж останніх десяти років в Україні показники захворюваності на рак шийки матки залишаються на однаковому рівні і становлять 19-20 випадків на 100 тисяч жіночого населення, тобто близько 5 тисяч нових випадків за рік.

Незважаючи на високу поширеність раку шийки матки, проблема паранеопластичних синдромів при цій патології залишається маловивченою. В україномовній та англійській літературі зустрічаються лише поодинокі оглядові статті, а інформацію та цікаві факти про різні види паранеоплазій можна почерпнути із статей авторів, які описують клінічні випадки, що зустрічаються у їхній практиці.

Нижче буде розглянуто клініко-морфологічні особливості найбільш вивчених паранеопластичних синдромів у хворих на рак шийки матки.

### **Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону**

Більшість пухлин, яка асоціюється із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ), становить дрібноклітинний рак легень (75% усіх випадків) [2]. Дрібноклітинні карциноми характеризуються агресивним перебігом, слабкою диференціацією та поділяються на дрібноклітинний рак легень та екстрапульмональну дрібноклітинну карциному. Екстрапульмональні дрібноклітинні карциноми зустрічаються рідко і становлять 2,5-5% усіх дрібноклітинних варіантів. Зокрема, дрібноклітинний рак шийки матки займає лише 2% серед злоякісних цервікальних пухлин [3,4]. Даний вид пухлини відносять до нейроендокринних утворів, які здатні до синтезу різноманітних біологічно активних субстанцій, у тому числі адренкортикотропного та антидіуретичного гормонів.

Як відомо, СНСАДГ характеризується порушенням водно-електролітного обміну, зокрема гіпонатріємією та гіпоосмолярністю плазми зі збереженням нормального або підвищеного об'єму плазми крові. Для діагностики СНСАДГ використовують критерії Бартера/Шварца:

1. Зниження осмолярності плазми (<275 Мосм/кг);
2. Неналежна концентрація сечі (>100 Мосм/кг);
3. Еуволемія;
4. Підвищена концентрація натрію в сечі (>20 мЕкв/л);
5. Відсутність прийому діуретиків, нормальні рівні тиреоїдних гормонів та АКТГ.

Кіжі та його колеги проаналізували 52 випадки дрібноклітинного раку шийки матки у Японії і виявили, що гіпонатріємія спостерігалася у 4% пацієнток з I стадією захворювання та 11% - з II-IV ст. [5]. Загалом існує небагато описів СНСАДГ як паранеопластичного синдрому при даному виді пухлини. Зокрема, станом на 2009 рік в закордонній літературі можна було знайти два таких клінічних випадків [6]. Jones та співавтори вперше описали унікальне поєднання СНСАДГ та дерматоміозиту при раку шийки матки [7].

### **Синдром Кушинга**

Близько 5-10% випадків синдрому Кушинга є паранеопластичними, з них у 50 – 60% хворих під час морфологічного обстеження виявляють нейроендокринні пухлини легень (дрібноклітинний рак легень та карциноїд) [8]. Окрім того, даний синдром зустрічається при раку щитоподібної та підшлункової залоз, феохромоцитомах, карциномах тимусу. Паранеопластичний синдром Кушинга зумовлений пухлинною секрецією адренкортикотропного гормону або кортикотропін-релізінг фактору. Клінічно це проявляється артеріальною гіпертензією, гіпокаліємією, м'язовою слабкістю чи генералізованим набряком. Характерними ознаками є атипове ожиріння з переважним відкладенням жиру в ділянці обличчя, шиї, поява темно-фіолетових стрій на шкірі, обличчя «місяцеподібної форми». Діагноз підтверджують шляхом визначення підвищених рівнів

кортизолу в плазмі крові, вільного кортизолу сечі та нічного рівня адренкортикотропного гормону плазми крові.

В літературі зустрічаються описи клінічних випадків паранеопластичного синдрому Кушинга при дрібноклітинному раку шийки матки. Iemura та його колеги спостерігали жінку, у якої підвищений рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ) з'явився після метастазування пухлини в печінку, а рак шийки матки, незважаючи на проведені хіміо-променево лікування, характеризувався агресивним перебігом [9]. Hashi та співавтори описали аналогічний клінічний випадок. 42-річній жінці проведено радикальну гістеректомію з тазовою лімфаденектомією, внаслідок проведеного лікування рівень АКТГ нормалізувався. Проте під час проведення післяопераційної променевої терапії виявлено метастази в печінці, системна хіміотерапія результатів не дала [10]. Проаналізувавши вищенаведену інформацію, було б цікаво надалі вивчати паранеопластичний синдром Кушинга у хворих з дрібноклітинним раком шийки матки як гіпотетичний негативний прогностичний фактор.

### **Дерматоміозит**

Дерматоміозит – системне запальне захворювання, що характеризується ураженням скелетної і гладкої мускулатури та шкіри. Добре вивчений зв'язок цієї патології з неоплазіями, зокрема раком легень, молочної залози, органів жіночої статеві системи, шлунка, нирок та яєчок. Дерматоміозит у 40% хворих попереджує маніфестацію пухлини, синхронно проявляється у 26% випадків та у 34% виявляється швидше [11]. Y. J. Chen та його колеги провели дослідження 1012 хворих з дерматоміозитом і у 3 пацієнтів діагностували рак шийки матки. В іншому міжнародному дослідженні, під час якого вивчено 618 клінічних випадків дерматоміозитів, у 2 хворих виявлено плоскоклітинний рак шийки матки [12].

Паранеопластичний дерматоміозит може перебігати гостро й підгостро з ураженням шкіри, м'язів, а також із різноманітними ревматологічними проявами (артралгії, поліартрит тощо), що не відрізняється від ідіопатичних варіантів, тому слід насамперед виключити злякисне новоутворення в кожного хворого з клінічними проявами дерматоміозиту. Ураження шкіри поліморфне: переважають явища еритеми, набряки та дерматиту, переважно на відкритих частинах тіла. Виявляють папульозні, бульозні, інколи з виразкуванням, петехіальні елементи висипки, телеангіектазії, вогнища пігментації та депігментації, гіперкератозу та інші. Характерним є геліотропний набряк і еритема – симптом «окулярів», що відіграє важливу роль в діагностиці. Виражена еритема частіше локалізується на обличчі, шиї, в ділянці декольте, над суглобами, особливо над проксимальними міжфаланговими та п'ястно-фаланговими (синдром Готрона), на зовнішній поверхні передпліччя та плеча, передній поверхні стегон та гомілок. Ураження скелетних м'язів проявляється міозитом з переважною локалізацією у м'язах проксимальних відділів кінцівок, плечового та тазового поясу, шиї, спини, глотки. Клінічно виявляються болі у м'язах, втомлюваність та прогресуюча м'язова слабкість. Для діагностики дерматоміозиту, окрім клінічної симптоматики та даних об'єктивного огляду, оцінюють рівень креатинфосфокінази, дані електроміографічного дослідження і біопсії м'язу.

Також в літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про **паранеопластичні поліартрити, васкуліти, псевдосклеродермічний синдром** при раку шийки матки [13-15].

Серед дерматологічних паранеоплазій, що асоціюються з раком шийки матки, одне з вагомих місць займає **паранеопластичний пемфігус**. В одному дослідженні, у якому брало участь 163 хворих з паранеопластичним пемфігусом, виявлено, що 84% випадків становили пухлини органів кровотворення (з них 38,6% - неходжкінські лімфоми), а 16% - негематологічні неоплазії. Проте вивчення поширеності даного виду паранеопластичного синдрому при пухлинах жіночої статеві системи, зокрема раку шийки матки, не проводилося [16]. Клінічна картина пемфігуса характеризується поліморфізмом шкірних висипань: міхурі, ерозії, папули. У початковій стадії захворювання на голові, шиї, верхній частині тулуба та проксимальних відділах кінцівок з'являються міхурі, що супроводжуються свербежем та при

пошкодженні яких утворюються ерозії. Найхарактернішою ознакою даного дерматозу є ураження слизової оболонки порожнини рота та губ у вигляді болючих ерозій. Доволі часто пошкодження зустрічаються на кон'юнктиві, слизовій оболонці носоглотки, стравоходу, трахеї, бронхів та зовнішніх статевих органах.

Детальну клінічну картину паранеопластичного пемфігусу описує Niimi Y. та співавтори, які спостерігали 46-річну жінку, у якої після маніфестації шкірних симптомів та повного обстеження діагностували плоскоклітинний рак шийки матки. Після проведеного радикального хірургічного лікування ознаки дерматозу зникли [17].

Рідше зустрічаються статті з клінічними випадками **паранеопластичної бульозної еритеми** [18].

Серед хворих з раком шийки матки зустрічаються і паранеопластичні гематологічні синдроми. Відомо, що **гранулоцитоз** зустрічається у 40% пацієнтів з раком легень та шлунково-кишкового тракту, 20% з раком молочної залози, 30% - пухлинами головного мозку та яєчників та 10% - раком нирки [19]. Незважаючи на те, що злоякісні клітини при патології шийки матки дуже рідко продукують такі гемопоетичні фактори, як G-CSF, GM-CSF та IL-6, в літературі зустрічаються повідомлення про паранеопластичний гранулоцитоз у даної групи гінекологічних хворих [20].

Надзвичайно цікавою темою для подальшого вивчення є паранеопластичні неврологічні синдроми при раку шийки матки, адже навіть досвідченим невропатологам часто буває складно адекватно оцінити симптоматику. Power GP та його колеги описали двох хворих з помірно диференційованою папілярною аденокарциномою шийки матки, у яких діагностували **паранеопластичну дегенерацію мозочка**. У клінічній картині в обох випадках домінували розлади ходи, постуральна нестійкість, диплонія, атаксія, дизартрія; антинейрональні антитіла anti-Yo, anti-Ri та anti-Hu були від'ємними [21]. Ney DE і співавтори спостерігали у 37-річної жінки з плоскоклітинним раком шийки матки **паранеопластичний Ма2-позитивний енцефаліт**, що проявлявся вертикальним паралічем зору та ознаками гіпоталамічного ожиріння [22].

Отже, проблема раннього виявлення клінічних ознак паранеопластичних синдромів є надзвичайно актуальною. Постійно підкреслюється, що недостатнє знання практичними лікарями (особливо лікарями загальної практики) «масок» злоякісних пухлин часто призводить до некоректних дій і лікарських помилок, які найчастіше спрямовані на тривале і безрезультатне лікування різноманітних проявів, а не самої неоплазії. Враховуючи масштаби поширення раку шийки матки, лікарям різних профілів, в першу чергу терапевтам, онкологам, дерматологам, гінекологам, слід поглибити знання паранеопластичних синдромів при даній патології. Заслуговує увагу для подальшого вивчення паранеопластичний синдром Кушинга як можливий додатковий негативний прогностичний фактор у хворих на дрібноклітинний варіант раку шийки матки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. World Cancer Report 2014. World Health Organization 2014. Chapter 5.12.
2. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen NH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995; 238: 97.
3. Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. Med Pediatr Oncol 1992; 20: 89-99.
4. Crowder S, Tuller E. Small cell carcinoma of the female genital tract. Semin Oncol 2007; 34: 57-63.
5. Kuji S, Hirashima Y, Nakayama H, Nishio S, Otsuki T, Nagamitsu Y, et al. Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. Gynecol Oncol 2013; 129: 522-7.

6. Ishibashi-Ueda H, Imakita M, Yutani C, Ohmichi M, Chiba Y, Kubo T, Waki M. Small cell carcinoma of the uterine cervix with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Mod Pathol* 1996; 9: 397–400.
7. Jones G, Razdan D, Cracchiolo B, Houck K, Sharer L. Paraneoplastic SIADH and Dermatomyositis in Cervical Cancer: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol* 2009; 2(3): 203-209.
8. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 838-854.
9. Iemura K, Sonoda T, Hayakawa A, Abe S, Nemoto N, Adachi I, Tsuda H, Teshima S. Small cell carcinoma of the uterine cervix showing Cushing's syndrome caused by ectopic adrenocorticotropin hormone production. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21(4): 293-8.
10. Hashi A, Yasumizu T, Yoda I, Kou T, Mizuno K, Hirata S, Kato J, Katoh R, Inoue M, Kawaguchi A, Nakazato M, Onaya T. A case of small cell carcinoma of the uterine cervix presenting Cushing's syndrome. *Gynecol Oncol* 1996; 61(3): 427-31.
11. Burns T, Breathnach S, Cox N, and Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, chapter 51: the connective tissue diseases, JohnWiley & Sons, 8th edition, 2004.
12. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96–100.
13. Lee SJ, Yeo SG, Kim HK, Park DC. Paraneoplastic arthritis mimicking rheumatoid arthritis in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35(6): 728-30.
14. Kohútek F, Rosík A, Izák N, Tamášová M, Bystrický B. Paraneoplastic vasculitis in a patient with cervical cancer]. *Klin Onkol.* 2014; 27(4): 287-90.
15. Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tsukuda H, Murakami R, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. A case of pseudoscleroderma as paraneoplastic syndrome due to carcinoma of cervical uteri. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2003; 26(5): 293-8.
16. Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; 40(6): 553-62.
17. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Kusunoki T. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S69-72.
18. Sindico R, Mariani L, Pozzi M, Atlante M. Paraneoplastic erythema associated with a carcinoma of the cervix. Our experience. *Minerva Ginecol* 1993; 45(12): 623-6.
19. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2053–2060.
20. Ahn HJ, Park YH, Chang YH, Park SH, Kim MS, Ryoo BY, Yang SH. A case of uterine cervical cancer presenting with granulocytosis. *Korean J Intern Med* 2005; 20(3): 247-50.
21. Power GP, McVey DW, Delaney D, Rea T, D'arcy PA, et al. Papillary serous carcinomas of the uterine cervix and paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of two cases. *Acta Oncol* 2008, 47, 1590–1593.
22. Ney DE, Messersmith W, Behbakht K. Anti-ma2 paraneoplastic encephalitis in association with recurrent cervical cancer. *J Clin Neurol* 2014; 10(3): 262-6.