

KLINIKINIS ATVEJIS

Kiaušidžių, kaulų ir kaulų čiulpų metastazės sergant išplitusiu skrandžio vėžiu

Sigita Neverauskienė, Eglė Machtejevienė, Daiva Vaitkienė, Edita Bronė Juodžbalienė¹

Kauno medicinos universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinika,

¹Onkologijos klinika

Raktažodžiai: skrandžio vėžys, kaulų metastazės, kaulų čiulpų navikinė infiltracija.

Santrauka. Pagrindinė skrandžio vėžiu sergančių ligonių mirties priežastis – ligos diseminacija. Kodėl skrandžio vėžys metastazuoja į vienus ar kitus organus, kol kas nepakankamai ištirta. Ankstyvas cirkuliuojančių vėžinių ląstelių nustatymas ir jų sunaikinimas iki metastazių susiformavimo gali žymiai pagerinti tokių ligonių prognozę. Krukenbergo navikai (ne ginekologinės kilmės metastazės kiaušidėse) dažniausiai yra žiedinių ląstelių karcinomos, kilusios iš skrandžio. Skrandžio vėžys į kaulus metastazuoja gana retai, tačiau, nustačius metastazes kauluose, ligonių gyvenimo trukmė vidutiniškai siekia vos 2–5 mėn. Metastazės kaulų čiulpuose ne visada rodo žaibišką ligos eigą, tačiau hematologinės komplikacijos, esant navikinei kaulų čiulpų infiltracijai, blogos prognozės požymis. Kraujo paraneoplastiniai sutrikimai, sergant skrandžio vėžiu, gali būti patys įvairiausi: daugumai ligonių pasireiškia įvairios kilmės anemija, pusei ligonių – leukocitoze, trečdaliui – leukemoidinėmis reakcijomis, pusei ligonių – hemolize bei trombocitopenija (dažnai su diseminuota intravaskuline koaguliacija). Dabar manoma, kad, esant išplitusiam skrandžio vėžiui, nepriklausomai nuo metastazių vietos, chemoterapija yra geriausias gydymas. Deja, išskirtinai efektyvios gydymo schemos iki šiol nėra. Metastazės limfmazgiuose jautresnės chemoterapijai nei pirminis skrandžio navikas, o metastazės kepenyse – atvirkščiai, t. y. mažiau jautrios nei pirminis navikas. Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga ir aprašomas retos eigos skrandžio vėžio su metastazėmis kiaušidėse, kauluose ir kaulų čiulpuose atvejis.

Ivadas

Pasaulyje skrandžio vėžys yra ketvirta pagal dažnumą ir antra pagal mirties nuo onkologinės ligos priežastį piktybinė liga. Didžiausias sergamumas Japonijoje, Korėjoje, Kinijoje, Pietų Amerikoje, Rytų Europos šalyse. Tai klastinga, anksti metastazuojanti piktybinė liga. Daugumai ši liga diagnozuojama jau išplitusi – tik daugiau kaip pusei galimas radikalus chirurginis gydymas, o po pradinių stadijų – apie 60 proc. liga vėl atsinaujina. Nepaisant naujų diagnostikos ir gydymo pasiekimų, skrandžio vėžio prognozė išlieka nepalanki.

Kai kada skrandžio vėžio diagnostika būna išties kebli, ypač kai įtariamas infiltracinis naviko augimas. Apie slaptos eigos skrandžio vėžį visada pagalvojama, kai ligoniui nustatoma išplitusi adenokarcinoma. Šiame straipsnyje aprašomas ypač retas klinikinis atvejis, kai skrandžio vėžys pasireiškė ne tik kiaušidžių, bet

ir metastaziniu kaulų ir kaulų čiulpų pažeidimu, kartu pateikiama literatūros apžvalga.

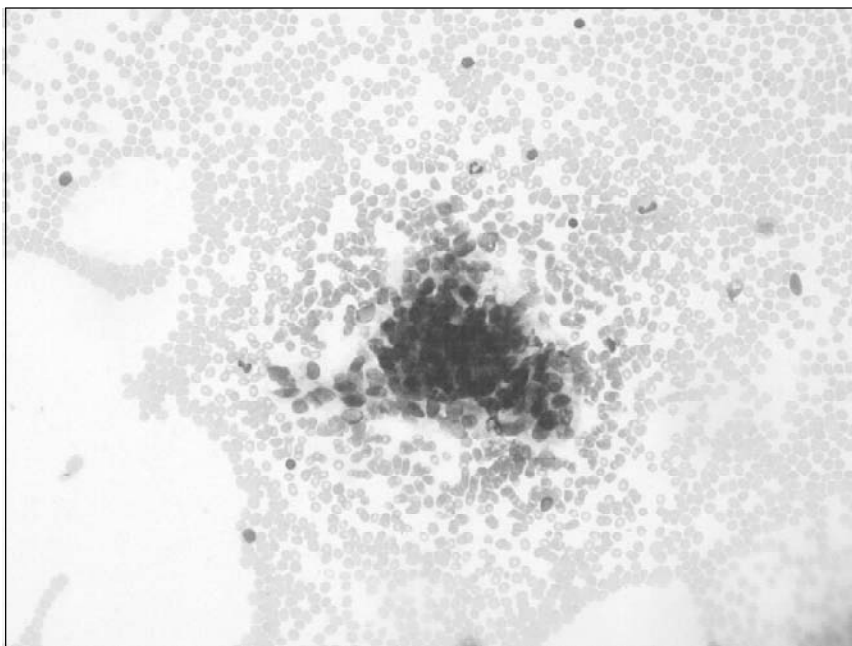
Klinikinis atvejis

Ligonė L. V. – 51 metų. Mėnesinės prasidėjo nuo 12 metų, reguliarios. Gimdžiusi du kartus, be komplikacijų. Sirgusi inkstų akmenlige, hepatitu, pneumonija, otitu, gastritu, tonzilitu. Atlikta apendektomija. Žalingų įpročių neturi. 1995 m. dėl kairės krūties areolos srityje užčiuopto naviko Kauno medicinos universiteto klinikoje (KMUK) padaryta operacija – *resectio sectoralis gl. mammae sin.* Patohistologinio tyrimo atsakymas: fibrocistinė liga su tipine intraduktaline proliferacija. Pooperacinio gydymo nereikėjo. 2003 m. balandžio mėn. dėl pilvo ir strėnų skausmų, plintančių į dešinę koją, kreipėsi į Jonavos ligoninės medikus, kur ultragarsinio tyrimo metu rasta 7,0×5,0 cm dydžio dešinės kiaušidės cista. Pakartotinai tiriant ultragarsu

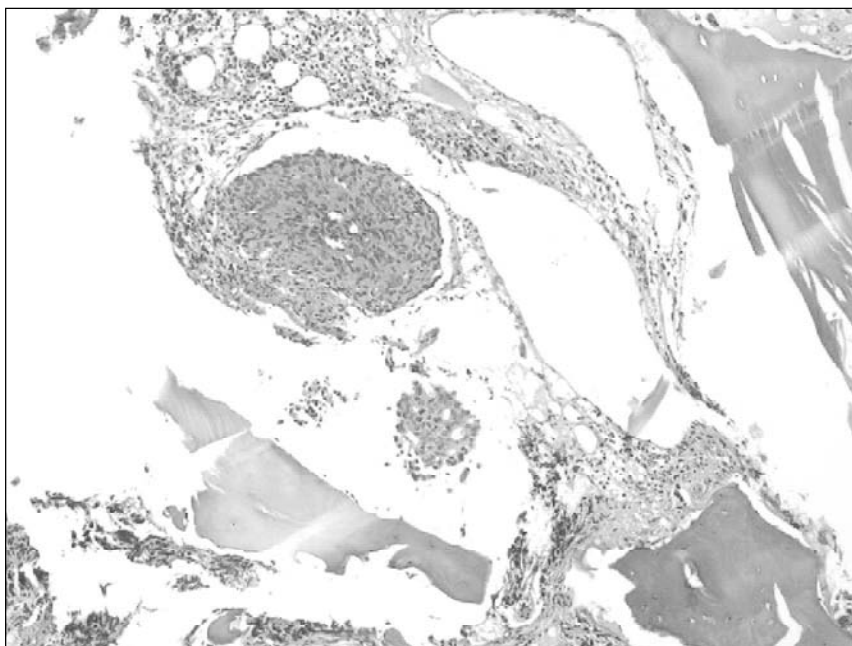
ir cistai nemažėjant, nuspręsta operuoti. Planine tvarka ruošiant operacijai, atlikti kraujo ir šlapimo tyrimai, elektrokardiograma. Radus mažą trombocitų kiekį kraujyje ($88 \times 10^9/l$), 2003 m. birželio 23 d. hospitalizuota į KMUK Hematologijos skyrių ištirti.

Atlikus kaulų čiulpų punkciją, įtartas navikinis procesas (1 pav.), kaulų čiulpų trepanobiopsijoje nustatyta antrinė fibrozė, blogai diferencijuotos karcinomos metastazės (2 pav.). Krūtinės ląstos rentgenogramoje

metastazinių pokyčių nerasta. Ieškant pirminio navikinio židinio lokalizacijos, atsiųsta ginekologo konsultacijos į KMUK Moterų konsultaciją. Ambulatoriškai atlikti tyrimai. Vidinių genitalijų echoskopija: gimda $86 \times 42 \times 53$ mm dydžio, gimdos gleivinė 8,5 mm storio, virš gimdos $76 \times 64 \times 55$ mm dydžio mišrios echostruktūros darinys su echoneigiamomis ertmėmis, užgimdinėje įduboje – apie 16 mm laisvo skysčio. Išvada: *cystoma ovarii*. Kiaušidžių vėžio žymuo Ca-125 norma



1 pav. Kaulų čiulpų punkcija



2 pav. Kaulų čiulpų trepanobiopsija

(23,9 U/ml). Onkocitologinis tepinėlis iš gimdos kaklelio kanalo: epitelis be žymesnių pakitimų. Pilvo organų echoskopija: kepenys – 16,7 cm storio, tankesnės, darinių nesimato, tulžies pūslė, kasa, blužnis, inkstai, šlapimo pūslė be matomų pakitimų. Rektoromanoskopija: patologijos nerasta. Ezofagofibrogastroduodenoskopija (EFGDS) neatlikta dėl techninių kliūčių.

2003 m. liepos 15 d. dėl kiaušidžių darinio moteris hospitalizuota į KMUK Ginekologijos skyrių. Subjektyviai. Skundėsi skausmu strėnose, bendru silpnumu, apetito nebuvimu, savaime atsirandančiomis poodinėmis kraujosruvomis.

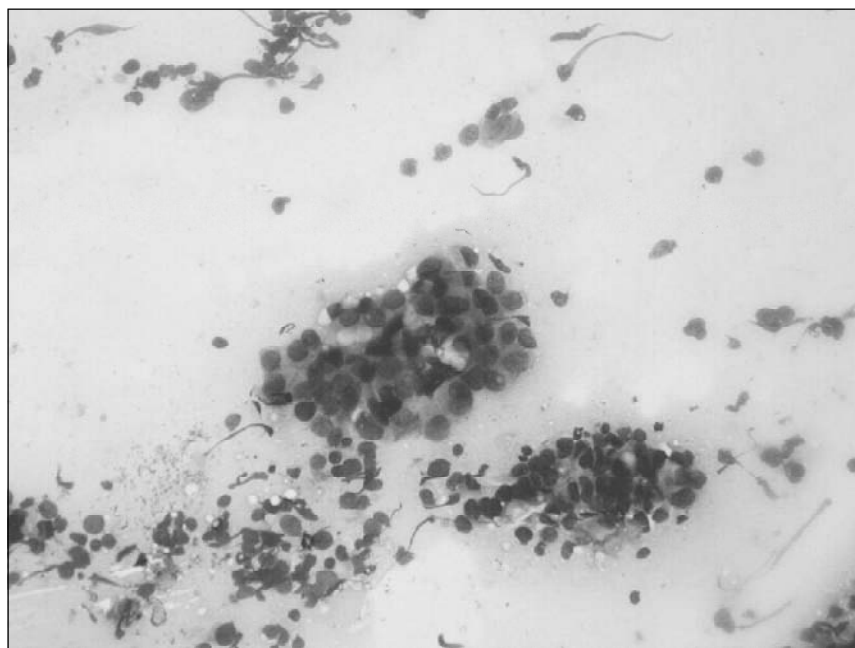
Objektyviai. Palpuojant pilvą, epigastriumo srityje užčiuoptas infiltratas. Tiriant bimanualiai, mažajame dubenyje, daugiau iš dešinės, apčiuoptas 8 cm skersmens neskausmingas, minkštas, paslankus darinys.

Diagnosticiniai tyrimai

2003 m. liepos 16 d. atlikus kraujo tyrimą, rasta: leukocitų (leu) $4,7 \times 10^9/l$, eritrocitų (eritr) $2,37 \times 10^{12}/l$, hemoglobino (Hb) 71 g/l, hematokritas (Ht) 0,22, trombocitų (tromb) $14 \times 10^9/l$. Kalio kiekis – 3,7 mmol/l, natrio – 140 mmol/l. Šlapimo tyrimo rodmenys: gliukozės – 5,5 mmol/l, kraujo, baltymo, ketonų pėdsakai; urobilinogenas ≥ 131 mmol/l. Dėl trombocitopenijos konsultuota transfuziologo. Jo nurodymu skirta penkių dozių trombocitų masės transfuzija. Atliktoje mamogramoje pokyčiai panašūs į mastopatinčius. Atlikus rentgenologinį tyrimą, įtartinų pakitimų krūtyse nepa-

stebėta. Tą pačią dieną dėl atsiradusio galvos svaigimo, sutrikusios klausos, apkurto dešine ausimi moteris konsultuota neurologo (židininės patologijos nepastebėta) bei otorinolaringologo. Atlikta audiograma, kurioje diferencijuojama tarp *nervus cochlearis* neurito ir *arteria cochlearis* apopleksijos. Siūlyta skirti kraujagysles plečiančių preparatų. Kitą dieną po trombocitų masės perpylimo pakartotas kraujo tyrimas: leu $5,8 \times 10^9/l$, eritr $2,42 \times 10^{12}/l$, Hb 72 g/l; Ht 0,226, tromb $16 \times 10^9/l$. Šlapimo tyrimas: gliukozės – 5,5 mmol/l; baltymo – 0,3 g/l; urobilinogeno ≥ 131 mmol/l, rasta nitratų. Dėl ryškių kraujo pokyčių papildomai perpilti du vienetai eritrocitų masės ir penki vienetai trombocitų masės. 2003 m. liepos 18 d. aktyvuotas dalinis tromboplastino laikas (DATL) – 44 sek., protrombinas (SPA) – 79 proc.; tarptautinis normalizuotas standartas (*international normalized ratio* – INR) – 1,12; fibrinogenas – 1,86 g/l. D-dimerai 6 mg/l. 2003 m. liepos 21 d. kraujo tyrimas: leu $4,7 \times 10^9/l$, eritr $2,55 \times 10^{12}/l$, Hb 78 g/l, Ht 0,234, tromb $12 \times 10^9/l$.

Pirminis navikinis židinyš išliko nežinomas, todėl atlikta EFGDS. Skrandyje, viduriniame trečdalyje, iš mažosios kreivės pereinant į priekinę sieną, 5×7 cm dydžio infiltratas, vietomis išopėjęs, palietus kraujuoja, kietas. Sieną šioje vietoje nepaslanki. Įtartas piktybinis skrandžio procesas. Paimtas citologinis tyrimas ir biopsija. Citologinis tyrimas iš skrandžio: mikroskopiškai eritrocitų, gleivių fone gausu kokių, daug „plikų“ atipinių branduolių, gausios grupės atipinių ląstelių padidėjusiais, polimorfiniais, ekscentriniais branduo-



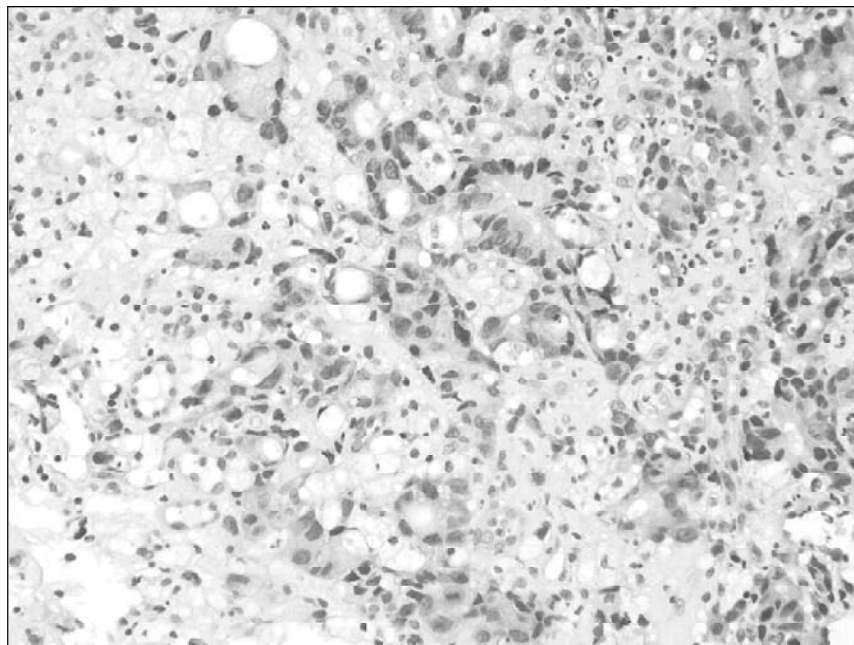
3 pav. Citologinis tyrimas iš skrandžio

liais su nukleolėmis, citoplazmos daug, šviesi. Vietomis ląstelės formuoja liaukutes. Išvada: galima įtarti adenokarcinomą, citologinė grupė V (3 pav.). Skrandžio audinio biopsija: dalis liaukelių taisyklingos, padengtos normaliu epiteliu, tarp jų aptikta atipiskų netaisyklingų liaukelių, padengtų aukštu cilindrinio epiteliu stambiais hiperchromiškais, mitotiškai aktyviais branduoliais. Tarp liaukelių rasta ir difuziškai pasiskirsčiusių bei aiškių liaukinių struktūrų, nesudarančių atipinių ląstelių grupių. Šių ląstelių branduoliai polimorfiški, lateralizuoti, mitotiškai aktyvūs ir hiperchromiški. Citoplazmos kiekis atipinių liaukų ląstelėse įvairus: vienos padidėjęs, kitose sumažėjęs arba visiškai išnykęs. Citoplazma hematoksilinu – eozinu nudažytuose preparatuose šviesi arba eozinofilishka Alciano mėliui (+/–). Kartu paimta fibrininio-leukocitinio eksudato ir nekrozinio detrito. *Helicobacter pylori* (–). Išvada: *opėjanti blogai diferencijuota difuzinio tipo pagal Lauren klasifikaciją adenokarcinoma G3* (4 pav.).

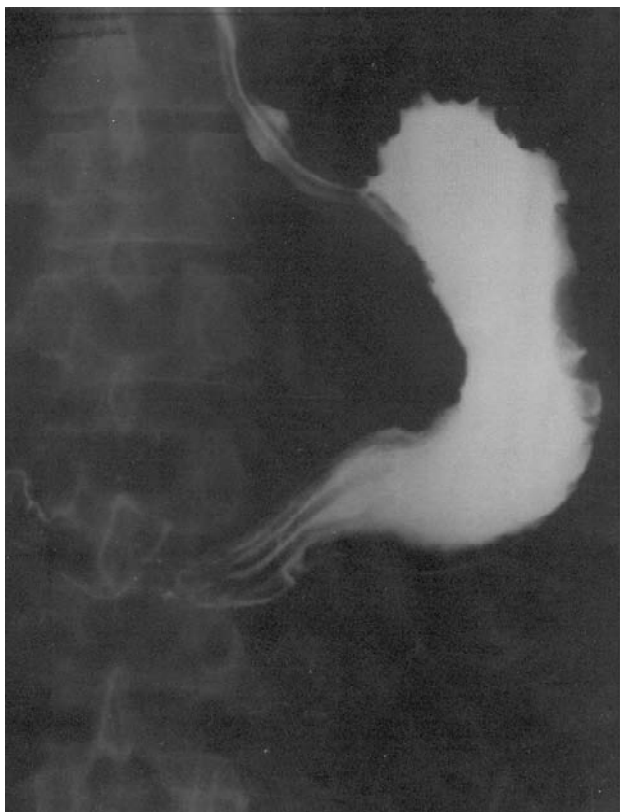
Šeštąją tyrimo ir gydymo stacionare dieną moteris pasiskundė, kad blogiau mato kaire akimi, todėl konsultuota okulisto. Kliniškai ir tiriant ultragarsu rastos kraujosruvos kairės akies dugne. Gydymui Betakso-lolo hidrochlorido, deksametazono ir vitaminų lašų į akis. *Ex consilio* nuspręsta, kad reikalinga atlikti skrandžio rentgenogramas, įvertinti kontrastinės medžiagos praeinamumą, taip pat atlikti kaulų scintigramą, įvertinti antrinių pakitimų išplitimą kauluose. Skrandžio rentgenogramose su kontrastu: stemple kontrastinė

medžiaga slinko laisvai, stemplės abdominalinis segmentas apnuogintas, reljefas matomas, skrandžio oro pūslė maža, atstumas nuo diafragmos padidėjęs, skliautas mažai elastingas, gleivinės reljefas pakitęs. Skrandžio mažoji kreivė iki pat antralinės dalies infiltruota, smulkiai dantyta, nelygi. Infiltruota ir didžioji kreivė iki kūno apatinio trečdalo. Spindis cirkuliariai susiaurėjęs ir, pučiant dujas gaminančias medžiagas, nedaug pakito. Antralinėje dalyje matomos kintamos gleivinės raukšlės. Peristaltika antralinėje dalyje matoma iki pat kanalo, kuris centre. *Bulbus duodeni* ir kilpa be pakitimų. Tiriant horizontalioje padėtyje – evakuacija normali. Išvada: *carcinoma ventriculi* (infiltracinio augimo) (5 pav.). Kaulų scintigrafija: matomi dauginiai radioindikatoriaus telkimosi židiniai kaukolės kauluose, viršutiniame žandikaulyje, stubure, šonkauliuose (abipus), krūtinkaulyje, mentyse, žastikauliuose, dešiniajame dilbyje, dubens kauluose, šlaunikauliuose. Telkimasis labiausiai būdingas metastazėms (6 pav.).

Konsiliumo metu nutarta, kad chirurginis gydymas dėl ligos išplitimo netikslingas, chemoterapinis gydymas dėl kaulų čiulpų pažeidimo ir esamos hemopoezės slopinimo negalimas. Kepenų pažeidimui įvertinti atlikta gliutamatoksalacetato transaminazės (GOT – 138 u/L), gliutamatpiruvattransaminazės (GPT – 70 u/L), šarminės fosfatazės (ŠF 1290 u/L), bilirubino tyrimai (bendrasis bilirubinas – 55,4 μmol/l, konjuguotas bilirubinas – 22 μmol/l), taip pat ištirtas kalcio kiekis kraujyje (jonizuotas kalcis – 0,95 mmol/l, paprastas



4 pav. Skrandžio audinio biopsija



5 pav. Skrandžio rentgenograma su kontrastu

kalcis – 2,12 mmol/l). Bendrasis baltymas – 68,4 g/l. Stuburo kaklinės ir krūtininės dalies pažeidimo bei lūžių rizikai įvertinti atliktos kaklo ir krūtinės viršutinės dalies stuburo rentgenogramos. Rekomenduota riboti fizinį krūvį, valgyti dažniau, bet mažesnėmis porcijomis, maisto papildai, antioksidantai.

Kaklo ir krūtinės viršutinės dalies stuburo rentgenogramose matoma kaklo sritį deformuojanti spondiliozė ir osteochondrozė be destruktijos požymių. Krūtininėje dalyje kompresijos nepastebėta, yra septintąjį ir aštuntąjį krūtininius slankstelius deformuojanti spondiliozė, aiškių destruktinių pakitimų nematyti. Dešimtas krūtininis slankstelis įtartinas, atrodo intensyvesnis šoninėje rentgenogramoje, tačiau sunku vertinti, nes persidengia su diafragma ir plaučiais; tiesinėje rentgenogramoje įtartinų pakitimų nepastebėta. Navikų žymenys – CEA 1,0 ng/ml (norma), virškinamojo trakto vėžio žymuo Ca 19-9 (angl. *carbohydrate-antigen 19-9*) >240 u/ml (ryškiai teigiamas). Kumbso reakcija: tiesioginė – neigiama, netiesioginė – neigiama, autokontrolė – neigiama (hemolizės nėra). Analgezijai rekomenduotas *Diurogesic* transdermalinis pleistras (25 mikrogramai per 1 valandą) kas trečią dieną ir paracetamolio žvakutės į tiesiąją žarną po 500 mg, kas 6 valandas.

Moteriai nustatytas išplitęs skrandžio vėžys. Kaulų

scintigrafijoje matomi dauginiai radioindikatoriaus telkimosi židiniai rodo metastazes kauluose; kaulų čiulpų trepanobiopsijoje nustatyta antrinė fibrozė, blogai diferencijuotos karcinomos metastazės. Pakitimus kaulų čiulpuose rodo hemopoezės supresija. Piktybinio proceso išplitimą į kepenis rodo kepenų fermentų pokyčiai. Rastas ryškiai teigiamas Ca 19-9.

Diagnozė: *Carcinoma ventriculi st. IV (T4 Nx M1 G3). Carcinoma metastaticum ovarii dex., medullae ossalis, ossium multiplex, hepatis. Icterus. Thrombocytopenia, anaemia secundaria. Haemorrhagia retinae oculi sin. Apoplexia nervi cochlearis dex.*

Moteris išrašyta iš stacionaro tolesniam simptominiam gydymui ambulatoriškai. Namuose pacientė išgyveno devynias paras ir mirė išsekus gyvybinėms funkcijoms.

Literatūros apžvalga

Skrandžio vėžio augimo tipai

Ankstyvajam skrandžio vėžiui būdingi du augimo tipai: paviršinis ir penetruojantis. Manoma, kad jų klinikopatologinės ir biologinės savybės skiriasi nežymiai. Penetruojantis skrandžio vėžys greičiau perauga raumeninį gleivinės sluoksnį, jo prognozė blogesnė dėl ankstyvesnio metastazavimo per kraują į kepenis ir kitus organus (1).

Histologiškai skiriami difuzinis ir žarninis skrandžio vėžio tipai. Prognozę nulemia navikinės infiltracijos gylis, pažeistų limfmazgių skaičius, rezekuotų kraujotakos švarumas. Manoma, kad ši liga gali būti nulemta genetiškai (2). Nustatyta, kad abiem skrandžio vėžio tipams būdingas genetinis nestabilumas, išreikštas p53 genas ir endotelinių augimo faktorių skatinama angiogeneze, todėl manoma, kad angiogenezę slopinantis gydymas gali pagerinti šia liga sergančių ligonių prognozę (1).

Skrandžio vėžio metastazavimas

Ligos diseminacija – pagrindinė vėžiu sergančių ligonių mirties priežastis. Kodėl skrandžio vėžys metastazuoja į vienus ar kitus organus, kol kas nepakankamai ištirta. Manoma, kad didesnės navikinių ląstelių sankaupos per vartų venos sistemą patenka į kepenis, ten įsitvirtina ir proliferuoja, o pavienės ląstelės šią sistemą praeina ir patenka į plaučius bei kaulus (3). Skrandžio vėžys neretai progresuoja netgi po ankstyvųjų stadijų radikalaus chirurginio gydymo.

Anksti nustačius cirkuliuojančias vėžines ląsteles ir jas sunaikinus iki metastazių susiformavimo galima žymiai pagerinti ligonių prognozę. Cirkuliuojančias vėžines ląsteles įvairiais imunocitocheminiais būdais šiandien galima aptikti kaulų čiulpuose, pilvo ertmės



6 pav. Kaulų scintigrama

skystyje, kraujyje, limfmazgiuose. Bandoma tirti šlapimą, tulžį, seiles, kasos sultis (4). Imunocitocheminiais būdais mikrometastazės kaulų čiulpuose randamos daugiau nei dviem trečdaliams ligonių, sirgusių įvairių stadijų skrandžio vėžiu. Mikrometastazių buvimas kaulų čiulpuose nesiejamas nei su naviko vieta skrandyje, nei su limfmazgių būkle. Kuo stadija didesnė, tuo dažniau randama mikrometastazių (5). Mikrometastazių kaulų čiulpuose prognozinė reikšmė ligos eigai ir gydymo parinkimui kol kas nepakankamai ištirta. Teigiama, kad ne visais tokiais atvejais išsivysto makroskopinės metastazės, o metastazinis potencialas labiausiai priklauso nuo angiogenezę skatinančių veiksnių (6).

Skrandžio vėžio metastazės į kiaušides

Kauno medicinos universiteto klinikose pareng-

tuose kiaušidžių navikų tyrimo ir gydymo algoritmuose skrandžio ištyrimas privalomas. Todėl, įtarus kiaušidžių navikus ir ruošiant pacientės chirurginiam gydymui, neretai randama asimptominė skrandžio karcinoma. Kiaušidžių metastaziniai navikai sudaro apie 21,1 proc. (7). Krukenbergo navikai (metastazės kiaušidėse) yra žiedinių ląstelių karcinomos, kilusios iš skrandžio. Kadangi pašalinus tokius metastazinius kiaušidžių darinius, penkerius metus išgyvena 19 proc. ligonių, todėl kai kurie autoriai metastazinių kiaušidžių darinių tumorektomiją siūlo kaip paliatyviąją citoredukcinę operaciją (7). Ascito kaupimasis – dažnas išplitusio skrandžio vėžio gretutinis simptomas. Teigiama, kad metastazės pilvaplėvėje būna 10–20 proc. šių ligonių (8). Deja, pilvaplėvės karcinomatozė, nepaisant gydymo, taip pat yra nepalankios prognozės požymis.

Skrandžio vėžio metastazės kauluose

Skrandžio vėžys į kaulus metastazuoja gana retai. Autopsijų metu kaulų metastazės nustatomos 13,4 proc. mirusiųjų nuo skrandžio vėžio (9). Dažniausiai metastazės aptinkamos krūtininėje ir juosmeninėje stuburo dalyse. Jų dažniau aptinkama pirmuosius duėjus metus po gastrektomijos. Radus metastazių kauluose, ligonių gyvenimo trukmė vidutiniškai siekia vos 2–5 mėn. (9, 10). Metastazės dažniau būna osteolitinės, rečiau – kaulinės su antkaulio reakcija ar osifikuotos raumenyse. Ypač retas „*superscan*“ vaizdas – kaulų scintigrafijoje matomi dauginiai difuziniai radioaktyvaus žymens telkimosi židiniai visuose kauluose (11, 12). Metastazės kauluose dažnesnės esant žieduotųjų ląstelių karcinomai, blogai diferencijuotai karcinomai, scirotinio tipo adenokarcinomai, kai pažeista daug regioninių limfmazgių. Svarbu pažymėti, kad metastazuoti gali net pradinių stadijų tik gleivinę infiltruojantis skrandžio vėžys (13). Borrmann III–IV tipo invazinis vėžys metastazuoja dažniau (9). Jeigu yra metastazių kauluose, paliatyvioji chemoterapija mažai efektyvi, o paliatyvioji spindulinė terapija slopina tik skausmą. Esant osteoklastinėms metastazėms, galima skirti bifosfonatus. Aprašomas ir gydymas hipertermija (9).

Skrandžio vėžio metastazės kaulų čiulpuose

Metastazės kaulų čiulpuose ne visada rodo žaibišką ligos eigą. Aprašyta atvejų, kai metastazės kaulų čiulpuose aptinkamos praėjus 9, 11 ar 13 metų po skrandžio vėžio atsiradimo (14–16). Aprašoma, kad kaulų čiulpus dažniau infiltruoja muciną gaminančios adenokarcinomos ląstelės, o naviko metabolitai (pvz., mucinas) trikdo hemostazę, sukeldami įvairias hematologines komplikacijas (17–19). Kaulų čiulpų difuzinės infiltracijos pasireiškimo prognozuoti neįmanoma. Ji dažnesnė jaunesnio amžiaus ligoniams, sergantiems nediferencijuota adenokarcinoma. Esant kaulų čiulpų navikinei infiltracijai, kartu pasireiškia kraujo sutrikimų, būna žymiai padidėjęs šarminės fosfatazės (ŠF), laktatdehidrogenazės (LDH) kiekis, nedidelė hipokalcemija. Vidutinė gyvenimo trukmė, nustačius kaulų čiulpų infiltraciją – 2,6 mėnesio (20). Jei nėra kraujo sutrikimų, gyvenimo trukmė siekia 11 mėnesių, jei yra, vos apie du mėnesius, o prasidėjus diseminuotai intravaskulinei koaguliacijai (DIK) ar mikroangiopatinei hemolitinei anemijai – tik vienas mėnuo. Ligoniams, kuriems metastazavimo į kaulų čiulpus rizika yra didesnė, rekomenduojama reguliariai daryti biocheminius kraujo tyrimus ir kaulų scintigramas (21). Kraujo sistemos komplikacijos, esant navikinei kaulų čiulpų infiltracijai – blogos prognozės požymis. Šios patologijos gydymui bandoma taikyti pačius įvairiau-

sius citostatikus ir jų derinius, tačiau standartizuoto gydymo algoritmo nėra. Gydant kaulų čiulpų metastazes, mitomicinas neveiksmingas, kiek veiksmingesnis buvo 5-fluorouracilo, cisplatinos ir adriamicinino (intraarterialiai) derinys ar FAM (fluorouracilo, doksorubicino ir mitomicino) schema, Ardalano schema (fluorouracilas ir leukovarinas, vartojami kas savaitę) (19, 22). Kai kurie literatūros šaltiniai aprašo gerą gydymo poveikį metotreksatu ir fluorouracilu – remisiją net 10 mėnesių (14). Literatūroje aprašytas atvejis, kai po šešių FAMTX (fluorouracilo, doksorubicino ir metotreksato) kursų ligoniui, sergančiam išplitusiu skrandžio vėžiu, išnyko kaulų čiulpų infiltracija, buvo galima skrandžio rezekcija, be ligos progresijos ligonis stebėtas dar 27 mėnesius (23). Gydymo veiksmingumas vertintas pagal šarminės fosfatazės ir vėžio žymens CEA (vėžio embrioninis antigenas) dinamiką arba pagal radioindikatoriaus kaupimosi intensyvumą kaulų scintigrame (22, 24). Nors chemoterapija laikoma geriausia priemone DIK ir kitoms hematologinėms komplikacijoms išvengti, galimi papildomi gydymo metodai: gliukokortikoidai, trombocitų masės transfuzijos, plazmaferozė. Pasireiškus DIK, simptomiškai skiriama antikoagulantų, šviežios šaldytos plazmos (15, 16, 19, 25).

Kraujo sistemos sutrikimai sergant skrandžio vėžiu

Yra duomenų, jog skrandžio vėžys, net nemetastazavęs į kaulų čiulpus, per keletą metų paveikia humoralinį ir ląstelinį imunitetą: mieliogramoje mažėja mieloidinių ir eritroidinių ląstelių, daugėja plazmocitų, limfocitų (26). Tokie pokyčiai rodo stresinę imuniteto būklę. Kraujo sandaros paraneoplastiniai sutrikimai, sergant skrandžio vėžiu, gali būti patys įvairiausi: daugumai pasireiškia įvairios kilmės anemija, pusei ligonių – leukocitozė, trečdaliui – leukemoidinės reakcijos, pusei ligonių – hemolizė bei trombocitopenija (dažnai su DIK) (27). Neretai tokie ligoniai patenka į hematologijos skyrius įtarus leukemijas, kraujo krešumo sutrikimus, hemolizines anemijas. Trombotinė trombocitinė purpura pasireiškia hemolitine anemija, trombocitopenija, karščiavimu, neurologine simptomatika, inkstų nepakankamumu. Nereikėtų pamiršti, kad šiuos simptomus taip pat gali sukelti virusinė ir bakterinė infekcija, vaistai, jungiamojo audinio ligos, nėštumas ir solidiniai navikai. Esant tokiai klinikai, iš visų solidiniais navikais sirgusių pacientų, nepaisant visų gydymo metodų, per vienerius metus miršta 85 proc. ligonių (28).

Esant išplitusiam kaulų čiulpų pažeidimui, DIK dažna (24). Ši patologija gydoma ne tik antikoagu-

liantais, bet ir pašalinant pirminį naviką bei skiriant chemoterapiją doksorubicinu ir fluorouracilu (29). Galimi papildomi gydymo metodai gliukokortikoidais, plazmaferėzėmis (16).

Sisteminis metastazinio skrandžio vėžio gydymas

Dabar teigiama, kad, esant išplitusiam skrandžio vėžiui, nepriklausomai nuo metastazių vietos, chemoterapija geriau nei geriausias pagalbinis gydymas (30). Tačiau išskirtinai efektyvios schemos iki šiol nėra. Gydoma fluoropirimidinais, taksanais, irinotekanu, oksaliplatinu. Skrandžio navikai laikomi atspariais gydymui vaistais ir spinduliais. Blogiau diferencijuotiems, aneuploidiniams navikams būdingas didesnis proliferacinis aktyvumas, jie jautresni chemoterapijai. Metastazės limfmazgiuose jautresnės chemoterapijai nei pirminis skrandžio navikas, o metastazės kepenyse, atvirkščiai – mažiau jautrios nei pirminis navikas. Jei nustatomas MRP (angl. *multidrug-resistance asso-*

ciated protein) genas, navikas būna mažiau jautrus etopozidui, adriblastinui. Kai p53 geno raiška padidėjusi, navikai chemoterapijai būna jautresni.

Tikimasi, kad taikant biologinę terapiją, bus galima padidinti šiandien chemorezistentiškais laikomų navikų jautrumą chemoterapijai (31).

Išvados

1. Skrandžio vėžys neretai metastazuoja į kiaušides, todėl, aptikus darinius kiaušidėse, diferencijuojant būtina atlikti skrandžio tyrimus.

2. Piktybinio naviko metastazės kaulų čiulpuose ne visada rodo žaibišką ligos eigą, bet kraujo sistemos komplikacijos, esant navikinei kaulų čiulpų infiltracijai, yra blogos prognozės požymis.

Padėka

Dėkojame gyd. D. Jančiauskui ir gyd. V. Šarauskui už konsultacijas ir pagalbą rengiant straipsnį.

Disseminated ovarian, bone, and bone marrow metastases from gastric cancer

Sigita Neverauskienė, Eglė Machtejevienė, Daiva Vaitkienė, Edita Bronė Juodžbalienė¹

Department of Obstetrics and Gynecology,

¹*Department of Oncology, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

Key words: gastric cancer; bone metastases of gastric cancer; disseminated bone marrow metastases from gastric cancer.

Summary. The main cause of death in patients with gastric cancer is disease dissemination. It is not clear why gastric cancer metastasizes to different organs. Early detection and destruction of circulating malignant cells before developing metastases may markedly improve survival of these patients. Krukenberg tumors (metastases of non-gynecological origin in the ovaries) usually are circular cell carcinomas of gastric cancer. Bone metastases of gastric cancer are rare, but if they are diagnosed, patients survive only 2–5 months on the average. Disseminated bone marrow metastases from gastric cancer do not always show the sudden course of the disease, but hematological complications are signs of poor prognosis. Hematological paraneoplastic disorders can be miscellaneous: they usually manifest as anemia of various origin, as leucocytosis in half of the patients, as leukemoid reactions in one-third of the patients, and as hemolysis and thrombocytopenia in half of the patients (often with disseminated intravascular coagulation). Currently, chemotherapy is the most effective treatment for outspread gastric cancer. Unfortunately, there is no exclusively effective scheme for treatment. Lymph node metastases are more sensitive to chemotherapy than primary gastric cancer, while in contrary, hepatic metastases are less sensitive than primary gastric cancer. This article includes a literature review and a rare case of gastric cancer.

Correspondence to E. Machtejevienė, Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: egle.macht@takas.lt, egle_macht@yahoo.com

Literatūra

1. Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, Baba H, Sugimachi K. Tumor growth patterns and biological characteristics of early gastric carcinoma. *Oncology* 2001;61(2):102-12.
2. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(4):207-16.
3. Takebayashi M, Nishidoi H, Kimura O, Ikeguchi M, Kawasumi H, Makino M, et al. Metachronous hematogenous metastasis of gastric cancer-histopathologic characteristics of gas-

- tric cancer developing of the liver, lung or bone metastasis. *Gan No Rinsho* 1985;31(1):40-4.
4. Vogel I, Kalthoff H. Disseminated tumour cells. Their detection and significance for prognosis of gastrointestinal and pancreatic carcinomas. *Virchows Arch* 2001;439(2):109-1.
 5. Liu F, Li J, Zhang J. Detection of micrometastases in the bone marrow in patients with gastric cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1995;33(9):554-6.
 6. Maehara Y, Hasuda S, Abe T, Oki E, Kakeji Y, Ohno S, et al. Tumor angiogenesis and micrometastasis in bone marrow of patients with early gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(9):2129-34.
 7. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, Seino H, Ohira H, Sawai K, et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):314-7.
 8. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000;58(2):96-107.
 9. Nishidoi H, Koga S. Clinicopathological study of gastric cancer with bone metastasis. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(5 Pt 2):1717-22.
 10. Yoshikawa K, Kitaoka H. Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1983;13(3):173-6.
 11. Narvaez JA, Narvaez J, Clavaguera MT, Juanola X, Valls C, Fiter J. Bone and skeletal muscle metastases from gastric adenocarcinoma: unusual radiographic, CT and scintigraphic features. *Eur Radiol* 1998;8(8):10.
 12. Kato M, Sugano K, Saito E, Natomi H, Takaku F, Yau I, Tange T, Fukusato T, Machinami R. Two cases of advanced gastric cancer with diffuse carcinomatosis of the bone marrow showing a widespread osteoplastic bone metastasis. *Gan No Rinsho* 1990;36(4):551-6.
 13. Kobayashi M, Araki K, Matsuura K, Kawai S, Moriki T. Early gastric cancer giving rise to bone and brain metastases – a review of the Japanese literature. *Hepatogastroenterology* 2002;49(48):1751-4.
 14. Noda N, Sano T, Shirao K, Ono H, Katai H, Sasako M, Maruyama K. A case of bone marrow recurrence from gastric carcinoma after a nine-year disease-free interval. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26(6):472-5.
 15. Mizuno I, Izeki O, Nakahara S, Kawamoto K, Onga T, Matsuoka H, et al. Disseminated carcinomatosis of the bone marrow occurring 11 years after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Rinsho Ketsueki* 1998;39(9):670-5.
 16. Chevalet P, Moreau A, Muller F, Berthelot JM, Hamidou M, Prost A. Extensive bone marrow necrosis and thrombotic microangiopathic anemia revealing disseminated adenocarcinoma. *Presse Med* 1998;27(24):1213-5.
 17. Mauron H, Streuli R. Anemia, subcutaneous bleeding and weight loss. Disseminated metastasizing, mucinous adenocarcinoma of the stomach. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89(39):1568-72.
 18. Tsuchiya Y, Ishibashi H, Ohtsuka T, Nagasawa K, Niho Y, Ide K. Mucin-producing signet ring cell carcinoma of stomach accompanied by microangiopathic hemolytic anemia and disseminated intravascular coagulation: a case report. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1989;80(10):477-81.
 19. Dempke W, von Pöbloski A, Kellner O, Wolf HH, Schmoll HJ. Hemorrhagic diathesis as initial symptom of stomach carcinoma. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112(24):1053-8.
 20. Kamiya T, Honda K, Kizaki M, Maruyama T, Masuda T, Suzuki O, et al. Clinicopathological studies on disseminated carcinomatosis of the bone marrow occurring through metastasis of gastric carcinoma. *Gan No Rinsho* 1985;31(7):819-26.
 21. Etoh T, Baba H, Taketomi A, Nakashima H, Kohnoe S, Seo Y, et al. Diffuse bone metastasis with hematologic disorders from gastric cancer: clinicopathological features and prognosis. *Oncol Rep* 1999;6(3):601-5.
 22. Higashino Y, Nakamura T, Kato M, Asano E, Akimoto R, Uchida H, et al. Effective postoperative chemotherapy of gastric cancer associated with disseminated carcinomatosis of the bone marrow. *Gan No Rinsho* 1985;31(11):1456-62.
 23. Crivellari D, Carbone A, Sigon R, Buonadonna A, Cannizzaro R, Sorio R, et al. Gastric cancer with bone marrow invasion at presentation: case-report and review of the literature. *Tumori* 1995;81(1):74-6.
 24. Imai Y, Asakura Y, Kinoshita M, Sueyoshi T, Eguchi Y, Oota S, et al. Disseminated bone marrow metastases from gastric cancer: detection and monitoring the effectiveness of chemotherapy by bone marrow scintigraphy. *Kaku Igaku* 2001;38(3):237-40.
 25. Carr DJ, Kramer BS, Dragonetti DE. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with metastatic gastric adenocarcinoma: successful management with plasmapheresis. *South Med J* 1986;79(4):476-9.
 26. Dobrodeev GV. Bone marrow cellular makeup in stomach cancer. *Vopr Onkol* 1979;25(11):20-3.
 27. Gabrys K, Nowicka J, Medras E, Pabisek D, Mazur G, Jelen M. Haematologic changes in gastric cancer. *Pol Tyg Lek* 1995;50(1-35):809-11.
 28. Girard P, Tardy B, Page Y, Mosnier JF, Tardy-Poncet B, Bertrand JC. Thrombotic thrombocytopenic purpura disclosing cancer: apropos of 2 cases. *Presse Med* 1995;24(3):175-8.
 29. Sadamoto Y, Haruma K, Tokumo K, Teshima H, Murakami S, Sumii K, et al. Advanced gastric cancer with DIC and multiple bone metastases treated with surgical resection and chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987;14(6 Pt 1):1921-5.
 30. Van Cutsem E, Haller D, Ohtsu A. The role of chemotherapy in the current treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002;5 Suppl 1:17-22.
 31. Ichiyoshi Y, Endo K, Yamamoto M, Maehara Y, Sugimachi K. Biological features determining the chemosensitivity of gastric cancer. *Hum Cell* 1995;8(4):157-61.

Straipsnis gautas 2005 07 12, priimtas 2006 10 29
Received 12 July 2005, accepted 29 October 2006