

# ОБЗОРЫ

УДК 616.24-006.4:616-073.756.8

## ПЕРВИЧНАЯ СИНХРОННАЯ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕОПЛАЗИЯ ЛЕГКИХ (КЛИНИКО-РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В.Леншин<sup>1</sup>, А.В.Ильин<sup>1</sup>, А.Н.Одирев<sup>1</sup>, С.А.Крайнов<sup>1</sup>, А.В.Побережский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

<sup>2</sup>Амурский областной онкологический диспансер, 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

### РЕЗЮМЕ

Первично множественные злокачественные опухоли или как принято обозначать их многими, отечественными авторами «полинеоплазия» (ПНП), не являются столь редким заболеванием. Об этом свидетельствует информация в многочисленных отечественных и зарубежных публикациях. Своевременная диагностика ПНП позволяет успешно решать вопросы более решительной, одномоментной и максимально радикальной хирургии, либо стереотаксической абляционной радиотерапии. У больных с метастазами, как правило, выполняется либо паллиативное хирургическое вмешательство, либо проводится симптоматическое лечение. Разработано множество критериев, на основе которых выставляется ПНП и проводится дифференциальный диагноз с метастазами. Верификация диагноза до операции достигается использованием эндобронхиальных, чрезобронхиальных, трансторакальных, эндовидеохирургических торакоскопических биопсий, а при совпадении гистологической структуры новообразований, для уверенного исключения метастазов, выполняются иммуногистохимические исследования. Подавляющим числом специалистов, первостепенная роль в диагностике и дифференциальной диагностике ПНП отводится лучевым методам диагностики и, в первую очередь, современной компьютерной томографии, позволяющей выполнять необходимую постпроцессинговую обработку изображений.

Нам в своей практической работе приходилось неоднократно успешно, а иногда и гиподиагностировать ПНП с поражением различных органов и систем. Специальной статистики мы не вели. В данной работе представлена презентация одного из трех клинических наблюдений синхронной первично множественной легочной мультицентрической ПНП. Представлен аналитический обзор литературы последних лет, отражающий клиническую характеристику ПНП, современных методов

диагностики с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Кроме того отражены дифференциально-диагностические алгоритмы, которые могут быть использованы как на амбулаторно-поликлиническом этапе, так и в специализированных центрах.

*Ключевые слова:* полинеоплазия легких, первично множественный рак легких, лучевая диагностика, компьютерная томография.

### SUMMARY

## PRIMARY SYNCHRONIC MULTICENTRIC POLYNEOPLASIA OF LUNGS (CLINICAL-RADIOLOGIC SURVEY, LITERATURE REVIEW)

A.V.Lenshin<sup>1</sup>, A.V.Ilin<sup>1</sup>, A.N.Odireev<sup>1</sup>,  
S.A.Kraynov<sup>1</sup>, A.V.Poberezhskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,  
675000, Russian Federation

<sup>2</sup>Amur Regional Oncological Dispensary,  
110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk,  
675000, Russian Federation

Multiple primary malignant tumors or polyneoplasia (PNP) as it is termed by many Russian scientists is not such a rare disease. A great number of Russian and foreign publications present a lot of information about it. Timely diagnosis of PNP allows to make successful decisions about single-step and maximally radical surgery or stereotactic ablative radiotherapy. Either palliative surgery or symptomatic treatment is done to patients with metastases. A lot of criteria for diagnosis of PNP have been developed and the differential diagnose with metastases is conducted. Verification of the diagnosis before the operation is achieved through the use of endobronchial, interbronchial, transthoracic, endovideosurgical, thoracoscopic biopsies, and if histological structure of tumors coincide, immunohistochemical

studies are carried out to exclude metastases. The majority of doctors consider the radiologic method and first of all computer-aided tomography which allows to do the necessary post processing of images to be the most important in the differential diagnosis of PNP.

This work presents one of three clinical observations of synchronic multifocal pulmonary multicentric PNP. The analytical survey of the literature published in recent years and reflecting the clinical characteristics of PNP and modern methods of diagnosis with the help of multislice computed tomography is presented. Besides, deferential-diagnostic algorithms which can be used both at the outpatient-polyclinic stage and within specialized centers have been shown.

*Key words: polyneoplasia of lungs, multiple primary lung cancer, roentgen diagnostics, computer-aided tomography.*

### Введение

За последние годы, наряду с повышением уровня заболеваемости злокачественными новообразованиями одиночных локализаций, отмечается увеличение частоты и первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) [1, 9, 18, 25, 32, 35, 38].

К настоящему времени накоплена достаточно обширная литературная информация, отражающая проблему распространенности, диагностики и лечения ПМЗО с поражением различных органов и систем. Имеющиеся сообщения по своему содержанию весьма разнообразны: в большинстве из них содержатся данные лишь об отдельных (казуистических) случаях, либо представляется информация в виде клинических наблюдений ограниченного числа пациентов; другие основываются на анализе статистически обобщенных крупных клинических материалов, которые аккумулируются в территориальных, межрегионарных или национальных канцер-регистрах.

О том, что ПМЗО в настоящее время регистрируются не так уж редко, утверждает большинство специалистов онкологов и радиологов. Многие отечественные авторы [4, 5, 7, 11] ПМЗО различных органов и систем организма человека обозначают термином полинеоплазия (ПНП). Это определение ПНП в последнее время находит все большее распространение в клинической практике, в научных работах и образовательных материалах. ПНП характеризуется возникновением у одного и того же больного, независимо друг от друга двух или более злокачественных опухолей [3, 11, 16]. ПНП могут возникать синхронно, метасинхронно (через различные промежутки времени), а иногда и по смешанному типу. Данные опухоли могут развиваться в одном органе (мультицентрические), в парных органах и в органах одной системы (функционально-зависимые), а также в органах и системах, не связанных функциональной зависимостью [3, 38, 39, 50, 55].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ 10) ПНП нашла свое отражение (класс II – Новообразования, C00-C97 – Злокачественные новообразования, C97 – Злокачественные ново-

образования самостоятельных (первичных) множественных локализаций).

Первые сообщения о ПМЗО появились в середине IX века. Однако вплоть до 50-х годов прошлого века описания случаев носили казуистический характер. ПНП выявляли в основном на аутопсии.

Мы полностью разделяем точку зрения В.Ю.Сельчук [10], о том, что «практически каждое описание хотя бы одного случая первично-множественного рака отличается усиленным вниманием к обоснованию диагноза, его критериям и вопросам поиска дифференциальных признаков между первичной опухолью и ее метастазами на клиническом, морфологическом, в том числе на цитоморфологическом, а в последние годы – и молекулярном уровнях». Здесь следует добавить, что информационный материал, отражающий особенности клинического применения высокотехнологических методов диагностики, включающих компьютерную томографию с современным программным обеспечением и набором инструментальных средств последнего поколения, несомненно, будет востребован в практике онколога, хирурга, патологоанатома и др.

### Из истории вопроса

Еще на рубеже X и XI веков Абу Али ибн Сина (Авиценна) описал случай двустороннего опухолевого поражения молочной железы. «...врач до основания вырезал у женщины пораженную раком грудь, но рак перешел на другую грудь... заболевание произошло вследствие перемещения материи» (цит. Д.М.Абдурашулова, К.Е.Никишина [1]). Им высказана догадка, что рак перешел на другую грудь, что двустороннее поражение раком этих органов может быть результатом независимого друг от друга возникновения опухолей либо результатом метастазирования («перемещения материи»).

Еще в 1989 г. крупнейший немецкий хирург T. Billroth [26] обратил особое внимание на множественные опухолевые поражения. Он наблюдал больного раком желудка и наружного уха и впервые подчеркнул, что 2 злокачественные опухоли могут развиваться у человека независимо друг от друга: либо одновременно, либо вторая возникает через некоторый промежуток времени после успешного оперативного удаления первой опухоли. Бильрот определил перечень критериев, согласно которым устанавливался факт первичной множественности злокачественных новообразований, что создало научный базис для будущих дескриптивных исследований. Сущность этих критериев следующая:

1. Каждая опухоль должна иметь различное гистологическое строение.
2. Каждая опухоль должна располагаться в различных органах.
3. Каждая опухоль должна давать свои собственные метастазы.

Эти критерии на протяжении многих десятилетий развития медицинской науки претерпевали множество существенных изменений. Критерии для суждения о ПМП в настоящее время упрощены, но применение их в практической работе представляет нелегкую задачу.

Фактически требуется только одно условие – при множественных образованиях необходимо исключить метастатическую связь опухолей.

Среди отечественных специалистов более широко используются классификационные признаки ПНП, предложенные МНИОИ им. П.А.Герцена [19]. Среди них особое значение имеют обособленность опухолевого роста, разное гистологическое строение или различия в степени дифференцировки опухоли, в том числе с учетом иммуногистохимических исследований.

Большинство зарубежных специалистов для доказательства первичности мультифокальных опухолей, используют критерии Мартини-Меламед [44]. В 1975 г. торакальный хирург N.Martini и патологоанатом M.R.Melamed предложили набор диагностических критериев, предназначенных для диагностики множественных первичных опухолей. Эти критерии следующие. Если опухоли присутствуют одновременно, они должны быть отделены и должны быть гистологически различными. Если обе опухоли имеют одинаковую гистологию, но находятся в разных легких, различных долях и сегментах, не имеют общих лимфатических сосудов и нет отдаленных метастазов, то они считаются независимыми первичными опухолями. Если эти критерии не выполняются, то из двух опухолей одна считается первичной, а вторая опухоль – метастазом (опухоль IV стадии). У опухолей с той же гистологией, без соединения лимфатическими путями, интервал между первичной и вторичной опухолью должен быть не менее 2 лет. Такие условия позволяют считать множественные первичные опухоли метасинхронными.

Эти критерии до сих пор используются и включены в текущие издания Американского объединенного комитета по раку – «American Joint Committee on Cancer» (AJCC) и Международного союза против рака «Union for International Cancer Control» (UICC).

Оригинальная точка зрения в 1967 г. представлена в двух публикациях R.A.Willis [52, 53]. Автор выдвигает теорию опухолевого поля, где объясняет возможность развития множественных мультицентрических опухолей одного органа из многочисленных точек роста в пределах единого опухолевого поля. Исходя из этой теории, новообразования возникают из большего или меньшего поля подготовленных тканей, т. е. канцерогенные агенты, воздействуя на множество клеток, одновременно могут получить ответную реакцию в виде малигнизации в отдельных клетках или небольших обособленных группах клеток.

### ***Распространенность ПНП***

В отечественной и зарубежной литературе сведения о частоте возникновения ПНП варьируют в довольно широких пределах: от 1,5 до 35% по клиническим данным и от 7 до 20% при исследовании патологоанатомического материала (цит. Д.А.Шишкина и соавт. [20]).

Показатель заболеваемости ПНП в России в 2004 г. составил 8,3 на 100 тыс. населения, а доля синхронно развившихся новообразований от общего числа пер-

вично-множественных опухолей достигла в среднем 33% [9].

По данным Д.А.Шишкина и соавт. [20], в Томской области за период с 1991 по 2001 г. было зарегистрировано 842 больных ПНП различных локализаций, что составило 4,1% от всех онкологических больных, взятых на учет за это время. В структуре заболеваемости, как у мужчин, так и у женщин преобладали метасинхронные опухоли. Заболеваемость метасинхронными ПНП у мужчин составила 4,8, у женщин – 5,8 случаев на 100 тыс., синхронные опухоли зарегистрированы, соответственно, у 2,5 и 1,7 на 100 тыс. населения. В динамике за 10 лет наблюдения отмечался рост заболеваемости ПНП более чем в 3 раза.

S.Powell et al. [47] за пятилетний период наблюдений проанализировали 4449 пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. ПНП зарегистрированы у 506 больных (11,4%), из них 383 (75,5%) имели метасинхронные образования и 124 (24,3%) – синхронные.

R.T.Grundmann, F.Meyer [37], обобщив ряд наиболее полных канцер-реестров, подчеркивают, что распространенность пациентов с ПНП колеблется от 6,6 до 9%.

По данным В.И.Чиссова [18] в России отмечается рост показателя заболеваемости ПНП, который за последние 10 лет вырос в 2,3 раза. В 2005 г. доля ПМЗО среди всех впервые диагностированных злокачественных новообразований составила 3,4%, в то время как в 1991 г. – 1,9%.

В публикациях последних лет широко обсуждаются причины роста заболеваемости ПНП и подчеркивается, что помимо истинного увеличения числа заболевших, большую роль играет совершенствование методов обследования онкологических больных, связанных с внедрением в клиническую практику высокоинформативных диагностических технологий [25, 28, 43, 54]. Ряд авторов [12, 13, 17, 25, 38] так же отмечают, что улучшение качества регистрации и учета указанной категории опухолей связано с созданием ряда популяционных регистров опухолевых заболеваний (канцер-регистров).

Учет ПНП в России ведется в формах государственной онкологической статистики с 1989 г. С 1989 по 1995 г. абсолютное число случаев ПНП возросло на 104,1%, что связано с улучшением регистрации и соблюдением инструкций для выявления этой патологии, особенно при организации федеральных канцер-регистров [9]. По данным авторов, с организацией популяционного ракового регистра по Санкт-Петербургу число ПНП возросло более чем в 10 раз. Положительные эффекты получены при организации канцер-регистров и в ряде зарубежных стран [21, 37, 38].

Одной из главных задач при выявлении множественных опухолевых поражений является необходимость их четкого разграничения, т.е. следует определить, являются ли они первично-множественными или метастатическими. Л.Н.Бисенков и соавт. [2] отмечают, что сложность дифференциальной диагностики истинной ПНП, рака легкого с отдаленными ме-

тастазами и метастатического поражения легкого с локализацией первичной опухоли в другом органе нередко приводит к отказу от хирургического лечения. Авторами обследовано 256 больных с двойной локализацией опухолевого поражения, включая легкие. Выявлено, что до операции диагноз первичной множественности опухоли определялся только предположительно, т.к. не всегда удавалось гистологически верифицировать каждое из патологических новообразований и, следовательно, достоверно провести грань между истинной ПНП и метастатическим поражением. Авторами подчеркивается, что при совпадении гистологической структуры новообразований (7 наблюдений) для исключения метастазов выполнялись иммуногистохимические исследования с использованием антител к 6 антигенам: СК-19, p53, СЕА, Нур-1, РЕ-10 и Ki-67. В 3 наблюдениях проводились исследования хромосомного состава опухолевых клеток с этой же целью.

### *Легочные формы ПНП*

Многими отечественными и зарубежными авторами [2, 15, 19, 27, 30, 54] проанализирован и систематизирован большой клинический материал, касающийся диагностики и лечения непосредственно легочных форм ПНП.

А. Coyte et al. [30] считают, что общепринятые критерии ПНП и классификации множественных опухолевых поражений легких не удовлетворяют в полной мере современным требованиям медицины. Авторы, изучив архивный материал и результаты опросов многих специалистов (пульмонологов, онкологов и радиологов), касающиеся пациентов с множественными опухолями легких, отмечают, что ни одна из классификаций не одобрена большинством экспертов. Отмечено, что в 86% случаев наблюдаются первичные двойные опухоли с различным гистологическим строением, и только в 14% регистрируется первичные мультифокальные формы рака лёгких.

Интересные данные, раскрывающие структуру заболеваемости ПНП на примере Томской области, приводят в своих исследованиях Д.А. Шишкин и соавт. [20]. Как авторам удалось установить, наиболее часто у мужчин имели место ПНП легких (23,3%), предстательной железы (14%), желудка (11,3%). Реже наблюдались ПНП гортани (7%), кожи (6,7%), мочевого пузыря (6,7%), орофарингеальной области (5,7%), ободочной кишки (4,7%), пищевода (4,7%) и нижней губы (2,7%). Среди женщин наиболее часто выявлялись ПНП молочной железы (14,6%). Первично-множественные опухоли кожи и желудка составили 12,6 и 9,3%, соответственно. Далее в убывающей последовательности диагностированы опухоли легкого (8,7%), ободочной кишки (7,7%) яичников (6,9%), щитовидной железы (6%), прямой кишки (5,4%), а также гемобласты (4,8%) и ПМЗО тела матки (4,6%). Особое внимание следует обращать на органы с высокой вероятностью возникновения ПНП: у женщин это гормонозависимые органы (репродуктивной системы, молочная железа), а также кожа и органы

желудочно-кишечного тракта; у мужчин – мочеполовые органы (предстательная железа, мочевой пузырь) а также легкие, желудок, нижняя губа, кожа.

И.М. Фролов и соавт [15] отмечают, что увеличение частоты ПНП с поражением легких обусловлено ростом заболеваемости раком легкого, совершенствованием методологии обследования онкологических больных, использованием диагностических методов с высокой разрешающей способностью, увеличением числа длительно живущих больных после радикального лечения рака легкого и других локализаций с потенциальной возможностью возникновения второй метакронной опухоли. Среди больных с полиорганными ПНП двухсторонний рак легкого выявляют у 43,2% пациентов. Если рак появляется в одном органе системы, другая первичная опухоль наиболее часто проявляется в органе той же системы, отмечали еще в 1932 г. Hurt и Broders (цит. И.М. Фролов и соавт [15]). Такая многоочаговая малигнизация является ответом морфологически и функционально однородных тканей на экзогенное или эндогенное воздействие. Авторы считают, что с точки зрения генетики риск возникновения ПНП определяется как интенсивным воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, так и степенью наследственной предрасположенности к опухолям.

Г.А. Франк и соавт. [14] проанализировали результаты внутрипросветной эндоскопической хирургии, фотодинамической терапии и их комбинации, которые были применены у 104 больных первично-множественным раком трахеи и бронхов (ПМРЛ). Для диагностики раннего ПМРЛ были использованы (самостоятельно или в комбинации): видеобронхоскопия высокого разрешения в белом свете и в NBI-режиме; аутофлюоресцентная видеобронхоскопия и 5-ALA-индуцированная флюоресцентная бронхоскопия; эндосонография; компьютерная томография или магнитно-резонансная томография органов грудной клетки; иммуноцитохимическое исследование скарификатов на эпителиальный муцин MUC-1. Результат лечения зависел от размера опухоли: полная регрессия в 100% наблюдений была достигнута при размере опухоли до 1 см. В сопоставлении с общим числом ПМЗО, наблюдавшихся авторами (n=147), полная регрессия достигнута в 89%. Сделан вывод, что эндоскопическое лечение (фотодинамическая терапия и аргоно-плазменная коагуляция) является методом выбора при раннем синхронном метакронном ПМРЛ у инкурабельных больных.

По данным ряда авторов [22, 29, 42] верификация диагноза до операции достигается использованием эндобронхиальных, чрезобронхиальных, трансторакальных, эндовидеохирургических торакоскопических биопсий. В. Arpınar Yigitbaş et al. [22] сравнили возможности обычной световой бронхоскопии (WLB) и аутофлюоресцентной бронхоскопии (AFB) в диагностике синхронного рака и предраковых поражений. Диагностические показатели точности для обнаружения синхронного рака и предраковых поражений при использовании WLB и AFB были, соответственно, сле-

дующими: чувствительность 77,8% против 100%, специфичность 37,5% против 3%; положительная прогностическая ценность 21,9% против 24,3%; отрицательная прогностическая ценность 88,2% против 100%. Относительная чувствительность AFB к WLB составляет 1,28.

Для исключения метастазов, при совпадении гистологической структуры новообразований, авторами выполнялись иммуногистохимические исследования с использованием антител к 6 антигенам. Или, в ряде случаев, проводились исследования хромосомного состава опухолевых клеток [34, 29, 41, 42, 46, 49].

По мнению С.М.Лазарева с соавт. [6], в настоящее время ПНП не является редкостью. Тем не менее, частота первично-множественных опухолей легких все еще колеблется от 0,04 до 13,4% от числа всех новообразований. По данным авторов, частота ПНП с поражением легочной ткани составляет 4,1% от количества обследованных и пролеченных больных раком легкого.

Некоторые специалисты при выборе оптимального терапевтического подхода и для более точного определения гистологического типа опухоли, при микроскопии у пациентов с ПНП придают большое значение использованию иммуногистохимических методов [41, 42]. Другие авторы [34, 46] предлагают методику молекулярно-геномного мутационного профилирования в гистологических препаратах.

S.A.Adebonojo et al. [21] проанализировали результаты хирургического и комбинированного лечения 51 пациента с синхронным и метакронным раком легких, отвечающих критериям Мартини-Меламед. Авторы пришли к выводу, что агрессивный хирургический подход является безопасным и оправданным у большинства пациентов с метакронным раком. Аналогичной точки зрения придерживаются и T.M.Aziz et al. [24], анализируемый материал у них так же содержит 51 пациента с синхронным и метакронным раком легких, отвечающих критериям Мартини-Меламед.

D.J.Finley et al. [33] разработали прогностические факторы исходов после хирургического лечения первичного синхронного рака легких на основе результатов лечения 175 пациентов. Авторы также предлагают агрессивную хирургическую тактику лечения множественных опухолей. Результаты лечения сопоставимы с хирургией одиночных образований легких. Критерии Мартини-Меламед с учетом гистологических подтипов могут определить соответствующую хирургическую тактику.

N.Girard et al. [35] для того, чтобы отличить первичный множественный рак легких от метастазов, помимо использования критериев Мартини-Меламед, предположили, что мутационное тестирование EGFR/KRAS мутации множественных аденокарцином легких может помочь в дифференциации нескольких первичных аденокарцином легких от метастатических поражений. Авторами отмечено, что молекулярная характеристика противоречит популярным критериям Мартини-Меламед у 32% пациентов с синхронными первичными образованиями.

Помимо результатов хирургического лечения полиорганных и, в том числе, легочных ПНП, рядом авторов [27, 31, 36] обсуждаются вопросы использования стереотаксической абляционной радиотерапии (САБР). Сущность метода заключается в том, что очень высокими дозами «точечно» облучается непосредственно опухолевая ткань при минимальном воздействии на окружающие здоровые органы.

Так, J.Y.Chang et al. [27] проанализировали ближайшие и отдаленные результаты лечения методом САБР 101 пациента с начальными стадиями ПНП легких. Двухлетняя выживаемость зафиксирована у 73,2% пациентов, четырехлетняя – у 47,5% больных. Авторами отмечено, что четырехлетняя выживаемость пациентов с метакронным раком несколько выше, чем синхронным (соответственно, 52,7 и 39,7%).

K.M.Creath et al. [31] изучили клинические данные 63 больных с ПНП органов дыхания у 15 были синхронные поражения, у 48 – метакронные. Авторы отмечают безальтернативность использования метода САБР у категории пациентов с высоким риском хирургической резекции. Медиана выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса оказалась более высокой у пациентов с метакронным раком.

G.H.Griffioen et al. [36] обобщили клинические результаты лечения методом САБР 62 пациентов, которые были направлены с диагнозом синхронной легочной ПНП. Общая выживаемость всех пациентов составила 31 месяц при двухлетней выживаемости 56%.

### *Лучевая диагностика ПНП*

Вопросы лучевой диагностики ПНП достаточно подробно освещены в большинстве публикаций как отечественных [6, 9, 10, 14], так и зарубежных [23, 40, 48, 50] исследователей.

Эффективность чрезбронхиальных и трансторакальных биопсий новообразований в легком значительно повышается (с чувствительностью до 87%) при выполнении их под контролем компьютерной томографии с использованием режущих автоматических игл для биопсии [47].

Рядом авторов [32, 40, 43, 56] предлагаются новые, уникальные, высокотехнологичные методы томографического исследования. H.K.Kim et al. [40] отмечают высокую эффективность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в дифференциальной диагностике бронхиолоальвеолярной карцином и первично множественного рака. N.Dulguenov, P.Dulguenov [32], отмечая высокий уровень заболеваемости синхронными опухолями пищевода и легких, предлагают бронхоскопию заменить на МСКТ. X.D.Liu et al. [43] констатируют рост заболеваемости ПНП в результате более широкого использования в практической работе МСКТ и позитронно-эмиссионной томографии. M.M.Yasuda et al. [56] считают, что МСКТ является безальтернативным методом в определении тактики хирургического лечения полифокальных опухолевых образований в легких.

В.Э.Федоровым и соавт. [13] для уточнения распро-

странности ПНП разработаны диагностические стандарты: УЗИ внутренних органов, рентгенологическое (МСКТ) исследование легких, при необходимости скintiграфия. В основу исследования легли клинические данные 92 пациентов.

В.Ю.Сельчук [10] считает, что в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований ведущей остается клиника заболевания. Высоким удельным весом отличается и рентгенологический метод диагностики опухолей. На третьем месте стоит лабораторный метод, включающий цитологическое исследование пунктатов. Неодинаковое значение имеют вышеперечисленные методы диагностики у мужчин и у женщин. Если у женщин на первом месте в диагностике стоит клиническое исследование, то у мужчин – рентгенологический метод.

#### **Клиническое наблюдение**

В своей повседневной практике нам неоднократно приходилось диагностировать (большой частью успешно) ПНП с поражением различных органов и систем. Ошибочные интерпретации данного заболевания в основном были связаны с гиподиагностикой. В задачи настоящего исследования не входит проведение специальной обобщающей статистики, т.к. в имеющейся обширной литературе сведения о полиорганный ПНП отражены довольно полно, с использованием современных диагностических и лечебных технологий. Что касается мультицентрической (изолированной) ПНП с поражением непосредственно органов дыхания, то эта форма опухолевого процесса встречается крайне редко и, следовательно, литературная презентация подобных наблюдений, даже единичных, как правило, эксклюзивных, на наш взгляд, должна быть интересна специалистам любого профиля, и в первую очередь онкологам, лучевым диагностам, фтизиатрам, пульмонологам и др.

В условиях консультативной поликлиники ДНЦ ФПД СО РАМН за период 2011-2013 гг. нами было диагностировано 3 случая первичных синхронных опухолей одного или двух легких. В данной публикации представлено одно из наблюдений, отличающееся своей оригинальностью, которая отражает широкий спектр организационных и проблемных вопросов, касающихся как современной лучевой диагностики, так и рентгеносемиотики, позволяющей не только точно диагностировать, но и успешно решать вопросы выбора методов верификации диагноза, оптимизации лечебной тактики, прогнозирования патологического процесса.

*Больной Т., 55 лет, направлен на консультацию в поликлинику ДНЦ ФПД СО РАМН с жалобами на одышку, общую слабость, боли в суставах. Неделию назад был выписан из ревматологического отделения клинической больницы, где ему был исключен ревматоидный полиартрит. В стационаре была сделана цифровая рентгенография в одной проекции, при анализе которой специалистами-радиологами и клиницистами патологических изменений в легких выявлено не было. По просьбе родственников, в условиях консультатив-*

*ной поликлиники ДНЦ ФПД СО РАМН была выполнена МСКТ с мультипланарной (МПП) и 3D реконструкциями, а также ретроспективно проанализирована и протоколно оформлена ранее выполненная рентгенограмма с «нормальными» характеристиками. При повторном анализе рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции (рис. 1А) определяются 3 округлых образования (в виде конгломератов), отмеченные стрелками, диаметром 3-5 см, исходящие из верхнего и средне-нижнего средостения, проецирующиеся на правое и левое легкое. При МСКТ (МПП во фронтальной проекции, уровень бифуркации трахеи) определяется ряд изменений. На границе S9 и S10 нижней доли левого легкого, непосредственно прилегая к диафрагме, визуализируется округлое образование, диаметром 2,9 см, с бугристыми контурами и спикурообразным, не резко выраженным лимфангоитом (рис. 1Б). В области левого корня дифференцируется центральное образование без четких границ, с приблизительными размерами 4×7 см, не имеющее оптической связи с периферическим, вышеописанным образованием. Данное центральное образование циркулярно суживает нижнедолевой бронх на всем его протяжении (до деления на сегментарные бронхи) и полностью перекрывает просвет, непосредственно у устья, язычкового бронха (рис. 1Б). Полное закрытие просвета язычкового бронха способствовало развитию ателектаза обоих язычковых сегментов (рис. 2А).*

*На рис. 2А (МПП в левой боковой проекции), в S9 нижней доли левого легкого визуализируется округлое образование, с полициклическими контурами, диаметром 4 см. Язычковая доля резко уменьшена в объеме, безвоздушна (ателектаз). На рис. 2Б представлена 3D реконструкция трахеобронхиального дерева (желтая стрелка указывает на суженный нижнедолевой бронх, черная стрелка – на «ампутацию» язычкового бронха). 3D реконструкция необходима для полипозиционного изучения зоны поражения, когда при вращении изображения в различных плоскостях, более детально и с высоким пространственным разрешением на экране монитора визуализируется патологический участок. Это является серьезным подспорьем, как радиологу-диагносту, так и оперирующему хирургу для планирования объема и тактики предстоящей операции.*

*На рис. 3А демонстрация возможностей 3D реконструкции поверхности тела для диагностики подмышечной метастатической лимфаденопатии (при осмотре клиницистом увеличенные подмышечные лимфоузлы не были зафиксированы). Опухолевые метастатические, а возможно и первичные множественные опухолевые конгломераты (n=4) в средостении отчетливо визуализируются при 3D реконструкции в левой боковой проекции (рис. 3Б).*

*Для верификации диагноза выполнена эндобронхиальная биопсия центрального образования и трансbronхиальная – периферической опухоли. Биопсия опухолевых конгломератов не проводилась, т.к. в связи с установленным, гистологически верифицированным диагнозом и инкурабельностью процесса она носила бы чисто академический характер*

При гистологическом исследовании в центральном образовании обнаружен плоскоклеточный, низкодифференцированный рак с внутрисосудистым ростом. В периферическом образовании выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома. Гистологическое

заключение: первично-множественный синхронный рак легкого. Диагноз основан на различной топографии не связанных между собой опухолей, их синхронном развитии, различном гистологическом строении.



Рис. 1. Больной Т., 55 лет. ПНП легких и средостения. А – рентгенограмма органов грудной клетки, прямая проекция. Определяются три опухолевых узла (стрелки), располагающихся в средостении. Органы средостения смещены влево. Определяется снижение пневматизации в нижних отделах левого легкого. Возможен ателектаз. Корни легких не расширены, структурные. Б – МСКТ органов грудной клетки, МПР в прямой проекции (трахеобронхиальный срез). В S9 нижней доли левого легкого визуализируется округлое образование, с полициклическими контурами, диаметром 4 см. В области левого корня определяется образование с нечетко дифференцируемыми границами, циркулярно суживающее нижнедолевой бронх на значительном протяжении (стрелка). Язычковый бронх (стрелка) в области устья циркулярно сужен и несколько дистальнее – с полным закрытием его просвета (симптом «ампутации»).

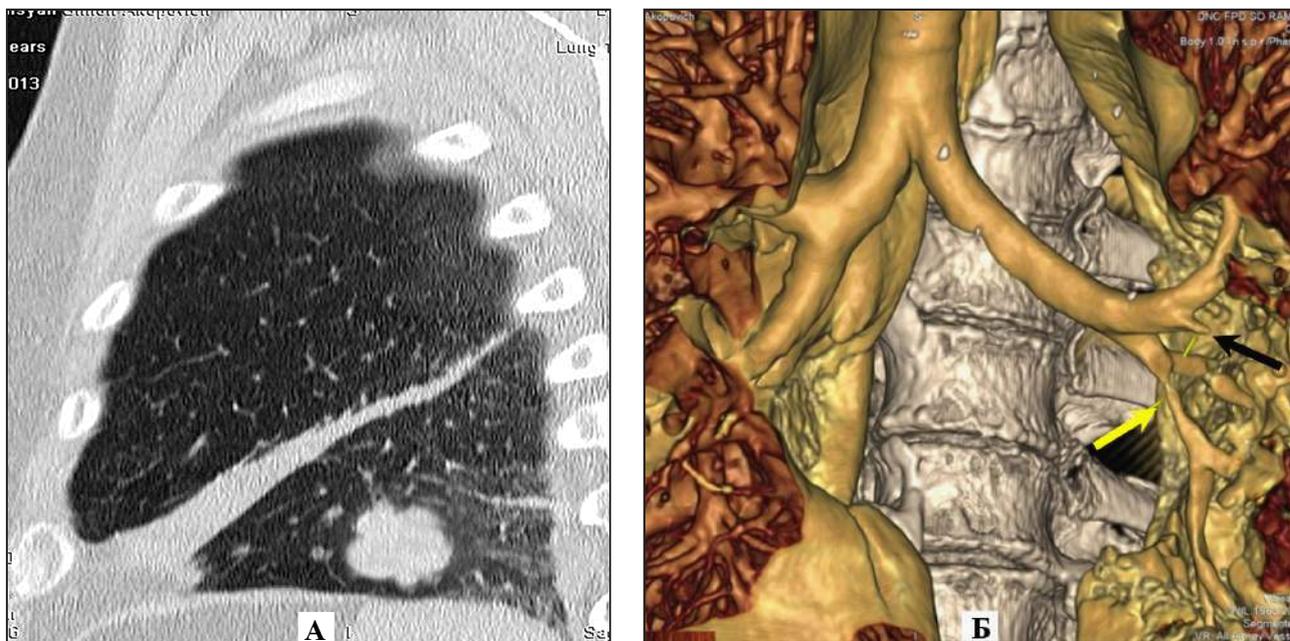


Рис. 2. Больной Т., 55 лет. ПНП легких и средостения, МСКТ. А – МПР, левая боковая проекция. Визуализируется ателектаз язычковых сегментов. В S9 нижней доли левого легкого визуализируется округлое образование, с полициклическими контурами, диаметром 4 см. Б – МСКТ органов грудной клетки, 3D реконструкция трахеобронхиального дерева в прямой проекции. Сужение нижнедолевого и ампутация язычкового бронхов (стрелки) полностью подтверждается результатам МПР реконструкции (рис. 1Б).

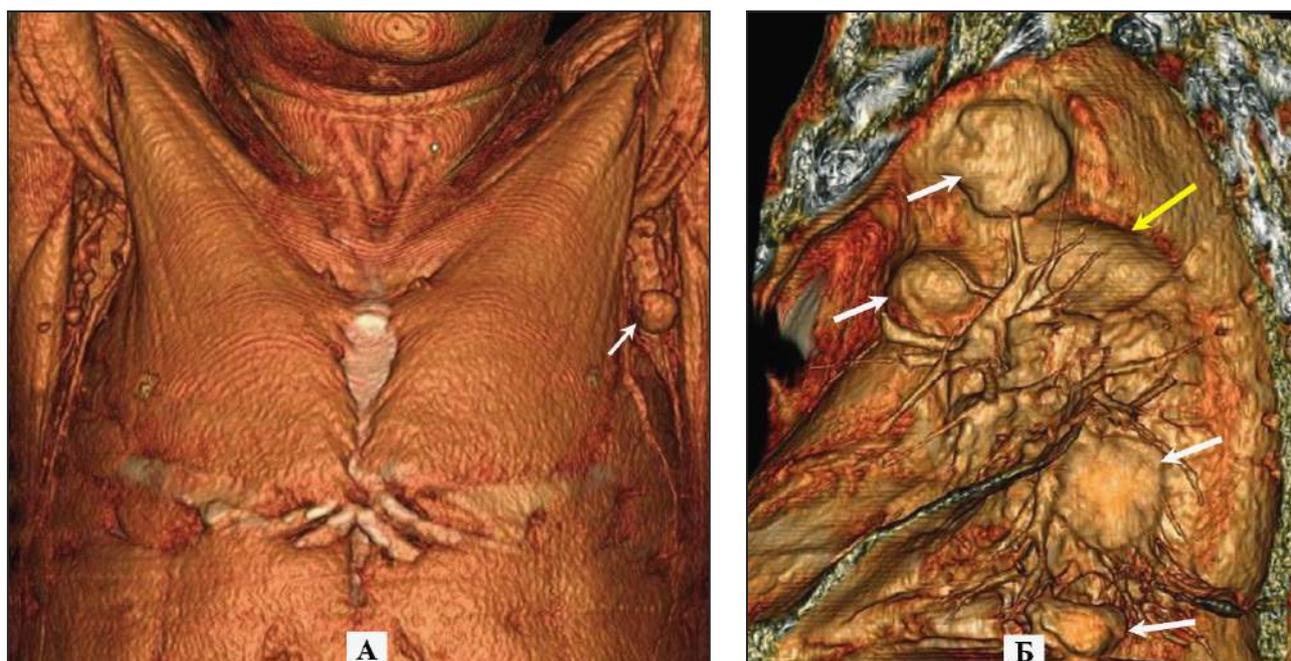


Рис. 3. Больной Т. 55 лет. ПНП легких и средостения, МСКТ. А – 3D реконструкция в прямой проекции – изображение кожных покровов. В левой подмышечной впадине визуализируется увеличенный метастатический лимфоузел (стрелка). Б – 3D реконструкция в левой боковой проекции. В средостении определяются массивные опухолевые конгломераты (n=4), отмеченные стрелками. Дуга аорты отмечена желтой стрелкой.

Таким образом, в представленном нами одном из трех клинических наблюдений у пациента 55 лет имеется ряд особенностей, заслуживающих клинического разбора:

- имеет место крайне редко встречаемый опухолевый процесс – ПМЗО одного органа (мультицентрическая полинеоплазия);
- клиническая картина стертая и не характерная для генерализованного опухолевого процесса, о чем свидетельствует выписка из истории болезни недельной давности из стационара клинического учреждения;
- при ретроспективном анализе представленной рентгенограммы, выполненной в одной проекции, можно констатировать грубую диагностическую ошибку (не распознаны 3 образования, исходящие из средостения, как выяснилось в последующем – злокачественные метастатические конгломераты средостения);
- современные возможности постпроцессинговой обработки изображений при МСКТ позволяют значительно лучше детализировать рентгенологические изменения и пространственные характеристики патологического процесса, особенно при полипозиционной 3D визуализации.

Данная презентация должна заострить внимание клиницистов, патологоанатомов, лучевых диагностов и других специалистов на возможности возникновения столь редкого опухолевого процесса, на проблеме множественных, синхронных и метасинхронных первичных злокачественных опухолей различных органов и систем, что позволит более уверенно диагностировать эти заболевания, разрабатывать новые диагностические алгоритмы и совершенствовать лечебную тактику

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е. Первично-множественные опухоли. Ташкент, 1968. 649 с.
2. Одновременные операции при синхронном первично-множественном и метастатическом раке легкого и других органов / Л.Н.Бисенков [и др.] // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. 2006. Т.165, №6. С.9–14.
3. Гореликова О.Н. Первично-множественные злокачественные опухоли // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН. 1992. Т.3, №4. С.53–62.
4. Полинеоплазии рака ободочной кишки и улучшение их диагностики / А.В.Дашков [и др.] // Сибирский онкологический журнал 2009. №52. С.59–60.
5. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз / П.З.Куталия [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. №1. С.80–86.
6. Синхронные первично-множественные опухоли одной доли правого легкого / С.М.Лазарев [и др.] // Вестник хирургии имени И.И.Грекова. 2006. Т.165, №5. С.76–77.
7. Максимов С.Я., Хаджимба А.С., Гершфельд Э.Д. Метасинхронные полинеоплазии после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Российский онкологический журнал 2010. №6. С.4–9.
8. Распространенность и риск возникновения первично-множественных опухолей по материалам популяционного канцер-регистра / С.П.Попова [и др.] // Российский онкологический журнал 1998. №5. С.4–7.
9. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы // Меди-

цинский альманах. 2011. №5. С.76–79.

10. Сельчук В.Ю. Диагностика первично-множественных злокачественных новообразований // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН. 1994. Т.5, №5. С.29–32.

11. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Рухадзе Г.О. Полинеоплазии у больных раком желудка: закономерности развития, результаты лечения // Вопросы онкологии 2012. Т.58, №6. С.754–776.

12. Соркин В.М. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями // Онкология. 2001. Т.3. С.136–138.

13. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований / В.Э.Федоров [и др.] // Медицинский альманах. 2011. №2. С.157–160.

14. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при первично-множественном раке легкого / Г.А.Франк [и др.] // Хирургия. 2010. №7. С.28–31.

15. Фролов И.М., Кудинова Е.А., Рожкова Н.И. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-множественного рака (литературный обзор) // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2012. Т.1, №12. С.5.

16. Хасанов Р.Ш., Латыпова Р.Ф., Яшина Л.В. Полинеоплазии: частота развития и прогноз // Проблемы клинической медицины. 2005. №4. С.28–30.

17. Лучевые методы диагностики первично-множественных опухолей и опухолевидных процессов молочной железы / В.Г.Черенков [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. 2013. Т.4, №1. С.52–57.

18. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично множественные злокачественные опухоли. М.: Медицина, 2000. 332 с.

19. Чиссов В.И. Онкология. М: Гэотар-Медиа, 2007. 544 с.

20. Анализ заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в томской области / Д.А.Шишкин [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2003. №2. С.24–29.

21. Adebonojo S.A., Moritz D.M., Danby C.A. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers // Chest. 1997. Vol.112, №3. P.693–701.

22. The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for precancerous lesions in operable primary lung cancer patients / В.Арпинар Yiğitbaş [et al.] // Tuberk. Toraks. 2013. Vol.61, №2. P.122–130.

23. Benefit of a second opinion: intrapulmonary metastases or multiple primary tumors? / M.J. ter Avest // J. Thorac. Oncol. 2013. Vol.8, №6. P.54–56.

24. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years / T.M.Aziz [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. Vol.21, №3. P.527–533.

25. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey / N.A.Babacan [et al.] // J. BUON. 2012. Vol.17, №4. P.770–775.

26. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. 14 Aufl. Berlin, 1889.

27. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially cur-

able approach to early stage multiple primary lung cancer / J.Y.Chang [et al.] // Cancer. 2013. Vol.119, №18. P.3402–3410.

28. Multiple malignant tumors / D.N.Chirila [et al.] // Chirurgia (Bucur). 2013. Vol.108, №4. P.498–502.

29. Cojocaru D.C., Dima-Cozma C., Postolache P. Metachronous lung cancer – case presentation // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2013. Vol.117, №3. P.686–689.

30. Coyte A., Morrison D.S., McLoone P. Second primary cancer risk – the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study // BMC Cancer. 2014. Vol.14, №1. P.272.

31. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers / K.M.Creach [et al.] // Radiother. Oncol. 2012. Vol.104, №1. P.19–22.

32. Dulguerov N., Dulguerov P. The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer // Rev. Med. Suisse. 2013. Vol.9, №400. P.1770, 1772–1774.

33. Predictors of outcomes after surgical treatment of synchronous primary lung cancers / D.J.Finley [et al.] // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol.5, №2. P.197–205.

34. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases / N.Girard [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. 2009. Vol.33, №12. P.1752–1764.

35. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines / N.Girard [et al.] // Chest. 2010. Vol.137, №1. P.46–52.

36. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery / G.H.Griffioen [et al.] // Radiother. Oncol. 2013. Vol.107, №3. P.403–408.

37. Grundmann R.T., Meyer F. Second primary malignancy among cancer survivors – epidemiology, prognosis and clinical relevance // Zentralbl. Chir. 2012. Vol.137, №6. P.565–574.

38. Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 chinese patients / F.Jiao [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. Vol.15, №1. P.331–334.

39. Metachronous multiple primary malignant neoplasms of the stomach and the breast: report of two cases with review of literature / V.S.Karthikeyan [et al.] // Int. Surg. 2014. Vol.99, №1. P.52–55.

40. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma / H.K.Kim [et al.] // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol.5, №2. P.206–210.

41. KRAS mutational analysis and immunohistochemical studies can help distinguish pancreatic metastases from primary lung adenocarcinomas / A.M.Krasinskas [et al.] // Mod. Pathol. 2014. Vol.27, №2. P.262–270.

42. Synchronous double primary lung cancers via p53 pathway induced by heavy smoking / C.C.Lin [et al.] // Ann. Saudi Med. 2010. Vol.30, №3. P.236–328.

43. Liu X.D., Qu Y., Lu S.S. Synchronous double pri-

mary lung cancer: a report of three cases // Chin. J. Cancer Res. 2014. Vol.26, №1. P.17–21.

44. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1975. Vol.70. P.606–612.

45. Use of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable multiple primary lung cancer / C.Matthiesen [et al.] // J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2012. Vol.56, №5.P.561–566.

46. Small-cell carcinoma in the setting of pulmonary adenocarcinoma: new insights in the era of molecular pathology / E.Norkowski [et al.] // J. Thorac. Oncol. 2013. Vol.8, №10. P.1265–1271.

47. Synchronous and metachronous malignancies: analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry / S.Powell [et al.] // Cancer Causes Control. 2013. Vol.24, №8. P.1565–1573.

48. Sachithanandan A., N.Y. Post-operative immunohistochemical diagnosis of two synchronous primary non-small cell lung cancers in a single lobe // Med. J. Malaysia. 2013. Vol.68, №2. P.175–176.

49. «Unique trend» and «contradictory trend» in discrimination of primary synchronous lung cancer and metastatic lung cancer / C.Shen [et al.] // BMC Cancer. 2013. Vol.13. P.467–471.

50. Distinct features of second primary malignancies in head and neck cancer patients in Japan / K.Shiga [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. 2011.Vol.225, №1. P.5–12.

51. Shrager J.B. Approach to the patient with multiple lung nodules // Thorac. Surg. Clin. 2013. Vol.23, №2. P.257–266.

52. Willis R.A. Pathology of tumours. London: Butterworth, 1967. 659 p.

53. Willis R.A. The unusual in tumour pathology // Can. Med. Assoc. J. 1967. Vol.97, №24. P.1466–1479.

54. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review / X.Xue [et al.] // J. Int. Med. Res. 2013. Vol.41, №6. P.1779–1787.

55. Yamanaka S., Sakamoto A., Tomoyasu H. Synchronous multiple primary lung and colon cancers // Kyobu Geka. 2013. Vol.66, №10. P.882–885.

56. How should synchronous multiple primary adenocarcinomas of the lung be resected? / M.Yasuda [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2014. Vol.97, №5. P.151–153.

## REFERENCES

1. Abdurasulov D.M., Nikishin K.E. *Pervichno-mnozhestvennyye opukholi* [Multiple primary tumors]. Tashkent; 1968.

2. Bisenkov L.N., Gaydar B.V., Shanin Yu.N., Parfenov V.E., Shalaev S.A., Orzheshkovskiy O.V., Kuznetsov I.M., Gonyat R.Ya. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova* 2006; 165(6):9–14.

3. Gorelikova O.N. *Vestnik Rossiyskogo nauchogo tsentra imeni N.N.Blokhina RAMN* 1992; 3(4):53–62.

4. Dashkov A.V., Frantsiyants E.M., Nepomnyashchaya E.M., Petrov D.S., Il'chenko S.A. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* 2009; 52:59–60.

5. Kutalia P.Z., Sel'chuk V.Yu., Payanidi Yu.G., Zhor-dania K.I., Shelepova V.M., Zakharova T.I. *Opukholi zhen-*

*skoy reproduktivnoy sistemy* 2011; 1:80–86.

6. Lazarev S.M., Ivanova T.V., Antonova I.V., Voronina O.V. *Vestnik khirurgii imeni I.I.Grekova* 2006; 165(5):76–77.

7. Maksimov S.Ya., Khadzhimba A.S., Gershfel'd E.D. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* 2010; 6:4–9.

8. Popova S.P., Sotnikova E.N., Starinskiy V.V., Remennik L.V., Kulikov E.P., Gantsev Sh.Kh., Merabishvili V.M., Andreeva L.V., Rebyakin V.G., Khanov A.M. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* 1998; 5:4–7.

9. Popova T.N., Fedorov V.E., Kharitonov B.S. *Meditsinskiy al'manakh* 2011; 5:76–79.

10. Sel'chuk V.Yu. *Vestnik Rossiyskogo nauchogo tsentra imeni N.N.Blokhina RAMN* 1994; 5(5):29–32.

11. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Rukhadze G.O. *Voprosy onkologii* 2012; 58(6):754–776.

12. Sorkin V.M. *Onkologiya* 2001; 3:136–138.

13. Fedorov V.E., Barsukov V.Yu., Popova T.N., Selezneva T.D. *Meditsinskiy al'manakh* 2011; 2:157–160.

14. Frank G.A., Sokolov V.V., Trakhtenberg A.Kh., Telegina L.V., Kolbanov K.I., Pikin O.V. *Khirurgiya* 2010; 7:28–31.

15. Frolov I.M., Kudinova E.A., Rozhkova N.I. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* 2012; 1(12):5.

16. Khasanov R.Sh., Latypova R.F., Yashina L.V. *Problemy klinicheskoy meditsiny* 2005; 4:28–30.

17. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Ivanchenko V.V., Tverezovskiy S.A., Aleksandrov A.S., Chistyakova T.V., Frumkin B.B. *Luchevaya diagnostika i terapiya* 2013; 1(4):52–57.

18. Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh. *Pervichno-mnozhestvennyye zlokachestvennyye opukholi* [Multiple primary malignant tumors]. Moscow: Meditsina; 2000.

19. Chissov V.I. *Onkologiya* [Oncology]. Moscow: Geotar-Media; 2007.

20. Shishkin D.A., Pisareva L.F., Choyzonov E.L., Odintsova I.N. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* 2003. 2:24–29.

21. Adebajo S.A., Moritz D.M., Danby C.A. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancers. *Chest* 1997; 112(3):693–701.

22. Arpinar Yiğitbaş B., Yurt S., Arpaçaç Koşar A.F., Işık N., Canel Karakaş E., Kutbay Özçelik H., Ürer N. The clinical value of autofluorescence bronchoscopy for pre-cancerous lesions in operable primary lung cancer patients. *Tuberk. Toraks* 2013; 61(2):122–130.

23. ter Avest M.J., Schook R.M., Postmus P.E., Grünberg K., Ylstra B., Paul M.A. Benefit of a second opinion: intrapulmonary metastases or multiple primary tumors? *J. Thorac. Oncol.* 2013; 8(6):e54–56.

24. Aziz T.M., Saad R.A., Glasser J., Jilaihawi A.N., Prakash D. The management of second primary lung cancers. A single centre experience in 15 years. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21(3):527–533.

25. Babacan N.A., Aksoy S., Cetin B., Ozdemir N.Y., Benekli M., Uyeturk U., Ali Kaplan M., Kos T., Karaca H., Oksuzoglu B., Zengin N., Buyukberber S. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey. *J. BUON.* 2012; 17(4):770–775.

26. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie. 14 Aufl. Berlin; 1889.
27. Chang J.Y., Liu Y.H., Zhu Z., Welsh J.W., Gomez D.R., Komaki R., Roth J.A., Swisher S.G. Stereotactic ablative radiotherapy: a potentially curable approach to early stage multiple primary lung cancer. *Cancer* 2013; 119(18):3402–3410.
28. Chirila D.N., Turdeanu N.A., Constantea N.A., Coman I., Pop T., Popp R.A., Balacescu O., Vesa S.C., Ciuce C. Multiple malignant tumors. *Chirurgia (Bucur)* 2013; 108(4):498–502.
29. Cojocar D.C., Dima-Cozma C., Postolache P. Metachronous lung cancer – case presentation. *Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2013; 117(3):686–689.
30. Coyte A., Morrison D.S., McLoone P. Second primary cancer risk – the impact of applying different definitions of multiple primaries: results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer* 2014; 14(1):272.
31. Creach K.M., Bradley J.D., Mahasittiwat P., Robinson C.G. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers. *Radiother. Oncol.* 2012; 104(1):19–22.
32. Dulguerov N., Dulguerov P. The indication of panendoscopy in the search for synchronous and metachronous head and neck cancer. *Rev. Med. Suisse*. 2013; 9(400):1770, 1772–1774.
33. Finley D.J., Yoshizawa A., Travis W., Zhou Q., Se-shan V.E., Bains M.S., Flores R.M., Rizk N., Rusch V.W., Park B.J. Predictors of outcomes after surgical treatment of synchronous primary lung cancers. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(2):197–205.
34. Girard N., Deshpande C., Lau C., Finley D., Rusch V., Pao W., Travis W.D. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(12):1752–1764.
35. Girard N., Deshpande C., Azzoli C.G., Rusch V.W., Travis W.D., Ladanyi M., Pao W. Use of epidermal growth factor receptor/Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog mutation testing to define clonal relationships among multiple lung adenocarcinomas: comparison with clinical guidelines. *Chest* 2010; 137(1):46–52.
36. Griffioen G.H., Lagerwaard F.J., Haasbeek C.J., Smit E.F., Slotman B.J., Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother. Oncol.* 2013; 107(3):403–408.
37. Grundmann R.T., Meyer F. Second primary malignancy among cancer survivors – epidemiology, prognosis and clinical relevance. *Zentralbl. Chir.* 2012; 137(6):565–574.
38. Jiao F., Yao L.J., Zhou J., Hu H., Wang L.W. Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 chinese patients. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(1):331–334.
39. Karthikeyan V.S., Sistla S.C., Srinivasan R., Basu D., Panicker L.C., Ali S.M., Rajkumar N. Metachronous multiple primary malignant neoplasms of the stomach and the breast: report of two cases with review of literature. *Int. Surg.* 2014; 99(1):52–55.
40. Kim H.K., Choi Y.S., Kim J., Shim Y.M., Lee K.S., Kim K. Management of multiple pure ground-glass opacity lesions in patients with bronchioloalveolar carcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(2):206–210.
41. Krasinskas A.M., Chiose S.I., Pal T., Dacic S. KRAS mutational analysis and immunohistochemical studies can help distinguish pancreatic metastases from primary lung adenocarcinomas. *Mod. Pathol.* 2014; 27(2):262–70.
42. Lin C.C., Chian C.F., Perng W.C., Cheng M.F. Synchronous double primary lung cancers via p53 pathway induced by heavy smoking. *Ann. Saudi. Med.* 2010; 30(3):236–238.
43. Liu X.D., Qu Y., Lu S.S. Synchronous double primary lung cancer: a report of three cases. *Chin. J. Cancer Res.* 2014; 26(1):E17–21.
44. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 70:606–612.
45. Matthiesen C., Thompson J.S., De La Fuente Herman T., Ahmad S., Herman T. Use of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable multiple primary lung cancer. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2012; 56(5):561–566.
46. Norkowski E., Ghigna M.R., Lacroix L., Le Chevalier T., Fadel É., Darteville P., Dorfmüller P., de Montpréville T.V. Small-cell carcinoma in the setting of pulmonary adenocarcinoma: new insights in the era of molecular pathology. *J. Thorac. Oncol.* 2013; 8(10):1265–1271.
47. Powell S., Tarchand G., Rector T., Klein M. Synchronous and metachronous malignancies: analysis of the Minneapolis Veterans Affairs (VA) tumor registry. *Cancer Causes Control* 2013; 24(8):1565–1573.
48. Sachithanandan A., N.Y. Post-operative immunohistochemical diagnosis of two synchronous primary non-small cell lung cancers in a single lobe. *Med. J. Malaysia* 2013; 68(2):175–176.
49. Shen C., Xu H., Liu L., Zhou Y., Chen D., Du H., Han Z., Che G. "Unique trend" and "contradictory trend" in discrimination of primary synchronous lung cancer and metastatic lung cancer. *BMC Cancer* 2013; 13:467–471.
50. Shiga K., Tateda M., Katagiri K., Nakanome A., Ogawa T., Asada Y., Kato K., Kobayashi T. Distinct features of second primary malignancies in head and neck cancer patients in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 225(1):5–12.
51. Shrager J.B. Approach to the patient with multiple lung nodules. *Thorac. Surg. Clin.* 2013; 23(2):257–266.
52. Willis R.A. Pathology of tumours. London: Butterworth; 1967.
53. Willis R.A. The unusual in tumour pathology. *Can. Med. Assoc. J.* 1967; 97(24):1466–1479.
54. Xue X., Liu Y., Pan L., Wang Y., Wang K., Zhang M., Wang P., Wang J. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41(6):1779–1787.
55. Yamanaka S., Sakamoto A., Tomoyasu H. Synchronous multiple primary lung and colon cancers. *Kyobu Geka* 2013; 66(10):882–885.
56. Yasuda M., Nagashima A., Haro A., Saitoh G. How

should synchronous multiple primary adenocarcinomas of the lung be resected? *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97(5):e151–153.

*Поступила 25.07.2014*

*Контактная информация*

*Анатолий Васильевич Ленишин,*

*доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, заведующий отделением лучевой диагностики, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.*

*E-mail: lenshin42@mail.ru*

*Correspondence should be addressed to*

*Anatoliy V. Lenshin,*

*MD, PhD, Professor, Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

*E-mail: lenshin42@mail.ru*