

В. Ю. Сельчук

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

НИИ клинической онкологии

Вопросы диагностики первично-множественных злокачественных новообразований всегда являлись предметом интенсивных обсуждений в литературе на протяжении всей истории изучения этого вида патологии. 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.

Крупнейший немецкий хирург Бильрот в 1889 г. установил перечень критериев, согласно которым устанавливался факт первичной множественности злокачественных новообразований и подводился научный базис для будущих дескриптивных исследований. Эти критерии таковы:

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

Описывая больного с синхронным раком желудка и кожи ушной раковины, он указывал, что «... в жизни индивидуума может также метакронно развиваться вторая карцинома, если по поводу первой опухоли было предпринято радикальное лечение» [3]. Критерии Бильрота, несмотря на их важность и полезность для науки, были крайне ограничивающими и сдерживали описание случаев первично-множественных злокачественных опухолей. Поэтому многие авторы их игнорировали. В 1913 г. Goetze [5] предложил видоизмененную классификацию Бильрота, имевшую определенное значение в клинической практике и в накоплении материала для последующих обобщений в литературе:

1. Макроскопическая и микроскопическая картина опухоли должна быть типичной для органа, в котором она развилась.
2. Главным должно быть исключение метастазов одной опухоли по отношению к другой.
3. Диагноз каждой из опухоли может быть подтвержден строением метастазов каждой из опухоли.

В 1932 г. Warren и Gates [8] предложили критерии первично-множественных злокачественных опухолей, получившие наибольшее распространение с небольшими изменениями или без таковых. Они формулируются следующим образом:

1. Каждая из опухолей должна быть несомненно злокачественной.

2. Каждая из опухолей должна располагаться на расстоянии от другой.

3. Должна быть исключена возможность метастатического поражения одной опухоли по отношению к другой.

В 1936 г. Burke [4] выдвинул эти же самые критерии для первично-множественных опухолей. Как дополнение к этим правилам некоторые авторы отмечают неизбежность исключения опухолей с известной тенденцией к мультицентрическому развитию [2, 7]. В 1947 г. Н. Н. Петров [1], рассматривая критерии первично-множественных злокачественных новообразований, пришел к заключению, что можно считать вполне достаточным критерием первичной множественности доказанную результатами морфологических исследований первичность, а не метастатическое происхождение каждой из опухолей.

Целью настоящей работы явился анализ значения клинических методов диагностики, данных лабораторного, рентгенологического и других методов дополнительного обследования больных в выявлении вторых злокачественных новообразований, позволивших установить клинический диагноз первичной множественности, а затем произвести забор материала для гистологического исследования и верифицировать клинический диагноз.

В основу положены материалы о 1050 больных первично-множественными злокачественными новообразованиями, у которых было выявлено 2246 злокачественных опухолей различных локализаций. Все диагнозы были подтверждены результатами гистологического исследования. Если клинический диагноз первичной множественности злокачественных новообразований был верифицирован только результатами цитологического исследования и не подтверждался гистологическим исследованием, подобные случаи в материалы не включались и нами не рассматривались. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере IBM PC/AT с помощью пакета SAS. Достоверность сравниваемых величин определялась по критерию Стьюдента.

Характеристика методов выявления первично-множественных злокачественных новообразований у 1050 больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, 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. Гистохимическое исследование костного мозга и клинические анализы крови при гемобластозах, иммуноморфологическую диагностику опухолей с помощью радиоиммуносоединений и определение, в частности, некоторых маркеров опухолей. Эндоскопическое исследование в клинике выполняется после рентгенологического, поэтому выявление второй опухоли с помощью эндоскопа без указаний на диагноз новообразования при предшествующем рентгенологическом исследовании

Т а б л и ц а 1. Методы выявления первичной множественности злокачественных новообразований

Метод выявления	Число больных			
	всего	мужчины	женщины	p
Клинический	420	125	295	<0,01
Рентгенологический	329	189	140	<0,05
Лабораторный	102	27	75	<0,01
Эндоскопический	94	64	30	<0,01
Хирургический	80	25	55	<0,01
Аутопсия	19	15	4	<0,05
Ультразвуковая КТ	3	1	2	>0,05
Другие	3	1	2	>0,05
Итого:	1050	447	603	<0,01

мы относили к эндоскопическому выявлению опухоли. Если во время операции по поводу, например, рака желудка, хирург выявил вторую опухоль в толстой кишке, которая до операции себя ничем не проявила, выявление новообразования мы относили к хирургическому методу диагностики. Несмотря на высокий уровень диагностических возможностей НИИ клинической онкологии, немалое число случаев первично-множественных злокачественных новообразований выявляются случайно во время хирургических вмешательств и на аутопсиях. 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. Важное значение в выявлении вторых опухолей у женщин отводится лабораторному методу, тогда как у мужчин приблизительно такое же значение имеют эндоско-

пические исследования. У женщин чаще чем у мужчин выявляются вторые опухоли на операциях, предпринятых по поводу других заболеваний, тогда как у мужчин повышенным, по сравнению с женщинами, остается число вторых опухолей, выявляемых на вскрытии. Эти и другие половые особенности, связанные с выявлением первично-множественных злокачественных новообразований, зависят, по-видимому, от локализации новообразований. Рассмотрим значение каждого из этих методов в выявлении первично-множественных злокачественных новообразований в зависимости от гистологической формы злокачественной опухоли (табл. 2).

Из 1050 больных вторая злокачественная опухоль эпителиальной природы наблюдалась у 937 (89,23%) человек, у 45 больных (4,29%) она относилась к гемобластомам, у 36 (3,43%) — к саркоме и у 25 (2,38%) — к меланоме.

С нашей точки зрения, наибольший интерес вызывают новообразования, которые были диагностированы во время хирургического вмешательства, выполнявшегося по поводу первой опухоли или острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, а также вторые опухоли, выявленные посмертно на секционном столе.

У 80 больных из 1050 диагноз первично-множественных злокачественных новообразований был определен во время хирургических вмешательств, выполненных по поводу других новообразований, и у 19 — на аутопсии (табл. 1 и 2). Распределение по органам вторых злокачественных опухолей, выявленных во время хирургического вмешательства, представлено в табл. 3, а на аутопсии — в табл. 4.

По нашим данным, наблюдались наибольшие затруднения в выявлении вторых злокачественных опухолей в органах женской половой сферы, а у мужчин — в органах пищеварительного аппарата (табл. 3 и 4). У подавляющего числа больных выявление второй злокачественной опухоли связано с оперативным вмешательством, выполненным по поводу первого злокачественного новообра-

Т а б л и ц а 2. Диагностические возможности клинического и других методов обследования в выявлении больных первично-множественными злокачественными новообразованиями

Диагноз	Число больных с выявленной второй злокачественной опухолью								Всего
	клинический	рентгенологический	лабораторный	эндоскопический	хирургический	аутопсия	ультразвуковой	другие	
Рак	374	318	57	92	75	15	3	3	937
Меланома	25	—	—	—	—	—	—	—	25
Саркома	13	9	6	2	4	2	—	—	36
Гемобласты	6	—	39	—	—	—	—	—	45
Карциноид	—	1	—	—	1	1	—	—	3
Карциносаркома	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Мезотелиома	—	—	—	—	—	1	—	—	1
Параганглиома	—	1	—	—	—	—	—	—	1
Ретинобластома	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Всего:	420	329	102	94	80	19	3	3	1050

Т а б л и ц а 3. Распределение выявленных во время хирургического вмешательства первично-множественных опухолей по органам

Локализация	Число больных			
	всего	мужчины	женщины	p
Яичники	32	—	32	—
Ободочная кишка	13	8	5	>0,05
Матка (тело+шейка)	9	—	9	—
Желудок	7	2	5	>0,05
Почка	4	3	1	>0,05
Забрюшинное пространство	3	3	—	—
Поджелудочная железа	3	2	1	>0,05
Щитовидная железа	2	1	1	>0,05
Маточные трубы	1	—	1	—
Ротоглотка	1	1	—	—
Мочевой пузырь	1	1	—	—
Мочеточник	1	1	—	—
Предстательная железа	1	1	—	—
Пищевод (нижне-грудной отдел)	1	1	—	—
Тонкая кишка	1	1	—	—
Всего:	80	25	55	<0,01

Т а б л и ц а 4. Распределение выявленных на аутопсии первично-множественных злокачественных новообразований по органам

Локализация	Число больных			
	всего	мужчины	женщины	p
Желудок	5	3	2	>0,05
Почка	3	3	—	—
Поджелудочная железа	2	2	—	—
Предстательная железа	2	2	—	—
Ободочная кишка	2	2	—	—
Брюшина	1	—	1	—
Забрюшинное пространство	1	—	1	—
Печень	1	1	—	—
Средостение	1	1	—	—
Подвздошная кишка	1	1	—	—
Всего:	19	15	4	<0,05

зования. Значительно меньшее число составили онокологические больные, ранее леченые по поводу злокачественного новообразования, у которых вторая злокаче-

Т а б л и ц а 5. Роль предоперационной диагностики и оперативного вмешательства в хирургическом выявлении первично-множественных злокачественных новообразований

Предоперационный диагноз	Число больных			p
	всего	мужчины	женщины	
Злокачественная опухоль	69	17	52	<0,01
Неопухолевый процесс	11	8	3	<0,05
Всего:	80	25	55	<0,01

ственная опухоль выявлена случайно во время оперативного вмешательства по поводу неопухолевого процесса (табл. 5).

Приведенные в табл. 5 данные указывают на важность предоперационного обследования онкологического больного, учета всех факторов, связанных как с возможным прогрессированием первой опухоли и выявлением второго новообразования, развившегося *de novo*, у больного, так и с наличием ургентного неопухолевого

Т а б л и ц а 6. Распределение первых злокачественных опухолей по органам в случаях выявления первичной множественности новообразований с помощью хирургического метода

Локализация первой опухоли	Число больных			p
	всего	мужчины	женщины	
Матка (тело+шейка)	23	—	23	—
Яичники	15	—	15	—
Желудок	13	10	3	<0,05
Толстая кишка	10	4	6	>0,05
Молочная железа	6	—	6	—
Легкое	3	3	—	—
Мочевой пузырь	3	3	—	—
Околоушная слюнная железа	1	—	1	—
Гортань	1	1	—	—
Забрюшинное пространство	1	—	1	—
Предстательная железа	1	1	—	—
Лимфатические узлы	1	1	—	—
Щитовидная железа	1	1	—	—
Яички	1	1	—	—
Всего:	80	25	55	<0,01

заболевания, чаще всего воспалительной природы, требующего срочного хирургического вмешательства.

Большой интерес вызывают диагнозы первых злокачественных опухолей больных, у которых вторая злокачественная опухоль не была выявлена до операции (табл. 6) или установлена посмертно (табл. 7).

Т а б л и ц а 7. Распределение по органам первых опухолей в случаях посмертно диагностированных первично-множественных злокачественных новообразований

Локализация	Число больных			Р
	всего	мужчины	женщины	
Лимфатические узлы	5	5	—	—
Желудок	4	4	—	—
Матка (тело)	2	—	2	—
Прямая кишка	2	2	—	—
Нижняя губа	1	—	1	—
Средостение	1	—	1	—
Костный мозг	1	1	—	—
Легкое	1	1	—	—
Плечо	1	1	—	—
Яичко	1	1	—	—
Всего:	19	15	14	<0,05

Таким образом, при выявлении вторых опухолей и установлении диагноза первичной множественности злокачественных новообразований при помощи хирургического вмешательства первые опухоли у больных наиболее часто локализовались в яичниках и матке, затем в желудке и толстой кишке. Меньшее значение имели локализации первых злокачественных новообразований в молочной железе, легком и мочевом пузыре. Единичные наблюдения вторых злокачественных опухолей, выявленных с помощью хирургического метода, наблюдались у больных с локализацией первого новообразования в гортани, околоушной слюнной, щитовидной и предстательной железах, яичках, забрюшинном пространстве, лимфатических узлах.

Таким образом, первая опухоль у данной группы больных наиболее часто располагалась в лимфатических узлах, желудке, теле матки и прямой кишке.

Важным показателем уровня диагностики как солидных, так и первично-множественных злокачественных опухолей является стадия опухолевого процесса. Из 1050 больных с второй злокачественной опухолью у 963 (91,7%) наблюдались новообразования с установленной клинической стадией заболевания. У 87 человек стадия не установлена, так как это были саркомы, гемобластозы и другие новообразования мезенхимного гистогенеза. Распределение вторых злокачественных опухолей по стадиям представлено в табл. 8.

Ранние стадии второй опухоли установлены у 189 мужчин и 322 женщин, что составило, соответственно, 19,63 и 33,44% ($t=8,62$; $p<0,01$). Третья и четвертая стадия установлены у 222 больных мужского пола и 230 — женского, соответственно 23,05 и 23,88% ($t=0,53$; $p>0,05$).

Следовательно, несмотря на важность дополнительных методов обследования в установлении диагноза первичной множественности злокачественных новообразований, ведущим методом остается клинический. Клиническая диагностика первично-множественных злокачественных опухолей, учитывая применение самых современных методов дополнительного обследо-

Т а б л и ц а 8. Распределение вторых злокачественных опухолей по стадиям

Диагноз	Стадия					Все
	0	I	II	III	IV	стадии
	М/Ж (всего)	М/Ж (всего)	М/Ж (всего)	М/Ж (всего)	М/Ж (всего)	М/Ж (всего)
Рак	2/3 (5)	98/167 (265)	82/142 (224)	156/163 (319)	62/62 (124)	400/537 (937)
Меланома	—	2/5 (7)	4/5 (9)	3/5 (8)	1/— (1)	10/15 (25)
Лимфо- грануле- матоз	—	—	1/—	—	—	1/—
	—	—	(1)	—	—	(1)
Всего:	2/3 (5)	100/172 (272)	87/147 (234)	159/168 (327)	63/62 (125)	411/552 (963)

вания, требует своего дальнейшего совершенствования. Применение современных методов дополнительного обследования не позволяет исключить неточную диагностику и выявление вторых первичных опухолей на операционном или секционном столе. Ведущим направлением в диагностике первично-множественных злокачественных опухолей, наряду с клиническим, является поиск ассоциаций биологических маркеров макроорганизма и особенностей первой опухоли как возможной основы для определения повышенной чувствительности органов и тканей к канцерогенным влияниям и развитию первично-множественных злокачественных новообразований. Наряду с этим актуальной задачей для практики являются дальнейшее совершенствование клинической и инструментальной диагностики вторых злокачественных опухолей с применением современных лабораторных средств и техники для обследования онкологического больного, рациональное диспансерное наблюдение с учетом имеющихся временных и клинических закономерностей развития вторых и последующих новообразований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петров Н. Н. Злокачественные опухоли. — Л. — 1947. — С. 260—263.
2. Austin R. // Amer. J. Path. — 1938. — Vol. 14. — P. 664—667.
3. Bilroth T. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. — Berlin. — 1889. — P. 908.
4. Burke M. // Amer. J. Cancer. — 1936. — Vol. 27. — P. 316—325.
5. Goetze — citation from Hanlon (1931).
6. Hanlon F. // Amer. J. Cancer. — 1931. — Vol. 15. — P. 2001—2011.
7. Tullis J. // J. Lab. Clin. Med. — 1942. — Vol. 27. — P. 588—594.
8. Warren S., Gates O. // Amer. J. Cancer. — 1932. — Vol. 16. — P. 1358—1414.

Поступила 06.07.93