

УДК 616-006.04-031.14-036-07

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ
МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ****В.Э. Федоров, В.Ю. Барсуков, Т.Н. Попова, Т.Д. Селезнева,**
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет»**Федоров Владимир Эдуардович** – e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru

Последние годы все чаще стали встречаться множественные злокачественные новообразования. Чаще первичной является опухоль молочной железы. Вторичные и другие новообразования, как правило, выявляются с запозданием. Самой частой причиной этого является скрытое течение заболевания, без клинических симптомов на ранних стадиях. Существуют также трудности и клинко-морфологической идентификации патологических изменений.

Ключевые слова: первично-множественный рак.

In recent years multiple malignant neoplasms occur more often. More often, the primary tumour is the breast one. The secondary and other metastatic tumours are diagnosed late. The most common cause of late diagnosis is asymptomatic disease course characterized by the absence of clinical symptoms at the early stages. There are also difficulties related to clinicopathologic identification of abnormal changes.

Key words: multiple malignant cancer.

Общеизвестно, что частое отсутствие четкой клинической симптоматики злокачественных опухолей является основной причиной неудовлетворительных результатов их лечения. Последние годы все чаще стали встречаться еще и сочетания нескольких опухолей у одного пациента: частота развития первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) составляет 0,64–11,0% [1, 2, 3, 4]. Конечно, это еще более отягощает постановку диагноза и усугубляет прогноз.

Наиболее часто встречается сочетание рака молочной железы (РМЖ) со злокачественными опухолями других органов и тканей: у 25–60% больных отмечено поражение гениталий [5, 6], рак пищеварительного тракта – у 14,6–37,8% больных [7, 8], рак щитовидной железы – у 0,9–20,6% больных [8, 9]. Сочетание с опухолями других локализаций встречается у 3% [2, 8].

Как правило, при наличии первично-множественного процесса быстрее проявляется активно манифестирующая опухоль, поэтому, согласно литературным данным, наличие другой опухоли не диагностируется в 27–35% [5, 8]. По данным некоторых авторов [8, 9, 10], вторая опухоль при обследовании пропускается у 27–31% больных. Признаки второй опухоли еще и маскируются выраженными проявлениями первой опухоли, либо сопутствующей неопухолевой патологией в 57,3% случаев, а у 30% больных вторая опухоль выявляется уже при лечении первой [9].

Именно поэтому совершенствование диагностики ПМЗН является актуальной проблемой хирургии и онкологии.

Цель исследования – определить причины ошибок в диагностике первично-множественных синхронных злокачественных новообразований.

Материал и методы

В основу исследования легли данные 92 пациенток, находившихся на лечении в клинике хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета в период с 1999 по 2009 г. На основе анализа историй болезни и результатов операций разработаны анкеты, которые включали в себя сведения об этапах и особенностях диагностики заболевания.

Также проводилось комплексное обследование, включающее выполнение физикального осмотра на предмет наличия опухолей наружных локализаций (осмотр кожных покровов, молочных желез, щитовидной железы, периферических лимфоузлов, пальцевое исследование прямой кишки), проведение маммографии и ультразвукового исследования молочных желез, цитологическое и гистологическое исследование опухоли и регионарных лимфатических узлов. В целях уточнения распространенности неоплазии выполнялось УЗИ внутренних органов, рентгенологическое исследование легких, при необходимости скintiграфия, что соответствует стандартам обследования таких больных [2, 3, 4, 8].

Основными критериями отбора больных послужила гистологическая верификация диагноза. У больных с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями (ПМСЗН) каждая из обнаруженных опухолей была самостоятельной и не являлась метастазом по отношению к другой. Если имела место сомнительная трактовка первичной множественности по морфологической структуре, то данная больная в исследование не включалась. Синхронными считались опухоли, у которых промежуток времени между обнаружением не превышал года [8, 9, 11].

Основную часть обследуемых пациенток с ПМСЗН с одной из локализаций в молочной железе ($62,5 \pm 3,2\%$) составили женщины в возрасте от 50 до 69 лет, средний возраст пациенток этой группы $55,8 \pm 1,3$ года. Две опухоли имели место у 83 ($90,2 \pm 3,1\%$) пациенток, три опухоли – у 9 ($9,8 \pm 3,1\%$) пациенток.

Самым распространенным вариантом ($35,8 \pm 5,0\%$ больных) явилось сочетание опухолей молочных желез, то есть билатеральное их поражение. Несколько реже ($31,5 \pm 4,8\%$ больных) рак молочной железы сопутствовал злокачественному процессу в щитовидной железе. Третье место по частоте сочетания РМЖ с опухолями других локализаций заняло сочетание РМЖ со злокачественными новообразованиями гениталий ($10,9 \pm 3,2\%$ больных).

Наличие сопутствующей патологии было выявлено у $84,8 \pm 3,7\%$ пациенток. При этом на первом месте находилась

патология щитовидной железы с ее гипопункцией ($26,9 \pm 5,0\%$ больных), чуть реже встречались заболевания сердечно-сосудистой системы ($23,1 \pm 4,8\%$ больных), ожирение встречалось у $19,3 \pm 4,5\%$ больных, патология желудочно-кишечного тракта – у $14,1 \pm 3,9\%$ больных. Сахарный диабет встречался у $10,3 \pm 3,4\%$ больных, прочая патология – у $6,4 \pm 2,8\%$ больных.

Результаты исследования

Установлено, что первая опухоль чаще локализовалась в молочной железе ($89,1 \pm 3,2\%$ больных), на втором месте – опухоли щитовидной железы, а на третьем – новообразования женских половых органов (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Локализация первой опухоли при ПМСЗН молочной железы

Локализация опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Молочная железа	82	$89,1 \pm 3,2$
Щитовидная железа	6	$6,5 \pm 2,6$
Половые органы у женщин	2	$2,2 \pm 1,5$
Желудочно-кишечный тракт	2	$2,2 \pm 1,5$
Всего	92	100

Вторая опухоль также чаще располагалась в молочной железе ($56,4 \pm 5,2\%$ больных), реже в щитовидной железе ($26,1 \pm 4,6\%$ больных), половых органах ($7,6 \pm 2,8\%$ больных), значительно реже в желудочно-кишечном тракте, на коже (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Локализация второй опухоли при ПМСЗН молочной железы

Локализация опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Молочная железа	52	$56,4 \pm 5,2$
Щитовидная железа	24	$26,1 \pm 4,6$
Половые органы	7	$7,6 \pm 2,8$
Желудочно-кишечный тракт	3	$3,3 \pm 1,9$
Кожа	3	$3,3 \pm 1,9$
Почка	2	$2,2 \pm 1,5$
Забрюшинное пространство	1	$1,1 \pm 1,1$
Всего	92	100

Третья опухоль чаще локализовалась в щитовидной железе, что составило $66,7 \pm 15,7\%$ больных (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Локализация третьей опухоли при ПМСЗН молочной железы

Локализация опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Щитовидная железа	6	$66,7 \pm 15,7$
Половые органы	2	$22,2 \pm 13,9$
Кожа	1	$11,1 \pm 10,5$
Всего	9	100

ТАБЛИЦА 4.

Клинические проявления при ПМСЗН молочной железы

Симптомы	Число больных	
	Абс.	%
Наличие симптомов со стороны всех опухолей	27	$29,3 \pm 4,7$
Отсутствие симптомов со стороны 1-й опухоли	19	$20,7 \pm 4,2$
Отсутствие жалоб со стороны 2-й и последующих опухолей	36	$39,1 \pm 5,1$
Отсутствие симптомов	10	$10,9 \pm 3,2$
Всего	92	100

Проанализируем процесс диагностики первой и последующих опухолей у пациенток с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями (ПМСЗН) молочной железы и рассмотрим наличие клинических проявлений со стороны каждой из опухолей (таблица 4).

При первично-множественном процессе симптоматика отсутствовала у $10,9 \pm 3,2\%$ пациенток. Первая опухоль не имела клинических проявлений у $20,7 \pm 4,2\%$ женщин, вторая опухоль протекала бессимптомно у половины больных ($50,0 \pm 5,2\%$ больных), а на момент обнаружения первой опухоли – у $70,7 \pm 5,1\%$ больных. По всей вероятности это и вызывает трудности при ее диагностике.

Большинство женщин ($68,5 \pm 4,8\%$ больных) обнаружили опухоль самостоятельно. При профилактическом осмотре наличие новообразования было выявлено у $16,3 \pm 3,9\%$ больных, случайно при обследовании по поводу другого заболевания – у $15,2 \pm 3,7\%$ больных (таблица 5).

ТАБЛИЦА 5.

Способ обнаружения первой опухоли у больных с ПМСЗН молочной железы

Способ обнаружения первой опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Самостоятельно	63	$68,5 \pm 4,8$
При проф.осмотре	15	$16,3 \pm 3,9$
При обследовании по поводу другого заболевания	14	$15,2 \pm 3,7$
Всего	92	100

У основной части больных ($71,7 \pm 4,7\%$ больных) первая опухоль была обнаружена при физикальном обследовании. Инструментальные методы диагностики для обнаружения первой опухоли потребовались примерно у 1/4 пациенток (таблица 6).

ТАБЛИЦА 6.

Метод обнаружения первой опухоли у больных с ПМСЗН молочной железы

Метод обнаружения первой опухоли	Число опухолей	
	Абс.	%
Клинический	66	$71,7 \pm 4,7$
Рентгенологический	12	$13,0 \pm 3,5$
Ультразвуковой	9	$9,8 \pm 3,1$
Эндоскопический	5	$5,5 \pm 2,4$
Всего	92	100

Вторая опухоль была выявлена при физикальном обследовании у $35,9 \pm 5,0\%$ пациенток. Инструментальные методы исследования (ультразвуковое и рентгенологическое исследование) оказались информативными у $41,3 \pm 5,1\%$ пациенток (таблица 7).

ТАБЛИЦА 7.

Метод обнаружения второй опухоли у пациенток с ПМСЗН молочной железы

Метод обнаружения 2-й опухоли	Число больных	
	Абс.	%
Клинический	33	$35,9 \pm 5,0$
Ультразвуковой	20	$21,7 \pm 4,3$
Рентгенологический	18	$19,6 \pm 4,1$
Цитологическое исследование	10	$10,9 \pm 3,1$
Гистологическое исследование	11	$11,9 \pm 3,4$
Всего	92	100

Более чем у половины больных ($58,7 \pm 5,1\%$) вторая опухоль диагностировалась одновременно с первой (интервал не более одного месяца) (таблица 8).

ТАБЛИЦА 8.

Интервал времени между выявлением первой и последующих опухолей у больных с ПМСЗН молочной железы

Интервал времени	Число больных	
	Абс.	%
До 1 мес.	54	58,7±5,1
1-3 мес.	14	15,2±3,7
3-6 мес.	10	10,9±3,2
6-9 мес.	10	10,9±3,2
9-12 мес.	4	4,3±2,1
Всего	92	100

У остальных женщин вторая опухоль была выявлена позже, во время лечения первой опухоли – у 22,8±4,4% женщин (таблица 9), а у 23,9±4,4% пациенток вторая опухоль была пропущена и обнаружена в процессе диспансерного наблюдения за больной после лечения.

ТАБЛИЦА 9.

Обстоятельства обнаружения второй опухоли у пациенток с ПМСЗН молочной железы

Обстоятельства обнаружения 2-й опухоли	Число опухолей	
	Абс.	%
Во время обследования по поводу 1-й опухоли	49	53,3±5,2
Во время лечения 1-й опухоли	21	22,8±4,4
Во время диспансерного наблюдения после лечения 1-й опухоли	22	23,9±4,4
Всего	92	100

Рассмотрим группу больных, у которых вторая опухоль была выявлена во время лечения первой. Вторая опухоль локализовалась в молочной железе у 36,4±2,1% больных, в щитовидной железе у 54,5±3,4% больных, в яичниках у 9,1±1,5% больных. Клинически опухоли имели узловую форму, проводился дифференциальный диагноз между злокачественным и доброкачественным процессом. Окончательный диагноз был установлен только при морфологическом исследовании: при интраоперационном цитологическом исследовании – у 10,9±3,1% пациенток, а при плановом гистологическом исследовании – у 11,9±3,4% женщин. То есть, в данной ситуации окончательный диагноз был поставлен только во время или после оперативного вмешательства.

Вторая и последующие опухоли были пропущены у 23,9±4,4% пациенток. При этом пропущенная опухоль локализовалась в молочной железе у 68,3±9,9% пациенток, в щитовидной железе – у 18,2±8,2%, в яичниках – у 4,5±4,4%, в матке – у 4,5±4,4%, на коже головы – у 4,5±4,4%. То есть наружную локализацию вторая опухоль имела у 91,0±6,1% пациенток.

Клиническое наблюдение: история болезни № 8609. Больная Ф., 48 лет, диагноз: первично-множественный синхронный рак. Рак правой молочной железы pT2N1M0. Рак щитовидной железы pT2N0M0. В декабре 1998 г. пациентка обратилась за медицинской помощью с жалобами на наличие опухолевидного образования в правой молочной железе. При пальпации патологии в левой молочной железе не выявлено, в правой молочной железе на границе нижних квадрантов образование до 3,5 см в диаметре плотнотканной консистенции, безболезненное с нечетким неровным контуром, смещаемое. При маммографическом исследова-

нии в правой молочной железе на границе нижних квадрантов обнаружена тень с лучистым контуром 3,5–2,5 см. При цитологическом исследовании образования правой молочной железы № 21426 – картина высококодифференцированного рака. При обследовании данных за отдаленное и регионарное метастазирование не выявлено. По решению онкоконсилиума пациентке проведено комплексное лечение: модифицированная мастэктомия по Маддену, адъювантная полихимиотерапия. Гистологическое исследование от 24.12.98 г. № 156 – внутрипротоковый рак, в 2 лимфоузлах из 6 – метастаз рака. УЗИ щитовидной железы до начала лечения заболевания молочной железы не выполнялось. Через 3 месяца после окончания лечения при УЗИ щитовидной железы, выполненном по желанию пациентки, в правой доле щитовидной железы обнаружен гиперэхогенный узел с анэхогенным ободком 2,0–2,0 см в диаметре. В правой доле щитовидной железы при пальпации определялся узел до 2,0 см в диаметре, безболезненный, смещаемый при глотании, мягко-эластической консистенции. При цитологическом исследовании узла от 14.11.99 г. № 6993 – картина рака щитовидной железы умеренной степени дифференцировки. Выполнена операция от 24.11.99 г.: гемитиреоидэктомия справа с истмусэктомией. При гистологическом исследовании от 2.12.99 г. № 16620 – высококодифференцированный микрофолликулярный рак с прорастанием капсулы узла.

Таким образом, опухоль в щитовидной железе, доступная пальпации, была пропущена при обследовании больной по поводу первой опухоли и диагностирована в период диспансерного наблюдения.

В следующем клиническом наблюдении приведена ситуация несвоевременного выявления второй опухоли (врач не произвел физикальное обследование в полном объеме). Подобные ошибки имеют место у 27,3±4,7% пациенток с несвоевременно выявленной второй опухолью.

Клиническое наблюдение: история болезни № 5543. Больная К., 53 лет, диагноз: первично-множественный синхронный рак. Рак щитовидной железы pT2N0M0. Рак левой молочной железы pT2N1M0. По поводу узлового образования левой доли щитовидной железы наблюдалась в течение нескольких лет. В апреле 2003 г. выполнено оперативное вмешательство – гемитиреоидэктомия справа с истмусэктомией. При гистологическом исследовании удаленного препарата от 21.04.03 г. № 789 – с узла левой доли фолликулярный рак. Молочные железы не обследовались. Через четыре месяца пациентка самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе до 3,0 см в диаметре. Обратилась за медицинской помощью к онкологу. Выполнено маммографическое исследование, при котором на границе нижних квадрантов правой молочной железы выявлена тень до 3,0 см в диаметре, с неровным бугристым контуром. При цитологическом исследовании образования от 18.09.03 г. № 4151 – рак молочной железы высокой степени дифференцировки. При дальнейшем обследовании данных за отдаленное и регионарное метастазирование не выявлено. В сентябре 2003 г. по решению онкоконсилиума пациентке выполнена операция: модифицированная мастэктомия по Маддену справа. При гистологическом исследовании препарата от 5.10.03 г. № 6974 – высококодифференцированный железисто-папиллярный рак с метастазами в лимфоузлы (в 1 из 9). Больной проведено адекватное комплексное лечение.

Реже вторая опухоль не выявлялась при исследовании из-за клинических трудностей ее распознавания. Это имело место у $18,2 \pm 2,8\%$ больных с несвоевременно диагностированной второй опухолью.

Клиническое наблюдение: история болезни № 17199. Больная С., 56 лет, диагноз: первично-множественный синхронный рак. Рак левой молочной железы pT1N0M0. Рак тела матки pT1vN0M0. В течение 10 лет пациентка наблюдалась по поводу фиброзной мастопатии у маммолога и по поводу фибромиомы матки у гинеколога. В июне 1995 г. у пациентки обнаружена опухоль левой молочной железы тестоватой консистенции без четких контуров безболезненная до $2,5-3,0$ см в диаметре, при маммографическом исследовании – тень до $1,5$ см в диаметре с неровным контуром, при цитологическом исследовании от 29.06.95 г. № 371 – инфильтрирующий рак высокой степени злокачественности. При УЗИ органов малого таза в теле матки узел $1,0$ см, рекомендовано динамическое наблюдение. Проведено комплексное лечение: мастэктомия по Пейти слева, полихимиотерапия и лучевое лечение. В марте 1996 г. при очередном УЗИ обнаружено, что узел тела матки увеличился в размерах до $1,5$ см, в связи с чем выполнено оперативное лечение: экстирпация матки с придатками. При гистологическом исследовании препарата от 29.03.96 г. № 478 – аденокарцинома, прорастающая тело матки на $1/3$.

Выводы

1. Особенностью течения первично-множественного опухолевого процесса является то, что первая опухоль чаще локализуется в молочной железе ($89,1 \pm 3,2\%$ больных), при этом она протекает бессимптомно у трети больных ($31,9 \pm 4,1\%$).

2. Вторая и последующие опухоли чаще локализуются в молочной ($56,4 \pm 5,2\%$ больных) и щитовидной ($26,1 \pm 4,6\%$ больных) железах. В этих случаях опухоль не проявляет себя клинически у половины больных ($50,0 \pm 5,2\%$ больных) и «пропускается» у $23,9 \pm 4,4\%$ пациенток, хотя она и имеет

наружную локализацию у $91,0 \pm 6,1\%$ больных, доступную обычному физикальному осмотру.

3. Причинами трудностей диагностики ПМЗН являются:

а) скрытое течение с отсутствием клинической симптоматики, что ведет к неполному обследованию ($54,5 \pm 5,2\%$ больных); **б)** трудности клинко-морфологической верификации диагноза у $18,2 \pm 2,8\%$ больных, связанные со схожестью морфологических проявлений рака, предраковых состояний и доброкачественных изменений органов и тканей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2004 г. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Под редакцией М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М. 2006. 132 с.
2. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы практическое руководство по лечению. М.: Миклош, 2004. 332 с.
3. Одинцов С.В., Крючкова О.В., Виноградова Н.Н. Диагностика первично-множественного рака молочной железы. Российский онкологический журнал. 2004. № 1. С. 33-37.
4. Crocetti E., Arnani S., Buiatti E. Synchronous and metachronous diagnosis of multiple primary cancers. Tumori. 1998. Vol. 84. № 1. P. 9-13.
5. Демидов В.П., Островцев Л.Д. Первично-множественный рак молочной железы. Российский онкологический журнал. 1998. № 5. С. 22-26.
6. Павлычева А.А., Аминова И.П. Первично-множественный рак в онко-гинекологической практике. Российский онкологический журнал. 2004. № 6. С. 31-35.
7. Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Секержинская Е.Л. и соавт. Пути улучшения диагностики первично-множественных опухолей. Материалы съезда IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Баку: НЦО Минздрава Азербайджанской Республики, 2006. С. 17.
8. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. М.: Медицина, 2000. 360 с.
9. Сельчук В.Ю., Долгов И.Ю., Попова Т.Н. Проблема первичной множественности злокачественных новообразований в историческом аспекте. Российский онкологический журнал. 1998. № 5. С. 51-54.
10. Carolin K.A., Tekyi-Mensah S., Pass H.A. Lobular carcinoma in situ and invasive cancer: the contralateral breast controversy. Breast. 2002. № 8. P. 263-268.
11. Brenner H., Engelsmann B., Stegmaier C. et al. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. Cancer. 1993. № 72. P. 3629-3635.