

лях, кроме того, повышение уровня ХГ отмечено у 1 из 4 больных с семиномой. ЛДГ, как маркер, выявился у 1 из 5 больных с несеминомой и у 2 из 4 с семиномой.

Сводные данные по этой группе представлены в табл. 3.

Заключение. Онкологи должны помнить о возможности первичного возникновения ВГО в лимфоузлах средостения и забрюшинного пространства у молодых людей. Обычно подозреваются у больных этой возрастной группы лимфопролиферативные заболевания и тимомы. Определение маркеров помогает сориентироваться. Реакция на α -ФП была в нашей серии положительной у 35 (78,4%) из 46 больных с несеминомами. Определение повышенного уровня ХГ может помочь в постановке диагноза герминогенной опухоли, но не позволяет достоверно дифференцировать несеминомы от сеином. В нашей серии показатели ХГ были повышенными у 24 (52,1%) больных с несеминомами опухолями и у 5 (25%) из 20 больных с семиномой. Повышение ЛДГ также наблюдалось в обеих группах с одинаковой частотой — 18 (39,1%) из 45 и 8 (40%) из 20.

Внегонадность новообразований, конечно, не является абсолютной. Мы отвергли опухоли в гонадах главным образом с помощью УЗИ. Не исключено, что у большинства больных были микроочаги в яичках.

Опухоли в забрюшинных лимфоузлах были более симптомны, нежели новообразования в средостении. Средний интервал до постановки диагноза составил соответственно 4,1 и 7,0 мес. ВГО являются широкометастазирующими опухолями. Отдаленные метастазы наблюдались у 31 (67,3%) из 46 больных с несеминомой и у 8 (40%) из 20 с семиномой.

EGCT are tumors of extensive metastasizing. Distant metastases were detected in 31 (67.3%) of 46 patients with non-seminomatous tumors and in 8 (40%) of 20 seminoma cases.

Литература / References

1. Cox J.D. // Cancer (Philad.). — 1975. — Vol. 36. — P. 1162—1168.
2. Daugaard G., Rorth R., Hansen H.H. // Eur. J. Cancer. clin. Oncol. — 1983. — Vol. 19. — P. 895—899.
3. Economus J.S., Trump D.L., Holmes E.C. et al. // J. thorac. cardio-vasc. Surg. — 1982. — Vol. 83. — P. 643—649.
4. Feun L.G., Samson M.K., Stephens R.L. // Cancer (Philad.). — 1980. — Vol. 45. — P. 2543—2549.
5. Garnick M.B., Canellos G.P., Richie J.P. // J.A.M.A. — 1983. — Vol. 250. — P. 1733—1741.
6. Greco F.A., Vaughn W.K., Hainsworth J.D. // Ann. intern. Med. — 1986. — Vol. 104. — P. 547—554.
7. Hainsworth J.D., Einhorn L.H., Williams S.D. et al // Ibid. — 1982. — Vol. 97. — P. 7—11.
8. Israel A., Bosl G.J., Golbey R.B. et al // J. clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3. — P. 1073—1078.
9. Kiffer J.D., Sandeman T.F. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1989. — Vol. 17. — P. 835—841.
10. Logothetis C.J., Samuels M.L., Selig D.E. et al // J. clin. Oncol. — 1985. — Vol. 3. — P. 316—325.
11. McLeod D., Taylor G., Skoog S. et al // Cancer (Philad.). — 1988. — Vol. 61. — P. 1187—1191.
12. Nichols C.R., Saxman S., Williams S.D. et al. // Ibid. — 1990. — Vol. 65. — P. 1641—1646.

Submitted 21.01.92. / Поступила 21.01.92.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

© О.Н.Гореликова, 1992

УДК 616-006.04

О.Н.Гореликова

Первично-множественные злокачественные опухоли

Лаборатория профессионального рака

В мире ежегодно заболевают злокачественными новообразованиями (ЗН) около 6 млн человек, а в 2000 г. лечения потребуют 10 млн страдающих онкологическими заболеваниями. Кроме того, во многих странах мира рак является одной из основных причин смерти [35].

Наряду с повышением уровня заболеваемости ЗН одиночных локализаций ряд авторов [20] указывают, что за последние годы отмечается увеличение частоты и первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО), т.е. тех случаев, когда у одного и того же больного возникают независимо друг от друга две или более злокачественные опухоли.

REVIEWS

O.N.Gorelikova

Multiple Primary Malignant Neoplasms

Laboratory of Occupational Cancer

The world annual rate of malignant neoplasms (MN) is 6 mln cases, in 2000 the number will reach 10 mln. Cancer is a main death cause in many countries of the world [35].

Some authors [20] note a rise in frequency of multiple primary malignant neoplasms (MPMN), i.e. cases of independent occurrence of two or more malignant tumors in the patient, together with an increasing rate of MN of single localizations.

Definition of Multiple Primary Malignancy and History of the Problem

Avicenna described a case of bilateral breast cancer at the border-line of the 10th and 11th centuries. He made the supposition of independent occurrence of the

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Определение первичной множественности и история вопроса. Еще на рубеже X и XI веков Абу Али ибн-Сина (Авиценна) описал случай двухстороннего поражения молочной железы. Им высказана догадка, что двухстороннее поражение раком этих органов может быть результатом независимого друг от друга возникновения опухолей либо результатом метастазирования [1].

Особое внимание на множественные опухолевые поражения впервые обратил H.Billroth (1869), наблюдавший больного раком желудка и наружного уха. H.Billroth 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 [1]. После работы H.Billroth интерес к ПМЗО возрос, стали публиковаться новые наблюдения. Уже в 1926 г. Г.Г.Непряхин собрал из мировой литературы и классифицировал 487 случаев ПМЗО, обнаруженных при патологоанатомических вскрытиях [1]. Вслед за этим появились многочисленные работы советских авторов, посвященные этой проблеме (Л.М.Ратнер, А.И.Воротилкин, 1939; Р.В.Горяинова, Л.М.Шабад, 1931; С.М.Дерижанова, 1932; Н.А.Краевский, 1934; П.П.Ерофеев, 1935; Г.Е.Лунькова, 1939.) [14].

В настоящее время под первичной множественностью опухолей понимают наличие у одного человека нескольких независимых злокачественных или доброкачественных новообразований, возникших одновременно (синхронно) или через различные промежутки времени (метакронно). Первично-множественные 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 (несистематизированные).

Было предложено много классификаций ПМЗО (Г.Г.Непряхин, 1926; Л.М.Ратнер, А.И.Воротилкин, 1939; А.В.Мельников, 1960; С.М.Слинчак, 1968; Д.М.Абдурасулов, К.Е.Никишин, 1968; V.Nehrkorn, 1901; H.Egli, 1914; C.Moertel, M.Dockerty, A.Baggenstoss, 1961 и др.) [2]. Однако все имеющиеся классификации не могут быть использованы при изучении множественных доброкачественных опухолей, а также сочетаний доброкачественных со злокачественными. В связи с этим В.Г.Бебякин [2] предложил новый вариант классификации ПМЗО: 1) по сочетаниям: а) доброкачественные, б) доброкачественные и злокачественные, в) злокачественные; 2) по последовательности выявления: а) синхронные, б) метакронные, в) метакронно-синхронные, г) синхронно-метакронные. (Два последних пункта включают в себя случаи

malignant tumors or metastasizing [1]. H.Billroth (1869) was the first to pay a special attention to multiple tumors when studying a case of carcinoma of the stomach and external ear. H.Billroth supposed that 2 malignant tumors could develop independently, either simultaneously or at an interval following successful removal of the first tumor [1]. The publication of H.Billroth aroused interest to MPMN and was supported by a number of new reports on this problem. In 1926 G.G.Nepryahin collected from the world literature and systematized 487 cases of MPMN found in post mortem examinations [1]. Then followed numerous publications of Soviet authors dealing with this topic (L.M.Ratner, A.I.Vorotilkin, 1939; R.V.Goryainova, L.M.Shabad, 1931; S.M.Derizhanova, 1932; N.A.Krayevsky, 1934; P.P.Erofeyev, 1935; G.E.Lunkova, 1939) [14].

At present the multiple primary tumor disease is defined as presence of several independent malignant or benign neoplasms that occur simultaneously (synchronously) or at an interval after each other (metachronously). Multiple primary tumors may develop in the same site of the body (multicentric), in pair organs or organs of the same system (function-specific), as well as in functionally independent organs and systems (unsystematized).

There are a lot of MPMN classifications (G.G.Nepryahin, 1926; L.M.Ratner, A.I.Vorotilkin, 1939; A.V.Melnikov, 1960; S.M.Slinchak, 1968; D.M.Abdurassulov, K.E.Nikishin, 1968; V.Nehrkorn, 1901; H.Egli, 1914; C.Moertel, M.Dockerty, A.Baggenstoss, 1961 and others) [2]. However none of the classifications can be employed to describe multiple benign tumors or combinations of benign and malignant neoplasms. V.G.Bebyakin [2] offered a new MPMN classification, i.e. 1) by combination: a) benign, b) benign and malignant, c) malignant; 2) by sequence of detection: a) synchronous, b) metachronous, c) metachronous-synchronous, d) synchronous-metachronous (the last two items include MPMN cases with no less than 3 independent neoplasms); 3) by functional relation: a) function-specific, b) hormone-specific; c) unsystematized; 4) by tissue belonging: a) of the same tissue, b) of different tissues; 5) by histologic features: a) of the same histologic structure, b) of different histologic structures; 6) by localization: a) in the same or pair organ, b) in different organs of the same system, c) in organs of different systems.

MPMN Diagnostic Criteria

The first definition of multiple primary tumors was formulated by H.Billroth in 1826 [2]. It was considered classical and included the following requirements: a) the tumors occur in different organs, b) the tumors have

ПМЗО, когда у больного возникает не менее трех независимых новообразований); 3) по функциональным взаимосвязям: а) функционально-зависимые, б) гормонально-зависимые, в) несистематизированные; 4) по тканевой принадлежности: а) одной тканевой принадлежности, б) различной тканевой принадлежности; 5) по гистологической структуре: а) одной гистологической структуры, б) различной гистологической структуры; 6) по локализации: а) одного и парных органов, б) различных органов одной системы, в) органов различных систем.

Критерии определения ПМЗО

Первое положение, определяющее первичную множественность, было сформулировано Н. Billroth в 1826 г. [2]. Оно считалось классическим и сводилось к следующим требованиям: а) опухоли должны располагаться в различных органах, б) иметь различную морфологическую структуру, в) каждая опухоль должна давать собственные метастазы.

В настоящее время многие отечественные и зарубежные авторы придерживаются критериев, предложенных S. Warren, O. Gates [44] и впоследствии подтвержденных Н. Н. Петровым [15]. S. Warren и соавт. считают, что для диагноза ПМЗО требуется, чтобы каждая из опухолей имела ясную картину злокачественности, опухоли располагались бы отдельно, была бы исключена возможность того, что одна является метастазом другой. По мнению [34], о ПМЗО можно говорить в тех случаях, когда каждая опухоль имеет определенные признаки злокачественности и не является метастазом по отношению к первой.

Таким образом, критерии для суждения о ПМЗО в настоящее время упрощены, но установление их в практической работе представляет нелегкую задачу. Фактически требуется только одно условие — исключить метастатическую связь опухолей.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез ПМЗО до настоящего времени недостаточно выяснены. Имеется два основных направления, по-разному решающих эту проблему.

Одни авторы видят причины blastomagenеза во внешней среде, влияние которой опосредуется в организме, представители второго направления — в общем предрасположении организма или отдельных его органов и систем к развитию ЗН.

П. А. Кучеренко (1937), Л. М. Патнер и А. И. Воротилкин (1939), P. Bucalossi, A. Pandolfi, L. Veglia, V. Veronesi (1962) [18] и другие исследователи придавали большое значение в возникновении ЗН фактору наследственности и дизонтогенеза. A. J. Cohran (1976) пишет, что существуют семьи, в которых меланобластомы возникают особенно часто, развиваются в более раннем возрасте и чаще бывают множественными [4].

different morphologic patterns, c) each of the tumors gives metastases of its own.

At present many Russian and foreign authors use criteria proposed by S. Warren and O. Gates [44], later supported by N. N. Petrov [15]. S. Warren et al. suggest that the MPMN diagnosis should be made if each of the tumors has clear malignancy features, the tumors are located separately, none of the tumors is a metastasis of another.

By [34] the MPMN may be diagnosed if each of the tumors has definite features of malignancy and is not a metastasis of another neoplasm.

So, the MPMN criteria are rather simple, but the practical diagnosis is difficult. The problem is in fact to prove the absence of a metastatic relation between the tumors.

Etiology and Pathogenesis

The MPMN etiology and pathogenesis are not quite clear by now. There are two main concepts of the problem.

Some authors believe the blastomatosis to be caused by outer factors, the others think that proneness of the body or some of its organs to malignant neoplasms is to account for the pathogenesis.

P. A. Kucherenko (1937), L. M. Ratner and A. I. Vortilkin (1939), P. Bucalossi, A. Pandolfi, L. Veglia, V. Veronesi (1962) [18] and other investigators attach a great importance in development of MN to heredity and disontogenesis. A. J. Cohran (1976) writes that there are families with an increased frequency of melanoblastomas that occur at younger age and develop more frequently in a multiple manner [4]. Clinical investigations [28] show that close relatives of mothers and sisters with breast cancer have multiple primary breast carcinoma 3—5 times as frequently as the controls. Kato Hoichi, Lizuka Toshifumi et al. (1981) examined 1137 cases of gastrointestinal malignant lesions and detected 44 MPMN of the gastrointestinal tract (GIT). 21 of these patients had close relatives with malignant tumors [30].

There are data [20] proving the significant role of immunodepression in development of polyneoplasia. If the causes of malignant transformation of cells, on the one hand, and of immunodepression, on the other hand, are not eliminated, then the factors inducing the primary tumor in the body can most probably give rise to a second and the following tumors, i.e. to polyneoplasia.

the same author found no difference in distribution by AB0 blood groups or Rh-factor between the patients with polyneoplasia and the controls. However, there is reason to include patients of AB(IV), as well as female carriers of agglutinin A to the group at high risk of polyneoplasia [20].

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Клиническими исследованиями ряда авторов [28] показано, что ближайшие родственники матерей и сестер больных раком молочных желез имели первично-множественную карциному молочной железы в 3—5 раз чаще, чем в контрольной группе. Kato Hoichi, Lizuka Toshifumi и соавт. (1981), обследовавшие 1137 больных со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявили у 44 ПМЗО ЖКТ. У 21 такого больного злокачественные опухоли наблюдались у ближайших родственников [30].

Имеются также данные [20], подтверждающие значение иммунодепрессии в развитии полинеоплазии. В случаях, когда причины, вызывающие злокачественную трансформацию клеток, с одной стороны, и иммунодепрессию — с другой, не устранены, то факторы, вызывающие появление первой опухоли, являются, по всей вероятности, причиной развития второй и последующих опухолей, т.е. полинеоплазии.

При изучении тем же автором групп крови у больных ПМЗО различий в распределении групп крови по системе АВ0 у больных с полинеоплазией по сравнению с контролем не выявлено, а также не установлено различий в распределении групп крови по резус-фактору. Вместе с тем нельзя исключать, что лица с группой крови АВ(IV), а также женщины-носители агглютиногена А, по-видимому, могут быть отнесены к контингенту с повышенным риском заболевания полинеоплазией [20].

Имеются данные, указывающие на определенное значение психических травм и повреждений нервной системы в возникновении, развитии и течении злокачественных заболеваний у человека. И.Т.Шевченко и И.Ф.Криворучко [21] отмечают, что среди больных ЗН преимущественно встречаются лица со слабым типом нервной системы, а при сильном неуравновешенном и слабом типе раковый процесс развивается быстрее, раньше появляются метастазы и смерть наступает в более ранние сроки.

По-видимому, тип нервной деятельности, а также характер и длительность, однократность или многократность нервно-психических травм ("срывов") могут иметь определенное значение при одновременном возникновении злокачественных опухолей, а при последовательном их появлении могут существенно влиять на продолжительность интервала между возникновением первой, второй, а иногда и последующих опухолей [1].

Некоторые авторы [18,28] считают, что множественные опухоли развиваются на основе общего предрасположения организма и являются отражением его особого состояния, что для некоторых их сочетаний (рак молочных желез и яичников, рак толстого кишечника и гениталий) существует общий предрасполагающий фактор, в частности нарушение гормонального статуса.

There are reports on certain influence of psychic traumas and nervous failures on occurrence and course of human malignant lesions. I.T.Shevchenko and I.F.Krivoruchko [21] note preponderance of persons with a weak nervous system among patients with MN, while a more rapid cancer progression, earlier occurrence of metastases and deaths are observed in patients with a strong disbalanced or weak nervous system.

The type of nervous activity, as well as the manner and duration of nervous and psychic traumas (failures) may have a certain influence on synchronous development of malignant neoplasms or on duration of the interval between occurrence of the first, second and, sometimes, the following tumors [1].

Some authors [18, 28] think that multiple tumors occur as a result of general proneness of the body to the disease and are a reflection of a specific state of the body; certain tumor combinations (cancer of the breast and ovary, colon and genitals) have a common originating factor, e.g. disorder of the hormonal status.

Hormonal abnormalities are proven to play a significant role in development of multiple primary bilateral breast cancer. Patients with lactation deficiency as a result of several abortions are at a higher risk of cancer of the opposite breast. Absence of baby deliveries or breast feeding has a similar effect, as well as functional abnormalities and diseases of the genitals. When analyzing cases of metachronous carcinoma of the breast and ovaries P.Prior and J.Waterhouse [37] found out that the maximum rate of multiple tumors of both the localizations was detected in patients under the age of 60. The multiple tumors are the most frequent in premenopausal women and may be associated with the hormonal reconstruction in the body [37, 46].

Patients with the first tumor in the colon are at a 37-fold higher risk of endometrial carcinoma as compared to the female population over 40 years of age. This confirms the possible contribution of endocrine and metabolic abnormalities to pathogenesis of colonic and endometrial MPMN [5, 16].

Influence of environmental factors, clinical agents, oncological and common drugs, radiation and other physical treatments is an interesting problem. Bad habits (smoking, alcohol drinking) also contribute to the pathogenesis.

Carcinogenic air pollution is known to be of great significance for development of lung cancer. The authors of [8] followed carefully the fate of patients undergoing surgery for lung cancer and detected incidence of lung carcinomas in 3.1—11.1% of the cases. They noted that the new carcinoma developed readily in persistent smokers who did not give up this bad habit after the first surgery.

Доказана, в частности, роль гормональных нарушений в возникновении первично-множественного двухстороннего рака молочных желез. Наиболее подвержены опасности возникновения рака противоположной молочной железы больные с недостаточной лактационной функцией после многочисленных прерываний беременности. Аналогичное влияние оказывают отсутствие родов и кормлений, а также функциональные нарушения и заболевания половых органов. При анализе случаев метакронного рака молочной железы и яичников Р. Prior и J. Waterhouse [37] установили, что максимальное количество множественных опухолей обеих локализаций отмечено в возрасте до 60 лет. Наиболее часто множественные опухоли выявлены в предменопаузе, что, вероятно, также связано с гормональной перестройкой в организме [37, 46].

У больных с локализацией первой опухоли в толстой кишке опасность развития рака тела матки возрастает в 37 раз по сравнению с общей популяцией женщин старше 40 лет. Это в целом подтверждает возможную роль эндокринно-обменных нарушений в патогенезе ПМЗО толстой кишки и тела матки [5, 16].

Представляет определенный интерес вопрос о влиянии окружающих внешних факторов, а также химических агентов, лекарственных веществ, используемых в онкологической и общей врачебной практике, лучевых и различных других физических воздействий. Немаловажную роль играют также вредные привычки (курение, алкоголь).

Общеприняты представления о важном влиянии загрязненного канцерогенами воздуха на развитие рака легкого. Авторы [8], тщательно следившие за судьбой больных, перенесших операцию по поводу рака легкого, отметили развитие нового легочного рака в 3,1—11,1% случаев. Они обращают внимание на то, что новая карцинома легкого развивалась у злостных курильщиков, не прекративших курить после первой операции.

Ряд авторов [30, 39, 43], наблюдавших больных ПМЗО органов различных систем (ЖКТ, дыхательной системы и др.), подчеркивают, что, как правило, более 50% из них злоупотребляли табаком и алкоголем.

В литературе описан случай, который, несмотря на свою уникальность, иллюстрирует потенциальную опасность асбеста в отношении развития ПМЗО. У рабочего-изолировщика, в течение 31 года имевшего контакт с изоляционными материалами, содержащими асбест, были выявлены две первично-множественные опухоли: рак гортани и мезотелиома брюшины [24].

Причиной развития второй опухоли могут служить методы лечения ЗН. Химические препараты, используемые для лечения опухолевых заболеваний, сами могут являться канцерогенами [19].

A number of reports [30, 39, 43] about cases of gastrointestinal, respiratory and some other MPMN emphasize the fact that more than 50% of the patients are heavy smokers and drinkers.

There is a publication reporting a case of two multiple primary tumors, i.e. laryngeal carcinoma and peritoneal mesothelioma in a worker who was in contact with asbestos-containing insulating materials for 31 years [24]. Through unique, the case demonstrates the potential danger of asbestos in respect of MPMN development.

A second tumor may be induced by treatment of the first MN. Chemotherapeutics used for tumor diseases may themselves be carcinogenic [19].

Cases of MN treated by radiation and combined techniques resulting in occurrence of new tumors are of a special interest. For example, an increased frequency of MPMN both in and out of the radiation area is observed after gamma-therapy [10].

Z. Peris [36] and E. Winder et al. [45] describe on-radiotherapy development of metachronous multiple MN. M. Tefet et al. [42] observed occurrence of multiple tumors in 0.5—5% of children at 2 years following irradiation at 1000 rad.

MPMN Frequency

The reported data on frequency of MPMN are equivocal. This seems to be due to different sources of information used (clinical observations, post mortem examinations with histological tests etc.).

Based on clinical data (including surgical results) on 36,574 cases C. Moertel et al. [3] estimated the MPMN rate to be 4.6%. However after taking into account more accurate autoptic findings they assessed the frequency at 5.1%. These data show that MPMN are not rare and ought to be paid a greater attention to both from the theoretical and practical points of view.

The rate of MPMN detection is much higher than at the beginning of the century. This seems to be mainly due to more careful clinical and autoptic study aimed at detection of multiple malignant tumors. Therefore the higher rate of detection is a reflection of the more accurate and frequent recognition of the disease.

However, there is a possibility of actual rise in the MPMN frequency. The progress in the diagnosis and treatment results in longer life time of cancer patients. For example, in the USSR the number of cancer patients on register for 5 years and more was 1,132,446 in 1980 and 1,373,276 in 1989 [11].

This increases the probability of a second tumor in such patients and is a precondition of the actual rise in the MPMN rate.

MPMN are observed mainly as two separate independent nodes. However, there are cases of development of three, four and even more independent

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Особый интерес представляют сведения о больных, леченных лучевыми и комбинированными методами по поводу ЗН с последующим развитием у них новых опухолей. К таким методам можно отнести гамма-терапию, после которой отмечено увеличение частоты ПМЗО как в зоне облучения, так и вне ее [10].

Z.Peris [36] и E.Wynder и соавт. [45] наблюдали на фоне лучевого лечения развитие метакронных множественных ЗН, а M.Tefet и соавт. [42] отмечали возникновение множественных опухолей у детей через 2 года после окончания облучения дозой свыше 1000 рад в 0,5—5% случаев.

Частота ПМЗО. Приводятся разноречивые данные со значительными колебаниями устанавливаемой автором частоты ПМЗО. По-видимому, это следует объяснить различным характером используемых источников информации (клинические наблюдения, патологоанатомические вскрытия с гистологическим контролем и др.).

C.Moertel и соавт. [3], изучив 36 574 случая ЗН на основании клинических данных (в том числе и результатов хирургического вмешательства), определили удельный вес ПМЗО, равный 4,6%. Однако, учитывая более достоверные данные аутопсии, они оценили его в 5,1%. Эти данные показывают, что ПМЗО не могут считаться редкостью и заслуживают большего внимания как с практической, так и с теоретической точки зрения.

По-видимому, выявляемость ПМЗО в настоящее время заметно выше, чем в первые годы и десятилетия нашего века. В ряду причин этого значительное место занимает более тщательное клиническое и патологоанатомическое изучение, направленное на выявление множественных злокачественных опухолей. Таким образом, здесь частота выявления является лишь показателем их более правильного и частого распознавания.

Наряду с этим нельзя отрицать и возможности действительного роста частоты ПМЗО. Успехи диагностики и лечения онкологических больных способствуют увеличению продолжительности их жизни. Так, число больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях СССР 5 лет и более, составляло 1 132 446 человек в 1980 г. и 1 373 276 в 1989 [11].

Это в свою очередь увеличивает вероятность развития у таких больных второй опухоли. Именно эта возрастающая группа длительно живущих больных создает реальные предпосылки для действительного увеличения частоты ПМЗО.

ПМЗО в большинстве случаев представляют собой 2 независимо друг от друга возникших самостоятельных узла. Однако у одного и того же человека может возникнуть три, четыре самостоятельные опухоли и более, что встречается гораздо реже. Сочетание двух опухо-

tumors by the same patient, which are much rarer, of course. A combination of two tumors is reported [1] to be encountered in 94.17%, of three tumors in 0.3% and of five and more neoplasms in 0.003% of cases.

The frequency of MPMN in different organs and systems is an issue of great theoretical and practical significance.

The data presented in [2] show that solitary malignant tumors mainly occur in the stomach (28.4%), colon (13.6%), womb (8.9%), esophagus (6.8%), lungs (6.7%), breast (6.6%), while involvement of other organs is less frequent.

The stomach and colon are the most frequent sites of MPMN incidence too. However, there are differences in occurrence of multiple and solitary MN. Some organs show greater proneness to multiple neoplasms than to solitary ones. The rate of multiple MN as compared to that of solitary tumors in the colon is 18.7 vs 13.6%, bladder 4.1 vs 2.8%, kidneys 3.8 vs 1.7%, skin 5.7 vs 1.9% and prostate 10.3 vs 4.5%, respectively. Necrotic MPMN findings in other organs are less frequent than solitary malignancies. In the stomach MPMN are detected in 11.7% of cases, while solitary tumors in 28.4%, in the womb the percentages are 5.5 and 8.9, in the lungs 4.4 and 6.7, respectively. By necropsy the most frequent sites of MPMN occurrence are the colon, stomach and prostate, while the breast, esophagus, womb, kidneys, lungs, bladder and some other organs are affected much less frequently.

Necropsy does not always reveal the entire variety of MPMN peculiarities observed in the clinical practice. It is reasonable therefore to study information about frequency of the involvement of individual organs by solitary tumors and MPMN derived from clinical observations. The clinical statistics in [23] show that some organs are affected by solitary and multiple primary tumors at equal frequency. By clinical data the skin, breast and female genitals are the three most common sites of tumor incidence. E.M.Gumilevskaya points out that MPMN are observed the most frequently in sites where solitary tumors usually develop (skin, lip, stomach, womb, breast).

Separate study of MPMN depending upon the tumor localization within the same organ, in different organs of the same system and in organs of different systems is of great theoretical and practical importance. The statistical data of some authors allow characterization of the MPMN frequency respective of the above-mentioned stratification.

MPMN localized in the same organ are the most common (36.1—54.5%), as well as multiple lesions occurring in organs of different systems (30.8—69.0%). A lower frequency of MPMN development is characteristic

лей, по данным литературы [1], наблюдается в 94,17% случаев, трех — в 0,3%, пяти и более — в 0,003%.

Большое теоретическое и практическое значение имеет вопрос о частоте поражения ПМЗО отдельных органов и систем.

Подобные данные приведены в работе [2]. Они свидетельствуют о том, что одиночными злокачественными опухолями чаще всего поражались желудок (28,4%) и толстая кишка (13,6%), матка (8,9%), пищевод (6,8%), легкие (6,7%), молочная железа (6,6%); более редки поражения других органов.

При ПМЗО также заметно преобладают поражения желудка и толстой кишки. Вместе с тем при сравнении с данными об одиночных ЗН обращают на себя внимание и различия. По отношению к некоторым органам частота поражаемости их множественными ЗН заметно выше, чем одиночными. Например, для толстой кишки частота поражения при множественных злокачественных опухолях составляла 18,7%, а при одиночных — 13,6%, для мочевого пузыря — соответственно 4,1 и 2,8%, для почек — 3,8 и 1,7% для кожи — 5,7 и 1,9% и для предстательной желез — 10,3 и 4,5%. В других органах ПМЗО на патологоанатомическом материале были отмечены реже, чем одиночные злокачественные опухоли. Поражение желудка при ПМЗО было зарегистрировано в 11,7% случаев, а при одиночных — в 28,4%, матки — соответственно в 5,5 и 8,9%, легких — в 4,4 и 6,7%. На патологоанатомическом материале в целом самой частой локализацией опухолевого поражения при множественных злокачественных опухолях являются толстая кишка, желудок и предстательная железа, значительно реже — молочная железа, пищевод, матка, почки, легкие, мочевой пузырь и др.

Патологоанатомические данные далеко не всегда отражают многообразные особенности ПМЗО, наблюдаемых в клинике. Поэтому необходимо привести данные о частоте поражаемости отдельных органов при одиночных опухолях и ПМЗО по клиническим материалам. Они даны в исследовании P.Desai [23]. В этой клинической статистике отмечена одинаковая частота поражаемости одиночными и первично-множественными опухолями ряда органов. Что касается наиболее часто поражаемых органов, то, по клиническим данным, на первом месте стоят кожа, молочная железа и женские половые органы. Е.М.Гумилевская [6] отмечает, что ПМЗО встретились чаще всего в органах, в которых наиболее часто возникали одиночные новообразования (кожа, губа, желудок, матка, молочная железа).

Определенное теоретическое и практическое значение имеет раздельное изучение ПМЗО в зависимости от их локализации в одном органе, различных органах одной системы и в органах различных систем. Статистические материалы ряда авторов дают возможность

of pair organs of the same system [1]. The most common site of MPMN localized in the same organ is the skin to be followed by the colon, stomach, womb, pharynx, tongue and esophagus.

As concerns pair organs MPMN occur the most frequently in breasts to be followed by the kidneys, ovaries and uterine tubes.

The GIT, female genitals, urinary tract and male genital system are the four most common sites of MPMN occurring in different organs of the same system.

Of MPMN localized in different systems the first node is usually detected in a gastrointestinal organ and, at about the same frequency, in the skin to be followed by the breast and respiratory organs [2]. This observation is supported by numerous epidemiological investigations [30, 31].

E.M.Gumilevskaya [6] notes that notwithstanding the great variety of combinations of multiple MN in different organs, there are certain relations between them. They are determined by sex, functional and hormonal peculiarities. The combinations of cancer of the skin and lip, skin and stomach, lip and stomach preponderate in males, while the skin and genitals, skin and stomach, breast and womb are the most common cancer combinations in females. Function-specific gastrointestinal organs are rather frequently involved in men, while in women these are hormone-specific organs [25].

The most common is the combination of gastrointestinal cancer with carcinoma of the female genitals and breast, which suggests existence of common pathogenetic factors associated with disorder in the body hormonal regulation [12, 16, 27].

MPMN Clinical Implications, Diagnosis, Treatment and Prognosis

The clinical pattern of MPMN is determined by symptoms of each primary tumor that are similar to manifestations of solitary tumors of the corresponding type and localization.

Some authors point out specific MPMN features different from solitary tumors, i.e. incompatibility of general serious manifestations and relatively minor local signs, early rapid metastasizing, absence of improvement of the patient's performance status after treatment [1].

MPMN are often diagnosed in advanced disease. A.Poth and other authors state that half of synchronous cancers are diagnosed by necropsy only [10]. G.Tatra et al. [41] discovered multiple carcinoma post mortem in 15 cases, while the clinical diagnosis was made in two of them.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

охарактеризовать частоту ПМЗО с разделением их на группы по указанному принципу.

Большинство авторов наиболее часто наблюдали ПМЗО, располагающиеся в одном органе (от 36,1 до 54,5%) и в органах различных систем (от 30,8 до 69,0%). Более низкая частота поражения характерна для ПМЗО парных органов и злокачественных опухолей, поражающих органы одной системы [1]. В первой группе ПМЗО, локализирующихся в одном органе, по данным ряда авторов, преобладают ЗН кожи, затем следуют толстая кишка, желудок, матка, глотка, язык и пищевод.

В группе ЗН парных органов чаще всего отмечаются поражения молочной железы, далее по частоте следуют почки, яичники и маточные трубы.

При ПМЗО различных органов одной системы ведущее место занимает ЖКТ, далее женская половая система, мочевой тракт и мужская половая система.

Среди ПМЗО, располагающихся в различных системах, один из первичных узлов чаще всего определяется в органах ЖКТ. Примерно с той же частотой отмечалась его локализация в коже, далее — в молочной железе и дыхательной системе [2]. Эти выводы подтверждаются многочисленными эпидемиологическими исследованиями [30, 31].

Заслуживают внимания данные, приводимые Е.М.Гумилевской [6], которая отмечает, что, несмотря на кажущуюся пестроту сочетаний множественных раковых опухолей различных органов, можно заметить определенные связи. Они обусловлены полом, особенностями функциональных и гормональных влияний. У мужчин преобладающими явились сочетания рака кожи и губы, рака кожи и желудка, рака губы и желудка, у женщин — рака кожи и половых органов, рака кожи и желудка, рака молочной железы и матки. В целом у мужчин довольно часто наблюдались поражения функционально-зависимых органов ЖКТ, а у женщин — органов, связанных гормональной зависимостью [25].

Можно отметить более частое сочетание рака желудка и кишечника с новообразованиями женской половой сферы и молочной железы, что позволяет заподозрить наличие единых для них патогенетических звеньев, связанных с нарушением гормональной регуляции организма [12, 16, 27].

Клиника, диагностика, лечение и прогноз при ПМЗО

Клиническая картина ПМЗО определяется симптомами каждой первичной опухоли, сходными с проявлениями одиночных опухолей соответствующего вида и локализации.

Некоторые авторы указывают на отдельные клинические признаки ПМЗО, отличающие их от одиночных: несоответствие общих тяжелых проявлений местным

Diagnosis of metachronous tumors to a great degree depends upon the follow-up over the previously treated patients. The investigation in [4] supports the observation of a relatively high risk of development of a second breast tumor within the first year after diagnosis. The relative risk decreases after the first year, but remains higher than the risk of occurrence of the first tumor. Therefore thorough and regular examinations of the patients treated previously will allow timely detection of the second tumor.

Treatment for MPMN does not generally differ from that for solitary tumors of the corresponding localization.

It is reasonable to treat synchronous multiple tumors simultaneously. The literature on simultaneous surgery for multiple neoplasms is rather scanty [9, 13, 40]. There are reports of simultaneous cyst- and gastrectomy, resection of the esophagus, stomach and lungs, resection of the sigma and extirpation of the womb with the adnexa, resection of the sigma and transverse colon, right-sided hemicolectomy and gastrectomy.

If synchronous tumors occur in different anatomic sites or cavities, as well as when the optimal treatment techniques are different (e.g. surgery for one node and radiotherapy for the other) the larger tumor is to be managed first [7].

Metachronous tumors are treated by the same techniques as solitary neoplasms of the corresponding localization.

Most publications [1, 3, 29] note that results of treatment for MPMN are similar to or sometimes better than those for solitary tumors. E.Sapisochin et al. [8] think that prognosis in multiple tumors as well as in solitary ones depends upon their advance and histologic features. W.Bruchmuller et al. [22] consider prognosis for metachronous MPMN to be poor due to late detection of the second tumor. By S.M.Slinchak [17] treatment outcomes in synchronous multiple neoplasms are much poorer, as it is hard for the patients to undergo simultaneous treatment for multiple tumors in different organs.

The problem of MPMN remains urgent. The MPMN etiology and pathogenesis are not quite clear so far. Genetic factors, immunity depression, psychic traumas are supposed to contribute to occurrence of MPMN, as well as outer factors such as smoking, alcohol drinking, occupational conditions, treatment techniques. The interest to MPMN is great due high frequency of this phenomenon that tends to increase over the last years. The rate of MPMN in cancer diseases is about 5%. MPMN of the stomach and colon are the most common. MPMN are more frequent in the same organ or organs of different systems as compared to multiple neoplasms in pair organs or organs of the same system. The clinical

признакам сравнительно небольшого опухолевого поражения, раннее быстрое метастазирование, отсутствие улучшения общего состояния больного после проведенного лечения [1].

Диагностика опухолевого процесса при ПМЗО нередко достигается только в значительно запущенных стадиях. A.Poth и другие авторы утверждают, что половина диагнозов синхронного рака устанавливается на вскрытиях [10]. G.Tatga и соавт. [41] на аутопсии обнаружили множественный рак в 15 случаях, клинический диагноз был установлен лишь в двух из них.

Диагностика метакронных опухолей в значительной степени зависит от качества диспансерного наблюдения за излеченными больными. Исследование [4] на примере опухолей молочной железы подтверждает данные о том, что относительный риск развития второго узла опухоли молочной железы значителен в течение первого года после установления диагноза. После первого года относительный риск возникновения второй опухоли снижается, однако все же превышает риск возникновения первой. Таким образом, достаточно детальное и систематическое обследование излеченных больных позволит своевременно выявить вторую опухоль.

Что касается лечения ПМЗО, то оно принципиально не отличается от лечения одиночных опухолей соответствующей локализации.

При синхронных множественных опухолях лечение желательно проводить одновременно для всех узлов. В литературе редки сообщения о случаях одновременно выполненных по этому поводу оперативных вмешательств [9, 13, 40]. Описаны одновременно выполненные цист- и гастрэктомия, резекция пищевода, желудка и легких, резекция сигмы и экстирпация матки с придатками, резекция сигмы и поперечной ободочной кишки, правосторонняя гемиколэктомия и гастрэктомия.

При синхронных опухолях, расположенных в разных анатомических зонах, полостях тела, а также в случаях, когда оптимальные методы лечения различны (для одной — хирургический, для другой — лучевой), в первую очередь осуществляется лечение большей по размеру опухоли [7].

При лечении метакронных опухолей применяются те же методы, что и при одиночных новообразованиях соответствующих локализаций.

В большинстве публикаций [1, 3, 29] указывается, что результаты лечения ПМЗО аналогичны таковым при лечении одиночных поражений, а иногда и лучше. E.Sapisochin и соавт. [8] указывают, что при множественных опухолях, как и при одиночных, прогноз зависит от степени их распространения, гистологического строения.

pattern of MPMN is determined by symptoms of each of the primary tumors. The treatment is practically the same as for solitary MN of the corresponding localization. Study of MPMN will provide a better understanding of carcinogenic mechanisms and allow improvement of prophylaxis, diagnosis and treatment of malignant tumors.

Литература / References

1. Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е. Первично-множественные опухоли. — Ташкент, 1968.
2. Бебякин В.Г. Первично-множественные опухоли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1974.
3. Брусиловский Е.А. // Сов.мед. — 1969. — № 1. — С. 70—74.
4. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Колосов А.Е. // Вопр.онкол. — 1980. — № 11. — С.79—83.
5. Виноградов Г.А., Луд Н.Г., Ключенок В.В. // Здравоохр.Белоруссии. — 1991. — № 3. — С. 76—77.
6. Гумилевская Е.М. // Вопр.онколог. — 1966. — № 9 — С. 84—88.
7. Друкин Э.Я., Павлов К.А. // Вестн.хир. — 1969. — № 10. — С. 127—129.
8. Друкин Э.Я. // Вопр.онкол. — 1983. — № 1. — С.118—119.
9. Зисман И.Ф., Гуцу Т.У., Кукутэ Б.Г. // Там же. — 1972. — № 3. — С. 95—96.
10. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. — Кишинев, 1978.
11. Злокачественные новообразования в СССР, 1980—1989 гг.: Статистический справочник. — М., 1991.
12. Калинин В.И. // Вопр.онкол. — 1980. — № 6. — С. 144.
13. Кулаевская В.П., Самгина А.А. // Там же. — 1974. — № 11. — С. 100.
14. Петерсон Б.Е., Пирогов А.И., Смулевич В.Б. // Хирургия. — 1963. — № 1. — С. 149.
15. Петров Н.Н. Руководство по общей онкологии. — М., 1961.
16. Рыбин Е.П., Мосидзе Б.А., Немсадзе Г.Г. // Вопр.онкол. — 1986. — № 9. — С. 43—47.
17. Слинчак С.М. Развитие множественных злокачественных опухолей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1966.
18. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. — Киев, 1968.
19. Сорса М. // Гиг.труда. — 1987. — № 4. — С. 8—11.
20. Цукерман И.М. Первично-множественные злокачественные опухоли (клинико-статистические данные, эффективность лечения, иммунологический статус больных): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1977.
21. Шевченко И.Т., Криворучко И.Ф. Высшая нервная деятельность и злокачественные опухоли. — Киев, 1966.
22. Bruchmuller W., Eggemann G. // Z.Laryng. Rhinol. — 1968. — Bd 47, № 9. — S. 704—709.
23. Desai P. // Rev.Belge Path.Med.exp. — 1947. — Vol.18, № 4. — P. 546—560.
24. Fischbein A., Luo J.-C.J., Pinkston G.R. // Brit.J. Industr. Med. — 1981. — Vol. 48 — P. 338 — 341.

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

W.Bruchmuller и соавт. [22] считают прогноз метастатических ПМЗО неудовлетворительным из-за слишком позднего распознавания второй опухоли.

Согласно данным С.М.Слинчака [17], при синхронном поражении множественными опухолями результаты лечения намного хуже, так как больные значительно труднее переносят одновременное лечение по поводу сочетанных опухолей, возникающих в разных органах.

Проблема первичной множественности ЗН не потеряла своей актуальности. Этиология и патогенез ПМЗО до настоящего времени недостаточно выяснены. Предполагается, что в возникновении ПМЗО могут играть роль генетические факторы, снижение иммунитета, психические травмы, а также воздействие внешних факторов (курение, алкоголь, профессиональные воздействия, методы лечения). Интерес к этому явлению объясняется достаточно частой встречаемостью ПМЗО, причем некоторые авторы за последние годы отмечают тенденцию к ее увеличению. Удельный вес ПМЗО в структуре онкологических заболеваний составляет в среднем около 5%. Среди ПМЗО заметно преобладают поражения желудка и толстой кишки. Наиболее часто ПМЗО наблюдаются в одном органе и в органах различных систем в отличие от поражения парных органов и органов одной системы. Клиническая картина ПМЗО определяется симптомами каждой первичной опухоли. Что касается лечения, то оно принципиально не отличается от лечения одиночных ЗН соответствующих локализаций. Изучение ПМЗО позволяет углубить научные представления о механизмах канцерогенеза, разработать подходы к улучшению профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей.

25. Franchi M., Guaschino S. et al. // Minerva ginec. — 1982. — Vol. 34, № 5. — P. 355—362.
26. Gallies R., Gerlach H. et al. // Med. Welt. — 1982. — Vol. 33, № 14. — P. 502—508.
27. Hartveit F., Maehle B.O. // Cancer (Philad.). — 1982. — Vol. 49, № 11. — P. 2410—2413.
28. Kapsinow R. // J.Louisiana State Med. S. — 1962. — Vol. 114, № 6. — P. 194—200.
29. Karpas Ch.M., Payson B.A., Rechtschaffen J. // N.Y.State J.Med. — 1971. — Vol. 71, № 11. — P. 1191—1195.
30. Kato Hoichi, Lizuka Toshifumi et al. // Jap.J.clin.Oncol. — 1981. — Vol. 11, № 2. — P. 315—320.
31. Kawamoto S., Ikeda H. et al. // Jap.J.Cancer Clin. — 1982. — Vol. 28, № 1. — P. 7.
32. Malmio K. // Ann.Chir.Gynaec.Fenn. — 1959. — Vol. 48. — P. 92.
33. Moertel C.G., Dockerty M.V., Baggenstoss A.H. // Cancer (Philad.). — 1961. — Vol. 14, № 2. — P. 221—248.
34. Obradovic M., Enderlin F., Levi F. et al. // Rev.Epidemiol. et santer publiques. — 1988. — Vol. 36, № 1. — P. 1—9.
35. Parkin D.M. // Bull.WHO. — 1984. — Vol. 62, № 2. — P. 163—182.
36. Peris Z. // Lijein. vjean. — 1969. — Vol. 91, № 5. — P. 501—505.
37. Prior P., Waterhouse J.A.H. // Brit.J.Cancer. — 1981. — Vol. 44, № 5. — P. 626—636.
38. Sapisochin E., Gincher J. // Nueva observ."27 J.quir.Soc. argent. cir., Santiago del Estero, 1919" — Buenos Aires, 1969.
39. Shankar P.S. // J.Amer.Geriat. Soc. — 1981. — Vol. 29, № 8. — P. 370—379.
40. Shigematsu S., Vakushiji M., Kawada T. et al. // Acta urol. jap. — 1972. — Vol. 18, № 5. — P. 336—344.
41. Tatra G., Kratoszwl A. // Wien.med.Wschr. — 1971. — Vol.121, № 11. — P. 202—204.
42. Tefet M., Vawter G.F. et al. // Amer.J.Roentgenol. — 1968. — Vol. 103, № 4. — P. 800—822.
43. Vyas J.J., Desai P.B. // Indian J.Cancer. — 1981. — Vol. 18, № 2. — P. 118—122.
44. Warren S., Gates O. // Amer. J. Cancer. — 1932. — Vol. 16. — P. 1358—1414.
45. Wynder E.L., Dodo H., Bloch D.A. et al // Cancer (Philad.). — 1969. — Vol. 24, № 4. — P. 730—739.
46. Yoshimori M., Tafiri H. et al. // Jap.J.Cancer Clin. — 1982. — Vol. 28, № 2. — P. 165—167.

Поступила 19.11.91 / Submitted 19.11.91