

ЭВОЛЮЦИЯ КРИТЕРИЕВ ПЕРВИЧНОЙ МНОЖЕСТВЕННОСТИ И КЛАССИФИКАЦИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Важенин А.В.¹, Шунько Е.Л.², Шаназаров Н.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64), e-mail: e.shunko@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

В статье представлен обзор по одной из наименее изученных проблем современной онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям. Данные многочисленных исследований показывают, что за последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение и количества больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями. В настоящее время первично-множественные злокачественные опухоли являются достаточно распространенной разновидностью онкологической патологии. Необходимо отметить, что увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей у пациентов после лучевой терапии и химиотерапии первой опухоли уже стало главной проблемой двух последних десятилетий во всем мире. В настоящее время в литературе первично-множественными злокачественными опухолями или полинеоплазиями называют развитие двух или более независимых друг от друга новообразований. По мере накопления материалов по первичной множественности опухолей достаточно остро встал вопрос о критериях первичности опухолей, чтобы отличать их от вторично возникающих опухолей метастатического происхождения. В связи с этим вопрос критериев первичности опухолей является принципиально важным в теории и практике первично-множественного опухолевого роста. В обзоре представлены изменения представлений о критериях множественности злокачественных опухолей и изменения предлагаемых классификаций, происходивших по мере развития онкологии и накопления материалов по первичной множественности опухолей.

Ключевые слова: первично-множественные опухоли, критерии первичности.

EVOLUTION OF PRIMARY MULTIPLE CRITERIA AND CLASSIFICATION OF PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT TUMORS

Vazhenin A.V.¹, Shanazarov N.A.¹, Shunko E.L.²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, st. Vorovskogo, 64), e-mail: e.shunko@mail.ru;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, st. Odesskaya, 54)

The article provides an overview of one of the least studied problems of modern oncology - primary multiple malignancies. Facts from numerous studies show that over the last decade throughout the world, and an increase in the number of patients with multiple primary malignancies. Currently, the multiple primary malignant tumors are fairly common type of cancer. It should be noted that the increased incidence of multiple primary tumors in patients after radiotherapy and chemotherapy first tumor has become the main problem of the last two decades throughout the world. The current literature multiple primary malignant tumors or polyneoplasia called evolution of a two or more independent tumors. With the accumulation of material on the primary tumor multiplicity enough there was a question about the criteria of the primary tumor, to distinguish them from secondary tumors arising from metastatic origin. In this regard, the criteria of the primary tumor is of fundamental importance in the theory and practice of primary multiple tumor growth. This review summarizes the changes on the criteria multiplicity of malignant tumors and changes proposed classifications that occurred with the development of cancer and accumulation of material on the primary tumor multiplicity.

Keywords: multiple primary tumors, the criteria of the primary.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), онкологическая заболеваемость во всем мире возрастет за период с 1999 по 2050 г. с 10 до 24 млн случаев, а смертность – с 6 до 16 млн регистрируемых случаев [28]. По данным официальной

статистики [6,7], абсолютное число случаев возникновения злокачественных опухолей (ЗНО) в РФ за 1991–2011 гг. возросло в 1,37 раза, достигнув показателя 365,4 на 100 тысяч населения, к 2013 году – в 1,4 раза, достигнув показателя 373,4 на 100 тысяч населения, в УрФО в 1997 году показатель заболеваемости ЗНО составил 281,6 на 100 тысяч населения, к 2011 и 2013 году он вырос в 1,3 раза и составил соответственно 362,2 и 366,4 на 100 тысяч населения. По данным Росстата, число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования возросло с 451 тысячи человек в 2001 году (311 на 100 000 населения) до 522 тысяч человек в 2011 году (365 на 100 000 населения), абсолютное число случаев возникновения ЗНО в РФ к 2013 году достигло показателя 373,4 на 100 тысяч населения [6,7].

Данные многочисленных исследований показывают, что за последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение и количества больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМ ЗНО) [2,8,13,14,17,18]. В настоящее время ПМ ЗНО являются достаточно распространенной разновидностью онкологической патологии, по официальным данным, в 2011 году в России ПМ ЗНО отмечались у 4,7 % онкологических больных, в 2013 году – уже у 6,1 % больных [6,7]. Так, по данным В.В. Старинского и соавт. [14], абсолютное число случаев возникновения ПМ ЗНО в России за 1991–2000 гг. возросло в 2,8 раза, в 1991 г. по официальным данным было выявлено 2838 больных с этим диагнозом, что составило показатель заболеваемости 1,9 (на 100 000 населения), а в 2000 г. ПМ ЗНО были диагностированы у 7956 больных (5,5 на 100 000 населения) [14,17], в 2011 году число ПМ ЗНО составило уже 24774 (17,3 на 100 000 населения), а к 2013 году абсолютное число случаев возникновения ПМ ЗНО в России достигло показателя 32841 (22,9 на 100 000 населения) [6,7].

Необходимо отметить, что увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей у пациентов после лучевой терапии и химиотерапии первой опухоли уже стало главной проблемой двух последних десятилетий во всем мире [2,18,25,20,24,19].

История изучения первично-множественных опухолей началась в XIX веке – первое наблюдение первично-множественной опухоли у больной с раком молочной железы и матки датируется 1793 годом и принадлежит американскому врачу J. Pearson. В настоящее время в литературе первично-множественными злокачественными опухолями или полинеоплазиями называют развитие двух или более независимых друг от друга новообразований [2]. По мере накопления материалов по первичной множественности опухолей достаточно остро встал вопрос о критериях первичности опухолей, чтобы отличать их от вторично возникающих опухолей метастатического происхождения [12]. В связи с этим вопрос критериев

первичности опухолей является принципиально важным в теории и практике первично-множественного опухолевого роста.

Основоположником изучения данной патологии по праву считается Т. Бильрот, который в 1869 году не только описал случай первично-множественной опухоли у больного с сочетанием рака желудка и наружного уха, но и ввел критерии (постулаты) первичной множественности опухолей, выдвинув такие требования для определения первичности возникновения новообразований: во-первых, опухоли должны располагаться в разных органах, во-вторых, они должны иметь различное гистологическое строение и, в-третьих, каждая опухоль должна давать самостоятельные метастазы [21]. Однако в дальнейшем, в связи с усовершенствованием микроскопа и накоплением знаний о закономерностях развития и метастазирования опухолей, требования Т. Бильрота подвергались пересмотру, первично-множественные опухоли явно не вписывались в узкие рамки прежних постулатов. Но в более поздние периоды другими авторами предлагались критерии, близкие к постулатам Бильрота. В 1932 году были опубликованы следующие критерии: каждая из опухолей должна иметь четкую картину злокачественности; опухоли должны располагаться отдельно; каждая из опухолей не должна быть метастазом другой [26].

С 1910 года к проблеме первичной множественности опухолей было привлечено внимание Н.Н. Петрова, который внес большой вклад в изучение и понимание этого вопроса. В 1947 году в первом советском руководстве по общей клинической онкологии Н.Н. Петров уточнил представления о критериях первичной множественности, что сделало возможным их использование в клинической практике [9]. Н.Н. Петров считал, что для утверждения первичности опухолей необходимо, чтобы каждая из них была действительно злокачественной, то есть обнаруживала бы признаки деструктивного роста и, но не обязательно, давала метастазы; чтобы опухоли были действительно первичными, но не были сами метастазами. В дальнейшем, пересмотрев и это положение, Н.Н. Петров пришел к выводу, что для доказательства самостоятельности возникновения опухолей можно считать достаточным один признак – доказанную первичность, а не метастатическое происхождение обнаруживаемых множественных опухолей, все равно синхронных или метакронных [9,10].

Практически аналогичные положения были выдвинуты и другими авторами. Так, одни авторы считают, что каждая опухоль должна иметь определенные признаки злокачественности и не быть метастазом по отношению к первой [23]. Другие авторы предложили следующие критерии: опухоли должны располагаться в различных органах, опухоли парных органов (синхронные и метакронные) являются проявлениями солитарной опухоли, множественность опухолей в одном органе определяется множественностью зачатков, для чего необходимо проведение серийных гистологических исследований органа

[27]. Этих положений придерживаются и другие авторы [3]. Один из авторов считал, что критериями первичной множественности злокачественных опухолей являются: различная гистологическая структура опухолей, опухоли любых гистологических форм, если на границе со второй опухолью определяется преинвазивная карцинома, опухоли со значительным несовпадением темпов роста [4]. Вместе с тем автор указывает и на относительность этих достаточно четких критериев, поскольку известно, что злокачественные опухоли, особенно легких, о которых ведется речь в его работе, обладают выраженным полиморфизмом, поэтому в одной опухоли могут присутствовать различные гистологические структуры, а в случае генерализации метастазы могут также иметь иное гистологическое строение. Рядом исследователей на границе с опухолью обнаруживались участки плоскоклеточной метаплазии эпителия бронхов и карциномы *in Situ*, что может говорить о постепенности и многоступенчатости развития рака. Что касается темпов роста опухоли и интервала между их развитием, то этот критерий также относителен, поскольку, учитывая длительность периода развития опухоли от зачатка до диагностирования, метастаз, если он обладает темпом роста первичной опухоли, может проявиться через несколько лет и симулировать метакронную опухоль. Однако, несмотря на относительность вышеуказанных критериев, автор считает их вполне приемлемыми в клинике [4].

Дальнейшим развитием и детализацией данного вопроса применительно к первично-множественным опухолям представляются нам абсолютные (морфологические) и относительные (клинико-рентгенологические) критерии первичности, выдвинутые группой авторов в 1984 году [16].

В процессе накопления сведений о первично-множественных опухолях предпринимались и попытки их классифицировать [11,15,22,23]. Так, в 1933 году была предложена классификация [22], к которой позднее обратилась группа авторов [23]. По этой классификации множественные опухоли разделяются на три группы: первично-множественные злокачественные опухоли мультицентрического происхождения: а) одной и той же ткани или органа; б) ткани, общей для разных органов; в) двусторонних парных органов; первично-множественные злокачественные опухоли разных тканей или органов; первично-множественные злокачественные опухоли мультицентрического происхождения в сочетании с опухолями других органов или тканей [22, 23].

Классификация С.М. Слинчака [12] разделяет множественные злокачественные опухоли на две большие группы: синхронные и метакронные, в зависимости от очередности развития опухолей. Каждая из вышеуказанных групп содержит по три подгруппы: 1) множественные злокачественные опухоли, развивающиеся мультицентрически в одном органе; 2) системные множественные опухоли, развивающиеся в одной системе органов или

в парных органах; 3) множественные несистемные опухоли. В 1978 году классификацию С.М. Слинчака дополнили группами синхронно-метахронных и метахронно-синхронных опухолей [5].

Мы считаем, что наиболее приемлемой нужно считать классификацию [1], систематизирующую опухоли в зависимости от времени их возникновения или по последовательности выявления отдельных опухолей. Кроме того, авторы классифицируют первично-множественные опухоли в зависимости от последовательности их развития и обнаружения, по тканевой принадлежности, гистоструктуре и локализации [1]. По последовательности развития опухоли делят на метахронные (опухоли, развивающиеся последовательно), синхронные (опухоли, развивающиеся одновременно), метахронно-синхронные (вначале развивается одна опухоль, а через интервал выявляются две одновременно возникшие опухоли), синхронно-метахронные опухоли (одновременно выявляются две злокачественные опухоли, а затем через интервал диагностируется еще одна злокачественная опухоль). Известно, что интервал между развитием метахронных опухолей колеблется в среднем в пределах 3–8 лет. Критерием метахронности большинство авторов считают интервал не менее 6 месяцев или одного года. Мы согласны с критериями метахронности, предложенными Н.Н. Петровым [9,10], и считаем, что более надежен и приемлем в клинике в качестве критерия метахронности интервал в 1 год, интервал в 6 месяцев может быть достоверен лишь для рака *in situ* [2].

Таким образом, нам представляется, что вышеописанные классификации [12,1,5] в наиболее полной степени отражают многообразие исследуемого явления и суть проблемы, а наиболее всеобъемлющим и приемлемым для клинициста является определение первичности опухолей, данное Петровым Н.Н. [9,10], который считает, что для утверждения первичности опухолей надо, чтобы каждая опухоль была злокачественной и достаточно показана ее первичность. В настоящее время большинство авторов, как и мы, в своей практической и научной деятельности пользуются этими критериями первичности опухолей, как наиболее универсальными, корректными и реалистичными.

Список литературы

1. Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е. Множественные опухолевые поражения. Первично-множественные опухоли. – Ташкент: Медицина, 1968. – 652с.
2. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск: Изд-во «Иероглиф», 2000. – 213с.

3. Герасимов А.Н. Случай первично-множественной опухоли // Мед. радиология. – 1971. – Т.16, № 9. – С. 43-45.
4. Друксин Э.Я. Первичная множественность рака легкого // Вопр. онкологии. – 1983. – Т. 29, № 1. – С.63-68.
5. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. – Кишинев: Штиинца, 1978. – 148с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289с
7. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
8. Мерабишвили В.М. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями / В.М. Мерабишвили, О.Ф. Чепик, С.П. Попова, А.Г. Юрин // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46. – № 1. – С. 40-43.
9. Петров Н.Н. Первичная одиночность и первичная множественность злокачественных опухолей // Злокачественные опухоли. – Л.: Медгиз, 1947. – С. 260-263.
10. Петров Н.Н. Руководство по общей онкологии. – Л.: Медгиз, 1961. – С.48-51.
11. Ратнер Л.М., Воротилкин А.И. О первично-множественных опухолях // Проблемы онкологии. – Свердловск, 1939. – Т.4, вып. 2. – С.125-143.
12. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. – Киев: Здоровье, 1968. – 192с.
13. Соркин В.М. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными новообразованиями // Онкология. – 2001. – № 3. – С.136-138.
14. Старинский В.В., Петрова Г.В., Харченко Н.В., Грецова О.П. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Новые информационные технологии в онкологической статистике / под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб., 2001. – С.8-9.
15. Сусли П.А., Соколов А.М. О первично-множественных опухолях различной локализации // Вестн. хирургии. – 1979. – Т.122, № 6. – С.71-74.
16. Трахтенберг А.Х., Пирогов А.И., Гольдберт З.В. и др. Первично-множественный рак обоих легких // Вопр. онкологии. – 1984. – Т.30, № 1. – С.23-33.
17. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы // Казан. мед. журн. – 2000. – Т.81. – С.241-248.

18. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.01.2015).
19. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007 / D. Bartkowiak, N. Humble, P. Suhr et al. // Radiotherapy and Oncology. – 2012. – Vol. 105. – P. 122-126.
20. Berrington de Gonzalez A. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries / A. Berrington de Gonzalez, R.E. Curtis, S.F. Kry et al. // Lancet Oncol. – 2011. – Vol. 12. – P. 353-360.
21. Billroth T. Die allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie. 14 Aufl. Berlin. 1889.
22. Lund C.C. Second primary cancer in cases of buccal mucosa; mathematical study of susceptibility to cancer // N. Engl. J. Med. – 1933.
23. Moertel C.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Multiple primary malignant neoplasms. I. Intradiction and presentation of data // Cancer. – 1961. – Vol.14, N 2. – P.221-248.
24. Shin D.W. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study / D.W. Shin, Y.Ji. Baik, Y.W. Kim et al. // Patient Education and Counseling. – 2011. – Vol. 85. – P. 74-78.
25. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // Radiotherapy and Oncology. – 2009. – Vol. 91. – P. 4-15.
26. Warren S., Gates O. Multiple Primary Malignant Tumors: Survey of Literature and Statistical Study // Amer. J. Cancer. – 1932. – Vol. 16 (Nov). – P.1358-1414.
27. Werthammer S. Multiple primary malignancies / S. Werthammer, M. Iabush, I. Schulman et al. // J. Amer. med. Ass. – 1961. – Vol.175, N 7. – P. 558-563.
28. World Cancer Report. Lyon: J.A.R.C. Press, 2003. 352 p.

Рецензенты:

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск;

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ, г. Челябинск.