

Т.Н. Борисова, С.М. Иванов, В.В. Бредер, К.К. Лактионов, С.И. Ткачев, В.В. Глебовская, О.П. Трофимова

Первично-множественные злокачественные опухоли легких. Данные литературы и клиническое наблюдение

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», Москва

Проблема первичной множественности опухолей является актуальной в современной клинической онкологии в связи с ростом числа больных множественными злокачественными опухолями и нерешенными вопросами лечения. Первично-множественные злокачественные опухоли легких — частая онкологическая ситуация, требующая индивидуализированного, дифференцированного подхода в лечении. Результаты лечения связаны с распространенностью процесса, этапностью возникновения опухолей, резервными возможностями пациентов. Представлен клинический пример пациента с метакронными первично-множественными злокачественными опухолями одного легкого.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, рак легкого, химио-лучевое лечение

Среди многочисленных проблем клинической онкологии в настоящее время возрастает значение первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) в связи с увеличением частоты их выявления. В России за период с 2005 по 2010гг. уровень ПМЗО вырос с 8,3 до 11,2 на 100 тысяч населения, при этом доля синхронных опухолей достигла 33% [2,10,12].

Рост уровня заболеваемости ПМЗО можно объяснить улучшением результатов лечения первого новообразования, использованием методов обследования с высокой разрешающей способностью, применением агрессивных методов лечения, способствующих возникновению вторых опухолей, а также повышением качества регистрации и учета указанной категории опухолей в связи с созданием канцер-регистров. [2,6,7,9,10,12].

Первым наблюдением ПМЗО можно считать описание Абу Али Ибн-Синои (Авиценна) случая двустороннего поражения молочных желез. Основоположником изучения данной патологии считается Бильрот, который впервые ввел критерии первичной множественности опухолей в 1889 году. В дальнейшем критерии пересма-

тривались и дополнялись по мере накопления экспериментальных и клинических данных и на основании положений выработанных S. Warren, O. Gates и впоследствии подтвержденных Н.Н. Петровым (1947 г.) — основным требованием проявления ПМЗО является доказанная их первичность (опухоли не должны быть метастатическими, занесенными по току лимфы, крови или по серозным полостям, ни отпечатками, развившимися от соприкосновения).

Отчасти возникновение первично-множественных новообразований можно объяснить мультицентричностью происхождения опухолей, исходя из теории, так называемого, «опухолевого поля». Эта концепция была предложена более полувека назад в 1953 году D.P. Slaughter et al. [17]; в 1967 г. Виллисом (R.A. Willis) было сформулировано положение о том, что опухоль может возникнуть не только из маленького фокуса клеток, но так же из большого «опухолевого поля». Позже Д.И. Головин (1975 г.) высказал предположение, что опухоль может расти не только «сама из себя», но также путем опухолевой трансформации нормальных тканей, попавших в зону опухолевого поля до тех пор, пока его резервы не будут исчерпаны. Теория опухолевого поля объясняет возможность развития множественных мультицентрических опухолей одного органа из многочисленных точек роста в пределах единого опухолевого поля. Одним из примеров обоснования данной концепции являются случаи первично-множественных опухолей легких с различными гистологическими характеристиками, где обнаруживаются идентичные генетические изменения, предполагающие моноклональное происхождение [18].

Формирование самостоятельных злокачественных опухолей в различных органах происходит одновременно (синхронно) — в сроки до 6 месяцев, или последовательно — метакронно. Вопрос временных границ между синхронностью и метакронностью длительное время был открытым. В настоящее время считается, наиболее достоверным и приемлемым интервалом выявления метакронных опухолей, это период более 6 месяцев.

ПМЗО чаще возникают в парных органах: молочные железы, яичники, легкие [1,4,9]. В связи с тем, что легкие относятся к одному из наиболее часто поражаемых раком органов, вероятность первично-множественных опухолей с их участием является высокой. Синхронный первично-множественный рак легких впервые был описан в 1924 году Н. Beureuther у больного легочной формой туберкулеза. Частота выявления ПМЗО с поражением органов дыхания от числа всех опухолей варьирует в значительных пределах — от 0,8 до 28% [1-4, 9,12]. Рак легкого может встречаться в сочетании с опухолями любой локализации, однако у мужчин вторая опухоль чаще поражает органы дыхания и ЖКТ, а у женщин — молочные железы и матку [1,2,4,6,9,11,12].

Используемые классические критерии полинеоплазии для определения первичной множественности рака легкого адаптированы N. Martini, M.R. Melamed в 1975 г.[15] (Табл. 1).

Результаты лечения ПМЗО с поражением легких во многом определяются стадией распространенности обеих опухолей, сроками и этапностью выявления новообразований, морфологической структурой каждой из них. Важное значение имеет также возраст пациента, его соматический статус, коморбидное состояние, осложненное течение опухолевого процесса. По данным M.T. Van Rens (2001) при выявленном метакронном втором раке легкого после успешного лечения первой опухоли радикальные вмешательства в виде лобэктомии и пневмонэктомии выполнены у 70% больных. Общая послеоперационная летальность составила 26%, что может объясняться низкими функциональными резервами пациентов [21]. В целом можно сказать, что при определении стратегии лечения ПМЗО используется более дифференцированный, индивидуализированный подход, чем при солитарных опухолях. При метакронно выявленных опухолях план лечения основывается на тех

же принципах, что и для одиночного поражения соответствующего органа. При выборе методов лечения больных с новообразованиями парных органов (легкие, почки) учитываются также проблемы функционального характера [6,9,11].

Результаты оперативного лечения больных с метакронными ПМЗО легких, сравнимы с таковыми при солитарном раке легкого. Пациенты с синхронными опухолями легких имеют худший прогноз по сравнению с единственной злокачественной опухолью легких [3,11,14,19,20]. По данным S.A. Adebajo (1997) 5-летняя выживаемость больных с метакронной формой опухолей легких достигла 37% после оперативного лечения; у больных с синхронным поражением легких 5-летняя выживаемость — 0% [13]. Лучшие результаты пятилетней выживаемости достигаются у больных после радикального лечения одностороннего метакронного рака легкого (40,0%±24,4) и при синхронном и метакронном выявлении рака легкого в сочетании со злокачественными опухолями других органов дыхания (23,1%±12,1 и 29,2%±9,4 соответственно) [16].

Оптимальной тактикой лечения больных немелкоклеточным раком легкого является использование радикального оперативного вмешательства при показаниях дополненного адъювантным лечением. Однако только 15-30% больных НМРЛ имеют операбельную стадию процесса на момент постановки диагноза [2,12]. Химио-лучевая терапия является стандартом в лечении местно-распространенных форм немелкоклеточного рака легкого, но при использовании рутинных схем медиана выживаемости больных составляет около 15 месяцев, а 3 года переживают 9,8% больных III стадией [12]. По этой причине продолжается поиск путей оптимизации системного и локального лечения.

Результаты лучевой терапии больных раком легкого оставались неизменными на протяжении последних 30 лет, и в настоящее время можно заключить, что методика конвенциональной лу-

Таблица 1.
Критерии первичной множественности рака легких (N. Martini, M.R. Melamed 1975 г.)

Синхронные первично-множественные опухоли легких
I. Опухоли расположены на расстоянии друг от друга
II. Гистологическое строение
Различное Одинаковое (опухоли расположены в разных сегментах, долях или легких), если а. есть фоновая предопухолевая трансформация в каждом случае б. не связаны общими лимфатическими коллекторами в. нет отдаленных внелегочных метастазов
Метакронные первично-множественные опухоли легких
I. Гистологическое строение
Различное Одинаковое, если а. временной интервал между возникновением опухолей ≥2 лет б. есть фоновая предопухолевая трансформация в. вторая опухоль возникла в другой доле или другом легком — не связаны общими лимфатическими коллекторами — нет отдаленных внелегочных метастазов

чевой терапии немелкоклеточного рака легкого исчерпала себя. Изучение генно-молекулярного профиля опухоли позволило лучше понять механизмы онкогенеза и определило современную стратегию индивидуализированной лекарственной и таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого.

Мелкоклеточный рак легкого — особая форма рака легкого, который выделен в отдельную группу, благодаря необычному клиническому течению: быстрому росту первичной опухоли, раннему метастазированию, высокой чувствительности к лучевой и химиотерапии. Чувствительность мелкоклеточного рака легкого к облучению почти в 3 раза выше, чем аденокарциномы, и более чем в 2 раза больше, чем плоскоклеточного рака, однако годовая выживаемость больных мелкоклеточным раком почти в 2 раза ниже, чем при аденокарциноме и плоскоклеточном раке [8]. Локализованная стадия мелкоклеточного рака легкого — основной благоприятный прогностический фактор, указывающий на потенциальную излечимость болезни. Химио-лучевая терапия — основной метод лечения локализованных форм мелкоклеточного рака легкого, позволяющий добиться полной регрессии первичной опухоли и внутригрудных метастазов.

Клиническое наблюдение

Пациент В. 54 лет — обратился в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в ноябре 2001 года с жалобами на общую слабость, кашель, одышку при незначительной физической нагрузке. Пациент считает себя больным с сентября 2001 года, когда появилась одышка, кашель, периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр. Пациент — курильщик, стаж курения около 30 лет (45 пачко/лет). После обращения к участковому терапевту по месту жительства был обследован; при рентгенологическом обследовании выявлена опухоль правого легкого. Самостоятельно обратился в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением в декабре 2001 г в корне правого легкого определяется опухолевый конгломерат 6,5x4,5 см в поперечнике, сдавливающий верхнедолевой бронх. Верхняя доля гиповентирирована с признаками воспаления. Процесс распространяется на правый главный и промежуточный бронхи. Конгломерат лимфатических узлов до 4 см в диаметре располагается трахеобронхиально справа и претрахеально. Множественные мелкие лимфатические узлы располагаются паравазально и параортально. В левых отделах

средостения увеличенных лимфатических узлов не выявлено. Левое легкое без особенностей. Заключение фибробронхоскопии — Центральный рак правого верхнедолевого бронха. Перибронхиальная форма роста.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в правой надключичной области определялись 2 гипоехогенных лимфатических узла 0,7 см и 1,2 см в диаметре.

Гистологическое исследование биопсийного материала показало, что опухоль имеет строение мелкоклеточного рака.

По данным комплексного обследования установлен диагноз: Центральный мелкоклеточный рак правого легкого с метастазами в лимфатические узлы средостения и надключичной области справа. Т3N3M0.

На первом этапе лечения проведено 4 курса ХТ (таксол, карбоплатин, гемзар). При контрольном обследовании (КТ) зарегистрирован объективный ответ в виде частичной регрессии первичной опухоли правого легкого и конгломерата лимфатических узлов средостения.

В марте — апреле 2002 года проведен курс лучевой терапии: на I этапе облучение шейно-надключичных лимфатических узлов с 2-х сторон, (РОД 2,5 Гр до СОД 40 Гр) и средостения с корнями обоих легких; РОД 2,5 Гр до СОД 45 Гр (51иГр). На II этапе облучение резидуальной опухоли правых главного и верхне-долевого бронхов с лимфатическими узлами средостения (паратрахеальными, паравазальными), РОД 2,5 Гр до СОД 12,5 Гр. Общая СОД 57,5 Гр (65иГр).

При контрольном обследовании (КТ, фибробронхоскопии) зарегистрирована полная регрессия опухоли, доказанная данными морфологического исследования при фибробронхоскопии.

В декабре 2008 года (через 6 лет 8 месяцев после окончания лечения) выявлена отрицательная динамика: при компьютерной томографии определяется фиброз в медиальных отделах правого легкого — на этом фоне в корне определяется опухолевый узел 5,2x5,0 см в поперечнике, вызывающий сдавление и деформацию верхнедолевого и главного бронхов.

Фибробронхоскопия — Шпора верхнедолевого бронха справа расширена, слизистая инфильтрирована. Слева — на шпоре верхнедолевого бронха экзофитная опухоль 0,7x0,4 см. Заключение: Рецидив в правом верхне-долевом бронхе, отсев в левое легкое.

Гистологическое заключение (декабрь 2008 года) — Плоскоклеточный рак с признаками ороговения.

На основании данных обследования и морфологического заключения установлен диагноз: Первично-множественные метакронные злокачественные опухоли легкого. 1. Центральный мел-

коклеточный рак правого легкого с метастазами в лимфатические узлы средостения и надключичной области справа. T3N3M0. Состояние после химио-лучевого лечения в 2002 году, полная регрессия опухоли. 2. Центральный немелкоклеточный рак верхней доли правого легкого. Метастатическое поражение контрлатерального легкого. T3N0M1.

С января по май 2009 года проведено 6 курсов полихимиотерапии (доцетаксел, карбоплатин, авастин) с объективным ответом на лечение в виде частичной регрессии опухоли (>40%).

Ухудшение состояния с июля 2011 года, когда появились приступы кашля, выросла одышка. По данным КТ от августа 2011 года — Уплотнение в прикорневых отделах правого легкого на фоне выраженных фиброзных изменений вытянутой формы, стекаящийся вдоль заднекостальной плевры, в толще которого определяются деформированные просветы бронхов, а ближе к корню — полость 1,5x1,6см. Очаговых изменений в легких не выявлено л/у средостения не увеличены. В просвете верхне-долевого бронха слева определяется полиповидное образование 1,0см.

Фибробронхоскопия — Справа: без опухолевой патологии. Слева: левый главный бронх свободен до нижней трети (уровень шпоры верхне-долевого бронха), просвет нижне-долевого бронха выполнен экзофитного характера опухолью, пролабирующей вверх и нависающей над шпорой верхнедолевого бронха.

Гистологическое заключение — плоскоклеточный рак. Состояние расценено как рецидив метастатического поражения левого главного бронха на уровне шпоры верхне-долевого бронха; стабилизация процесса в области первичной опухоли правого легкого.

В августе 2011 года проведен курс лучевой терапии в режиме стереотаксической радиотерапии на образование левого главного бронха. РОД 6Гр 3 раза в неделю 6 фракций СОД 36Гр — 58иГр.

Контрольное обследование через 4 месяца (КТ) — полная регрессия опухолевого образования левого главного бронха.

Эффект лечения сохранился 3 года, в августе 2014 года выявлен рецидив опухоли в области левого главного бронха. Больной с сентября до настоящего времени получает химиотерапию (таксотер, карбоплатин).

Заключение

Таким образом, от момента установления диагноза первой опухоли правого легкого (мелкоклеточный рак) до возникновения второй опухоли того же легкого (немелкоклеточный

рак) прошло 7 лет. Химио-лучевая терапия при лечении локализованной формы мелкоклеточного рака легкого показала свою эффективность, позволив добиться полного долговременного ответа. Для лечения второй метакронной злокачественной опухоли использовались все современные подходы в терапии немелкоклеточного рака легкого исходя из распространенности процесса, позволив добиться долгосрочного эффекта с сохраненными удовлетворительными функциональными возможностями и хорошим качеством жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В. и др. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. — Челябинск. — 2000. — 213 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 19. — Приложение 1.
3. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. Новое в терапии рака легкого. — Москва, 2003.
4. Заболотская Е.Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями в условиях индустриального центра — Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Уфа. — 2003. — 16 с.
5. Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Юдин Д.И. Биологические факторы прогноза и их клиническое применение при немелкоклеточном раке легкого // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2003. — N. 1. — С. 22-24.
6. Мамедов Ф.Ф. Хирургия рака легкого при первично-множественных неоплазиях. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Москва. — 2008.
7. Мерабишвили В. М., Попова С. П., Щепин О. Ф., Юрин А. Г. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями // Вопр. онкол. — 2000. — Т.46. — № 1. — С. 40-43.
8. Мелкоклеточный рак легкого / Под редакцией проф. М.Б. Бычкова. — Москва. — 2013.
9. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. — Москва.: Медицина, — 2000. — 332 с.
10. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы // Мед. альманах. — 2011. — № 5. — С. 76-79.
11. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. — Москва. — 2014. — 158 с.
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). Москва. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. — 2012. — 260 с.
13. Adebajo S. A, Moritz D. M., Danby C. A. The results of modern surgical therapy for multiple primary lung cancer // Chest. — 1997. — Vol. 112. — № 3. — P. 693-701.
14. Battafarano R. J., Force S. D., Meyers B. F. et al. Benefits of resection for metachronous lung cancer // The Journal

- of Thoracic and Cardiovascular Surgery. — 2004. — Vol. 127. — № 3. — P. 836–842.
15. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 1975 — №70. — P. 606–612.
 16. Rea F., Zuin A., Callegaro D. et al. Surgical results for multiple primary lung cancers // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2001. — Vol. 20. — № 3. — P. 489–495.
 17. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin // *Cancer.* — 1953. — № 6. — P. 963–968.
 18. Wang X., Wang M., MacLennan G. T. et al. Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers // *Journal of the National Cancer Institute.* — 2009. — Vol. 101. — № 8. — P. 560–570.
 19. Watanabe Y., Shimizu J., Oda M. et al. Second surgical intervention for recurrent and second primary bronchogenic carcinomas // *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* — 1992. — Vol. 26. — № 1. — P. 73–78.
 20. Van Rens M. T. M., Zanen P., Brutel de la Riviere A. et al. Survival in synchronous vs single lung cancer: upstaging better reflects prognosis // *Chest.* — 2000. — Vol. 118. — № 4. — P. 952–958.
 21. Van Rens M.T., Zanen P., de la Riviere A.B. et al. Survival after resection of metachronous non-small-cell lung cancer in 127 patients // *Ann Thorac Surg.* — 2001. — № 71. — P. 309–313.

Поступила в редакцию 15.05. 2015 г.

*T.N.Borisova, S.M.Ivanov, V.V.Breder, K.K.Laktionov,
S.I.Tkachev, V.V.Glebovskaya, O.P.Trofimova*

**Primary multiple malignant lung tumors.
References and a clinical observation**

N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center
Moscow, Russia

The problem of primary multiple tumors is relevant to current clinical oncology because of increasing of number of patients with multiple malignant tumors and unsolved issues of treatment. Primary multiple malignant lung tumors is a common oncological situation requires an individualized, differentiated approach to treatment. The results of treatment are associated with the prevalence of the process, stages of tumor development, spare capacity of patients. There is presented clinical example of a patient with metachronous primary multiple malignant tumors of one lung.

Key words: primary multiple malignant tumors, lung cancer, chemoradiotherapy