

Риск развития первично-множественного метакронного рака в зависимости от проведённого лечения первой опухоли

Н.А. Шаназаров¹, А.В. Важенин², Е.Л. Шунько³

¹ АО «Медицинский университет Астана», Казахстан;

² ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

³ ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

В статье представлен сравнительный анализ особенностей и риска развития первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли.

Для больных, пролеченных лучевой терапией, характерны более длительные интервалы времени от появления и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов) больных исследуемых групп (1, 2 и 3).

Сокращение вышеуказанных интервалов времени в группах больных после химиотерапии и химиолучевого лечения первой опухоли мы можем объяснить более выраженным системным воздействием на организм больных лучевых и химиотерапевтических агентов в группе больных после химиотерапии, и более выраженным суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии – в группе больных после химиолучевого лечения.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия

Введение. В последние десятилетия, в России, как и во всём мире, наблюдается ежегодное увеличение количества больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМ ЗНО) [1-7]. В связи с этим широко обсуждается острая необходимость уменьшения риска развития индуцированных лучевым и химиотерапевтическим лечением опухолей и поиск решения проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению данной категории онкологических больных [1,7,8].

Несмотря на то, что во всём мире индуцированные лечением первично-множественные злокачественные опухоли являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведённой лучевой и химиотерапии, они широко и эффективно применяются в лечении злокачественных новообразований как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом, несмотря на увеличение количества осложнений и риск развития новой злокачественной опухоли или лейкоза [7-14].

В связи с вышеизложенным, уже сегодня возникла острая необходимость уменьшения риска развития

индуцированных лечением опухолей, и чрезвычайно актуальными становятся исследования, направленные на решение проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению больных, получивших лучевое и химиотерапевтическое лечение.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ особенностей и риска развития первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли.

Материал и методы. Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском областном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили 3 группы: 124 больных после химиотерапии (1 группа), 232 пациента – после лучевой терапии (2 группа) и 42 – после химиолучевой терапии (3 группа), у которых впоследствии, после терапии первой опухоли, возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [15], согласно которой выделили три подгруппы



метасинхронных опухолей в вышеуказанных трёх группах больных: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 8,9% (n=11), 16,0% (n=37) и 30,9% (n=13); системные опухоли и опухоли парных органов – 36,3% (n=45), 15,5% (n=36) и 26,2% (n=11); несистемные множественные опухоли различных органов – 54,8% (n=68), 68,5% (n=159) и 42,9% (n=18), соответственно, в 1, 2 и 3 группах.

Для статистической обработки результатов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст больных в 1 группе на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 года (от 30 до 80 лет), во 2 группе – 60,23 (от 18 до 85 лет), в 3 группе – 51,50 (от 21 до 90 лет). Статистически значимых различий по средним показателям возраста в группах не было ($p > 0,05$).

При оценке показателей возраста в группах с учётом классификации С.М. Слинчака было определено, что средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1 группе составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36 года (от 38 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20 года (от 30 до 74 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88 года (от 35 до 80 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов 1 группы получены не были ($p = 0,863$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 7,588 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (Критерий Фишера равенства дисперсий (F) = 7,588; $p = 0,001$), что говорит о достоверных различиях возраста больных в подгруппах данной группы.

Средний возраст больных 2 группы на момент установления диагноза первой опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 года (от 31 до 79 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 53 года (от 18 до 78 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 года (от 27 до 85 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах 2 группы получены не были ($p = 0,138$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,905 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 1,905$; $p = 0,151$).

В 3 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,46 года (от 34 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 48,18 года (от 21 до 90 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 53,56 года (от 31 до 69 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов 3 группы получены не были ($p = 0,063$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 0,685 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 0,685$; $p = 0,510$).

Таким образом, средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1, 2 и 3 группах составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36 года, 57,68 г. и 51,46 г.; для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20 года, 58,53 г. и 48,18 г.; для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88 года, 61,21 г. и 53,56 г. При этом средние показатели возраста во всех подгруппах 2 группы были выше, по сравнению с показателями аналогичных подгрупп 1 и 3 групп больных.

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе составил в среднем 45,21 месяца (от 12 до 198 месяцев), во 2 группе – 91,81 месяца (от 12 до 500 месяцев), в 3 группе – 59,02 месяца (от 12 до 207 месяцев). Необходимо отметить, что интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли во 2 группе больных (в среднем 91,81 месяца), оказался на 46,6 месяца (в 2,03 раза) и на 32,79 месяца (в 1,56 раза) больше по сравнению с аналогичным показателем в 1 (в среднем 45,21 месяца) и в 3 (в среднем 59,02 месяца) группах больных.

При оценке интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в группах больных с учётом классификации С.М. Слинчака было определено, что в 1 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли он составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09 месяца (от 12 до 63 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38 месяца (от 12 до 95 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74 месяца (от 12 до 198 месяцев).

При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в



подгруппах пациентов получены не были ($p=0,110$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,98 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=0,980$; $p=0,378$). Во 2 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 месяца (от 15 до 303 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 месяц (от 12 до 362 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 месяца (от 12 до 500 месяцев).

При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были ($p=0,819$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,107 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=0,107$; $p=0,898$).

В 3 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 69,81 месяца (от 18 до 207 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 59,45 месяца (от 12 до 123 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 55,37 месяца (от 12 до 166 месяцев).

При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были ($p=0,499$). В результате проведённого однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,672 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=0,672$; $p=0,516$).

Таким образом, интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли с учётом классификации составил в среднем соответственно в 1, 2 и 3 группах: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09; 86,03 и 69,85 месяца; для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38; 91,00 и 59,45 месяца; для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74; 93,34 и 50,94 месяца. Необходимо отметить, что как в целом для 2 группы, так и для

подгрупп 2 группы были характерны более высокие показатели интервалов времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли по средним показателям, по сравнению с аналогичными показателями 1 и 3 групп.

При оценке интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах было определено, что в 1 группе интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 38,72 месяца (от 2 до 111 месяцев), во 2 группе интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,91 месяца (от 1 до 500 месяцев), в 3 группе – в среднем 55,88 месяца (от 1 до 207 месяцев) (интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 56,37 месяца, интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 55,38 месяца).

Необходимо отметить, что интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли во 2 группе больных был больше по сравнению с показателями в 1 и 3 группах. При оценке показателя интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учётом классификации было определено, что в 1, 2 и 3 группах интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 29,64; 84,78 и 67,00 месяцев, соответственно; для системных опухолей и опухолей парных органов – 40,86; 88,53 и 55,23 месяца; для несистемных множественных опухолей различных органов – 38,78; 88,50 и 48,01 месяца. Все вышеперечисленные показатели имели большее значение во 2 группе, по сравнению с показателями 1 и 3 групп, соответственно.

Таким образом, для больных 2 группы, пролеченных лучевой терапией, характерны более длительные интервалы времени от появления первой опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метастазами множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов и несистемными множественными опухолями различных органов). Сокращение вышеуказанных интервалов времени в 1 и 3 группах больных мы можем объяснить более выраженным системным воздействием на организм больного химиотерапевтических агентов в 1 группе больных и более выраженным суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии в 3 группе больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей / А.В.Важенин, Е.И.Бехтерева, С.А.Бехтерева, Х.Я.Голов. Изд-во «Иероглиф». Челябинск. - 2000. - 213с.
2. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы / В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Б.Н.Ковалёв // Казан. мед. журн. - 2000. - Т.81. - С.241-248.
3. Регистрация и учёт 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.
4. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000г. / В.В.Старинский, Г.В.Петрова, Н.В.Харченко, О.П.Грецова. В кн.: Новые информационные технологии в онкологической статистике. Под ред. В.М. Мерабишвили. - СПб. - 2001. - С.8-9.
5. 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» Минздр России. - 2013. - 289с.
6. 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» Минздр России. - 2015. - 250с.
7. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе / Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6 (Электронный журнал); URL: <http://www.science-education.ru/120-13001> (дата обращения: 16.01.2015).
8. Shin S. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study / D.W.Shin, Y.Ji. Baik, J.W. Kim [et al.] // Patient Education and Counseling. - 2011. - Vol. 85. - P.74-78.
9. Tubiana M. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease / M.Tubiana, M.Henry-Amar, M.Hayat [et al.] // Eur. J. Cancer. - 1979. - Vol. 15. - P.645-657.
10. Guerin S. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study / S.Guerrin, C.Guibout, A.Shamsaldin [et al.] // Int. J. Cancer. - 2007. - Vol. 120. - P. 100-102.
11. Koh E.J. A comparison of extended versus involvedfield radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk / E.J.Koh, T.H.Tran, M.H. Youdan [et al.] // Radiation. Oncol. - 2007. - Vol. 2. - P.12-13.
12. Berrington de Gonzalez A. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries / A.Berrington de Gonzalez, R.Curtis, E.Gilbert [et al.] // Br. J. Cancer. - 2010. - Vol. 102. - P.220-224.
13. 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. Kryet [et al.] // Lancet Oncol. - 2011. - Vol. 12. - P.353-360.
14. Bartkowiak D. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007 / D. Bartkowiak, N. Humble, P. Suhr [et al.] // Radiotherapy and Oncology. - 2012. - Vol. 105. - P.122-126.
15. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли / С.М.Слинчак. - Киев: Здоровье. - 1968. - 192с.



Summary

The risk of developing, multifocal metachronous cancer depending on conducted treatment of primary tumor

O.N. Shanazarov¹, A.V. Vazhenin², E.L. Shunko³

¹ AO «Medical University of Astana,» Kazakhstan;

² SBEI HPE «South Ural State Medical University» Ministry of Health of Russia;

³ SBEI HPE «Tyumen State Medical University» Ministry of Health of Russia

The article presents a comparative analysis of the characteristics and risk of metachronous multiple primary tumors that developed after chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy of the primary tumor.

Patients treated with radiation therapy are characterized by longer time intervals from appearance and beginning of therapy the primary tumor to appearance of a secondary tumor. A similar trend has continued at the appropriate comparative subgroups (with multicentric metachronous multiple tumors in one organ, systemic tumors and tumors of paired organs, non-systemic multiple tumors of various organs) of patients studied groups (1, 2 and 3).

Reduction of the above time intervals in groups of patients following chemotherapy and chemoradiation treatment of the primary tumor are explained by more expressed systemic effects of chemotherapeutic agents in patients after chemotherapy, and more pronounced total carcinogenic effect of chemotherapy and radiation therapy - in patients after chemoradiotherapy.

Key words: multiple primary malignant tumor, chemotherapy, radiotherapy, chemoradiotherapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич –
профессор кафедры хирургии с курсом онкологии
АО «Медицинский университет Астана»;
Казахстан, г.Астана, р-н Есиль, ул. Е-495, №2
E-mail: nasrulla@inbox.ru