

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ

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

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64)

²ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: e.shunko@mail.ru

В настоящее время индуцированные лечением первично-множественные злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенного лучевого и химиолучевого лечения. Целью нашего исследования является сравнительный анализ особенностей развития первично-множественных метакронных опухолей после лучевой и химиолучевой терапии первой опухоли. Мы выделили группу из 232 больных, у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли (1 группа) и группу из 42 больных, у которых впоследствии после химиолучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли (2 группа). Для больных, пролеченных лучевой терапией, характерны: более старший возраст, более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли, от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли и от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп больных 1 и 2 группы (с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов).

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

COMPARISON ANALYSIS OF THE PECULIARITIES OF DEVELOPING A SECOND TUMOR AFTER RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY FIRST TUMOR

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

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, st. Vorovskogo, 64)

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, st. Odesskaya, 54), e-mail: e.shunko@mail.ru

Currently, treatment induced multiple primary malignancies are a major cause of death of cancer patients after radiation and chemoradiation. The aim of our research is a comparative analysis of the characteristics of metachronous multiple primary tumors after radiation and chemoradiation first tumor. We have identified a group of 232 patients who later after radiotherapy of the tumor first appeared metachronous multiple primary tumors (group 1) and a group of 42 patients who subsequently after chemoradiotherapy first tumor appeared metachronous multiple primary tumors (group 2). For patients treated with radiation therapy, is characterized by: older age, longer intervals of time from the first appearance of the tumor before the second tumor from the beginning of the first tumor therapy until the tumor and the second from the start of radiotherapy of the tumor before the first of the second tumor. A similar trend has continued in the appropriate subgroups of patients compared to groups 1 and 2 (a multicentric metachronous multiple tumors in one organ, systemic tumors and tumors of the paired organs, non-systemic multiple tumors of various organs).

Keywords: multiple primary malignant tumor, the risk of the second tumor, radiation therapy, chemoradiation therapy.

В последние два десятилетия проблема первично-множественного рака, индуцированного лучевым и химиотерапевтическим лечением первой опухоли, становится все более важной и достаточно широко освещается в современной литературе [1,3,9]. Индуцированные лечением первично-множественные злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенного лучевого и химиолучевого лечения. Вместе с тем во всем мире лучевая и

химиотерапия в настоящее время широко и эффективно применяются в лечении ЗНО, несмотря на увеличение количества осложнений в результате двойного канцерогенного и иммунодепрессивного воздействия при комбинированном химиолучевом лечении, что достаточно часто приводит к развитию новой злокачественной опухоли или лейкоза [1,3,4,5,6,7,8,10]. 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 развития первично-множественных метакронных опухолей после лучевой и химиолучевой терапии первой опухоли.

Материал и методы исследования. Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 232 больных, у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли (1 группа) и группу из 42 больных, у которых впоследствии после химиолучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли (2 группа). Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [2], согласно которой мы выделили три подгруппы метакронных опухолей в обеих группах больных. В 1 группе: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 16,0 % (37 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 15,5 % (36 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 68,5 % (159 больных). Во 2 группе: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 30,9 % (13 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 26,2 % (11 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 42,9 % (18 больных). Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст больных 1 группы на момент установления диагноза первичной опухоли составил 60,23 лет (от 18 до 85 лет), во 2 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил 51,50 лет (от 21 до 90 лет). Статистически значимых различий по средним показателям возраста в группах не было ($p > 0,05$), хотя средний возраст больных 1 группы был в 1,17 раза больше по сравнению с показателем среднего возраста больных 2 группы. При оценке показателей возраста в группах с учетом классификации первично-

множественных опухолей 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 – 57,68 лет (от 31 до 79 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 лет (от 18 до 78 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 год (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 группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, с несистемными множественными опухолями различных органов получены не были ($p=0,138$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,905 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (Критерий Фишера равенства дисперсий (F)=1,905; $p=0,151$). Во 2 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,46 лет (от 34 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 48,18 лет (от 21 до 90 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 53,56 лет (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 2 группы с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, с несистемными множественными опухолями различных органов получены не были ($p=0,063$). В результате проведенного 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 и 2 группе составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 лет (от 31 до 79 лет) и 51,46 лет (от 34 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 лет (от 18 до 78 лет) и 48,18 лет (от 21 до 90 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 год (от 27 до 85 лет) и 53,56 лет (от 31 до 69 лет). При этом средние показатели возраста во всех подгруппах 1 группы были выше, по сравнению с показателями аналогичных подгрупп 2 группы больных: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 6,22 года или в 1,12 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 10,35 лет или в 1,21 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 7,65 или в 1,14 раза выше.

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе больных составил в среднем 91,81 месяц (от 12 до 500 месяцев), интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,91 месяцев. В подгруппах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных 1 группы интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 97,05 и 75,42 месяцев. При анализе сроков возникновения второй опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных 1 группы получены не были ($p=0,156$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=3,545$; $p=0,061$). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 59,02 месяцев (от 12 до 207 месяцев), интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 56,37 месяцев, интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 55,38 месяцев. В подгруппах живых (32 человека) и умерших (10 человек) больных 2 группы интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 60,48 и 23,30 месяцев, от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 62,16 и 34,10 месяцев. При анализе сроков возникновения второй опухоли во 2 группе по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала химиотерапии были получены достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных 2 группы ($p=0,040$), для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших получены не были ($p=0,082$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала химиотерапевтического лечения в 5,299 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=5,299$; $p=0,027$), дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 3,2 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=3,281$; $p=0,078$). Необходимо отметить, что интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе больных (в среднем 91,81 месяц), оказался на 32,79 месяцев или в 1,56 раза больше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе больных (в среднем 59,02 месяцев).

При оценке показателя интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в группах больных с учетом классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака было определено, что в 1 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 месяцев (от 15 до 303 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 месяцев (от 12 до 362 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 месяцев (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 группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, с несистемными множественными опухолями различных органов получены не были ($p=0,819$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли в 0,107 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=0,107$; $p=0,898$). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 69,85 месяцев (от 18 до 207 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 59,45 месяцев (от 12 до 123 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 50,94 месяцев (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 группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов, с несистемными множественными опухолями различных органов получены не были ($p=0,499$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли в 0,672 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F=0,672$; $p=0,516$). Таким образом, показатель интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли с учетом классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака составил в среднем соответственно в 1 и 2 группах: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 месяцев и 69,85 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 месяцев и 59,45 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 месяцев и 50,94 месяцев. Необходимо отметить, что как в целом для группы, так и для подгрупп 1 группы были характерны более высокие показатели интервалов

времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли по средним показателям: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 16,18 месяцев или в 1,23 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 31,06 месяцев или в 1,53 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 42,4 месяцев или в 1,83 раза выше по сравнению с аналогичными показателями 2 группы.

При оценке показателя интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах было определено, что интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в 1 группе в среднем 87,91 месяцев, во 2 группе - в среднем 55,88 месяцев, т.е. на 32,03 месяцев или в 1,57 раза больше в 1 группе. При оценке показателя интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учетом классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака было определено, что в 1 и 2 группе интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 87,14 и 67 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 88,53 и 55,23 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 90,19 и 48,01 месяцев. Все вышеперечисленные показатели имели большее значение в 1 группе: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 20,14 месяцев или в 1,3 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 33,3 месяцев или в 1,6 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 42,18 месяцев или в 1,88 раза по сравнению с показателями во 2 группе.

При оценке показателя интервала времени от начала лучевой и химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учетом классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака было определено, что в 1 группе интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил: в среднем 87,91 месяцев (от 11 до 500 месяцев); для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 87,14 месяцев (от 14 до 300 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 88,53 месяцев (от 11 до 349 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 90,19 месяцев (от 12 до 500 месяцев). Во 2 группе интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил: в среднем 55,38 месяцев (от 1 до 207 месяцев); для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 66,46 месяцев (от 13 до 207 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 54,73 месяцев (от 1 до 112 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 47,78 месяцев (от 8 до 155 месяцев). Интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй

опухоли составил: в среднем 56,37 месяцев (от 1 до 207 месяцев); для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 67,54 месяцев (от 18 до 207 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 55,73 месяцев (от 1 до 113 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 48,24 месяцев (от 8 до 150 месяцев).

Необходимо отметить, что интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в 1 группе в среднем 87,91 месяцев, во 2 группе - в среднем 55,38 месяцев. Вышеуказанный показатель был на 32,53 месяца или в 1,59 раза выше в 1 группе. При оценке показателя интервала времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учетом классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака было определено, что вышеуказанный показатель составил в 1 и 2 группе соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 87,14 месяцев и 66,46 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 88,53 месяцев и 54,73 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 90,19 месяцев и 47,78 месяцев. При этом интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли был больше в 1 группе: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 20,68 месяца или в 1,31 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 46,2 месяца или в 1,62 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 42,41 месяца или в 1,90 раз выше по сравнению с показателями вышеуказанных подгрупп во 2 группе.

Заключение. Таким образом, для больных 1 группы, пролеченных лучевой терапией, характерны: более старший возраст, более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли, от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли и от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп больных 1 и 2 группы (с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов и несистемными множественными опухолями различных органов). Сокращение интервалов времени до появления второй опухоли от появления первой опухоли, от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли и от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группе больных после химиолучевого лечения мы можем объяснить более выраженной агрессивностью химиолучевого лечения и суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии во 2 группе больных по сравнению с воздействием только одной лучевой терапии в 1 группе больных.

Список литературы

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск: Изд-во «Иероглиф», 2000. – 213с.
2. Слинчак С. М. Множественные злокачественные опухоли. – Киев: Здоровье, 1968. – 192 с.
3. 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).
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007 // Radiotherapy and Oncology. 2012. Vol. 105. P. 122-126.
5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 102. P. 220–226.
6. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D., Stovall M., Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. P. 353-360.
7. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. et al. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study. // Int. J. Cancer. 2007. Vol. 120. P. 96-102.
8. Koh E.J., Tran T.H., Heydarian M. et al. A comparison of mantle versus involved field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. // Radiation. Oncol. 2007. Vol. 2. P. 13.
9. Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W., Lee W.-Ch., Yun Y.H., Cho J. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // Patient Education and Counseling. 2011. Vol. 85. P. 74-78.
10. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. // Eur. J. Cancer. 1979. Vol. 15. P. 645-657.

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.