

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАХРОННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ

Важенин А.В.<sup>1</sup>, Шаназаров Н.А.<sup>1</sup>, Шунько Е.Л.<sup>2</sup>

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

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

В настоящее время в радиологии и онкологии достаточно остро стоит проблема индуцированных лечением первично-множественных злокачественных новообразований, которые 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 химиолучевой терапии и хирургического лечения первой опухоли. Мы выделили группу из 42 больных (1 группа), у которых впоследствии после химиолучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли, и группу из 300 больных (2 группа), у которых впоследствии после хирургического лечения первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. В нашем исследовании для больных 1 группы были характерны более молодой возраст, более короткие интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Сокращение интервалов времени до появления второй опухоли от появления первой опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группе больных после химиолучевого лечения первой опухоли мы можем объяснить более выраженной агрессивностью химиолучевого лечения и суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии в 1 группе больных по сравнению с хирургическим лечением во 2 группе больных.

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

## COMPARISON ANALYSIS OF FEATURES OF PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS TUMOR AFTER CHEMORADIATION AND SURGICAL TREATMENT OF FIRST TUMORS

Vazhenin A.V.<sup>1</sup>, Shanazarov N.A.<sup>1</sup>, Shunko E.L.<sup>2</sup>

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

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

Now in Radiology and Oncology quite an acute problem of induced treatment of multiple primary malignancies, which are a major cause of mortality 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 chemoradiotherapy and surgical treatment of the first tumor. We have identified a group of 42 patients (group 1), who later after chemoradiotherapy first tumor appeared metachronous multiple primary tumors and a group of 300 patients (group 2), who later after surgical treatment of the first tumor appeared metachronous multiple primary tumors. In our study, group 1 of patients was characterized by younger age, shorter time intervals from the first appearance of the tumor before the tumor and the second from the beginning of the first tumor therapy until a second tumor. Reducing time intervals until the second tumor from the appearance of the first tumor and from the beginning of the first tumor therapy until a second tumor in patients after chemoradiotherapy first tumor we can explain more pronounced aggressive chemoradiotherapy and total carcinogenic effect of chemotherapy and radiation therapy in patients of group 1 compared with surgical treatment in group 2 patients.

Keywords: multiple primary malignant tumor, chemoradiation therapy.

В настоящее время во всем мире лучевая и химиотерапия широко и эффективно применяются в лечении злокачественных новообразований (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]. При исследовании влияния химиолучевой терапии обнаружили, что при одновременном применении лучевой и химиотерапии наблюдается более высокий риск индуцированных лечением первично-множественных ЗНО, чем при их последовательном применении [7]. Необходимо отметить, что индуцированные лечением первично-множественные ЗНО являются сегодня одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенного лучевого и химиолучевого лечения. В связи с этим 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]. Вместе с тем, в современной радиологии и онкологии достаточно остро стоит проблема 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 химиолучевой терапии и хирургического лечения первой опухоли.

**Материал и методы исследования.** Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском областном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 42 больных, у которых впоследствии после химиолучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли (1 группа) и группу из 300 больных, у которых впоследствии после хирургического лечения 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 – 30,9 % (13 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 26,2 % (11 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 42,9 % (18 больных); во 2 группе: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 10,0 % (30 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 15,0 % (45 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 75,0 % (225 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 51,50 лет (от 21 до 90 лет), во 2 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил 61,09 лет (от 24 до 88 лет). Статистически значимых различий по средним показателям возраста в группах не было ( $p > 0,05$ ), хотя средний возраст больных 2 группы был в 1,19 раза больше по сравнению с показателем среднего возраста больных 1 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 – 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 1 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 ( $F = 0,685$ ;  $p = 0,510$ ). Во 2 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 58,47 лет (от 35 до 88 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 59,0 лет (от 24 до 80 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,86 год (от 33 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 ( $p = 0,773$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,905 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 1,905$ ;  $p = 0,151$ ).

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 – 51,46 лет (от 34 до 66 лет) и 58,47 лет (от 35 до 88 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 48,18 лет (от 21 до 90 лет) и 59,0 лет (от

24 до 80 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 53,56 лет (от 31 до 69 лет) и 61,86 год (от 33 до 85 лет). При этом средние показатели возраста во всех подгруппах 1 группы были ниже, по сравнению с показателями аналогичных подгрупп 2 группы больных: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 7,01 года или в 1,14 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 10,82 лет или в 1,23 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 8,30 или в 1,16 раза ниже.

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе больных 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 1 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 в 1 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 1 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 ( $F=3,281$ ;  $p=0,078$ ). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 67,13 месяцев (от 12 до 402 месяцев), интервал времени от операции первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 78,51 месяцев (от 7 до 376 месяцев). Необходимо отметить, что интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе больных (в среднем 59,02 месяцев), оказался на 8,11 месяцев или в 1,14 раза меньше по сравнению с аналогичным показателем во 2 группе больных (в среднем 67,13 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 – 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 ( $F=0,672$ ;  $p=0,516$ ). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 63,00 месяцев (от 12 до 321 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,18 месяцев (от 12 до 195 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 69,47 месяцев (от 12 до 402 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 ( $p=0,238$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли в 0,535 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F=0,535$ ;  $p=0,586$ ). 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 – 69,85 месяцев и 63,00 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 59,45 месяцев и 58,18 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 50,94 месяцев и 69,47 месяцев. Необходимо отметить, что для подгрупп 1 группы были характерны более высокие показатели интервалов времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли по средним показателям, по сравнению с

аналогичными показателями 2 группы, за исключением как в целом для группы, так и подгруппы несистемных множественных опухолей различных органов.

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 55,88 месяцев, во 2 группе – в среднем 78,51 месяцев, т.е. на 22,63 месяцев или в 1,41 раза больше во 2 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 – 67,00 и 75,75 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 55,23 и 80,93 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 48,01 и 78,46 месяцев. Все вышеперечисленные показатели имели большее значение во 2 группе: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 8,75 месяцев или в 1,13 раза; для системных опухолей и опухолей парных органов – на 25,7 месяцев или в 1,47 раза; для несистемных множественных опухолей различных органов – на 30,45 месяцев или в 1,63 раза по сравнению с показателями в 1 группе.

**Заключение.** Таким образом, для больных 1 группы, пролеченных химиолучевой терапией, характерны: более молодой возраст, более короткие интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Сокращение интервалов времени до появления второй опухоли от появления первой опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группе больных после химиолучевого лечения первой опухоли мы можем объяснить более выраженной агрессивностью химиолучевого лечения и суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии в 1 группе больных по сравнению с хирургическим лечением во 2 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. – 213 с.
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., Heydariyan M. et al. A comparison of mantle versus involvedfield 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.