

## НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ СОЧЕТАНИЯ ПОЛИНЕОПЛАЗИЙ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru

---

В настоящее время риск развития индуцированных лечением первично-множественных злокачественных опухолей представляет собой серьезную проблему для лучевой и химиотерапии во всем мире. Несколько крупных исследований свидетельствуют о заметном увеличении первично-множественных злокачественных опухолей в результате последовательного применения лучевой терапии и химиотерапии или их сочетания. Целью нашего исследования является анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиолучевой терапии первой опухоли. В нашем исследовании в целом наиболее частая локализация первой опухоли была отмечена в молочной железе и женских половых органах, вторая опухоль чаще всего имела локализацию также в молочной железе и коже. Наиболее частая локализация первой опухоли у мужчин была ЗНО губы, полости рта и глотки, второй опухоли - ЗНО органов пищеварения, ЗНО мочевых путей и ЗНО органов дыхания и грудной клетки. У женщин наиболее частой локализацией первой опухоли были ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов; второй опухоли - ЗНО молочной железы и ЗНО кожи.

---

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, химиолучевая терапия

## MOST OFTEN ENCOUNTERED COMBINATIONS POLYNEOPLASIA AFTER CHEMORADIOTHERAPY

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

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk;

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru

---

Currently, the risk of treatment-induced multiple primary malignant tumors is a major problem for radiation and chemotherapy worldwide. Several large studies have shown a marked increase in multiple primary malignant tumors as a result of consistent application of radiotherapy and chemotherapy, or a combination thereof. The aim of our study is to analyze the combination of metachronous multiple primary tumors developed after chemoradiotherapy first tumor. In our study, in general, the most frequent localization of the tumor was first observed in the breast and female genital mutilation, the second tumor was mostly localized as in the breast and skin. The most frequent localization of the first tumor in men was malignant tumors lips, mouth and throat, the second tumor - malignant tumors of the alimentary system, malignant tumors of urinary tract and malignant tumors of respiratory and chest. In women, the most common site of the first tumor was malignant tumors of breast and female genital mutilation; second tumor - breast cancer and malignant tumors of skin.

---

Keywords: multiple primary malignant tumor, chemoradiation therapy

В настоящее время риск развития индуцированных лечением первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) представляет собой серьезную проблему для лучевой и химиотерапии, в частности для таких категорий больных, как дети и взрослые моложе 65 лет. Увеличение числа случаев ПМЗО у пациентов после лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) первой опухоли стало главной проблемой в последние два десятилетия во всем мире и достаточно широко освещается в современной литературе [1; 3; 5; 9; 10]. Несколько крупных исследований свидетельствуют о заметном увеличении ПМЗО в результате последовательного применения ЛТ и ХТ или их сочетания [6], уровень риска

возрастал со временем от 5% до 8% через пять лет и далее в течение 25 лет после лечения [8]. При исследовании влияния химиолучевой терапии обнаружили, что при одновременном применении ЛТ и ХТ наблюдается более высокий риск индуцированных лечением ПМЗО, чем при их последовательном применении [7].

Несмотря на то что во всем мире индуцированные лечением первично-множественные злокачественные опухоли являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенной 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 [1; 3-5; 9]. Уже сегодня возникла острая необходимость уменьшения риска развития индуцированных лечением опухолей и поиск решения проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению данной категории онкологических больных.

**Цель исследования:** провести анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиолучевой терапии первой опухоли.

**Материалы и методы.** Материалом исследования являются архивные данные по лечению 42 больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ «ЧОКОД»), у которых впоследствии после химиолучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Согласно классификации первично-множественных опухолей С.М. Слинчака [2] были выделены три подгруппы метакронных опухолей: мультицентрические множественные опухоли в одном органе, системные опухоли и опухоли парных органов, несистемные множественные опухоли различных органов. Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

**Результаты исследования.** Мультицентрические множественные опухоли в одном органе составили 30,9% (13 больных), системные опухоли и опухоли парных органов – 26,2% (11 больных) и несистемные множественные опухоли различных органов – 42,9% (18 больных).

Средний возраст больных в группе на момент установления диагноза первичной опухоли составил 51,50 года (95% ДИ 47,79–55,21): для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,46 года (95% ДИ 46,69–56,24), для системных опухолей и опухолей парных органов – 48,18 года (95% ДИ 35,79–60,58), для несистемных множественных опухолей различных органов – 53,56 года (95% ДИ 48,95–58,16). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного

показателя в подгруппах пациентов получены не были ( $LS = 2,974$ ;  $p = 0,063$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 0,685 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 0,685$ ;  $p = 0,510$ ).

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 59,02 мес (95% ДИ 45,17–72,87), интервал времени от начала химиолучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 55,88 мес (95% ДИ 42,70–69,04). В подгруппах живых (32 человека) и умерших (10 человек) больных интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 60,48 (95% ДИ 42,53–78,43) и 23,30 мес (95% ДИ 6,28–40,32), от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 62,16 (95% ДИ 45,37–78,94) и 34,10 мес (95% ДИ 15,71–52,49). При анализе сроков возникновения второй опухоли 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 ( $LS = 4,501$ ;  $p = 0,040$ ), для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах живых и умерших получены не были ( $LS = 3,191$ ;  $p = 0,082$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала химиотерапевтического лечения в 5,3 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 ( $F = 3,281$ ;  $p = 0,078$ ).

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиолучевой терапии первой опухоли, представлены в табл. 1.

Наиболее частая локализация первой опухоли отмечена в молочной железе (61,9%) и женских половых органах (11,9%). ЗНО губы, полости рта и глотки и ЗНО органов пищеварения отмечались по 9,5% случаев, и в 7,1% случаев первая опухоль была в органах дыхания (7,1%). Вторая опухоль чаще всего имела локализацию также в молочной железе (45,2%), в 16,7% случаев вторая опухоль представлена ЗНО кожи, в 14,3% случаев – ЗНО органов пищеварения, в 7,1% - ЗНО мочевых путей, по 4,8% - ЗНО женских половых органов и ЗНО органов дыхания и грудной клетки, ЗНО губы, полости рта и глотки отмечались в 2,4% случаев. Более подробно сочетание первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли представлено в табл. 1.

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей  
после химиолучевой терапии первой опухоли

Локализация 1-й опухоли	Количество	Всего	Локализация 2-й опухоли							
			ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	ЗНО женских половых органов (C51-C58)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО молочной железы (C50)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	абс.	4	1	0	0	1	0	1	1	0
	ож.*	4,0	0,1	0,2	0,7	0,2	1,8	0,3	0,2	0,6
	%	9,5	2,4	0,0	0,0	2,4	0,0	2,4	2,4	0,0
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	абс.	5	0	0	2	0	1	0	0	2
	ож.	5,0	0,1	0,2	0,8	0,2	2,3	0,4	0,2	0,7
	%	11,9	0,0	0,0	4,8	0,0	2,4	0,0	0,0	4,8
ЗНО молочной железы (C50)	абс.	26	0	2	4	1	17	1	0	1
	ож.	26,0	0,6	1,2	4,3	1,2	11,8	1,9	1,2	3,7
	%	61,9	0,0	4,8	9,5	2,4	40,5	2,4	0,0	2,4
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	абс.	3	0	0	1	0	0	0	1	1
	ож.	3,0	0,1	0,1	0,5	0,1	1,4	0,2	0,1	0,4
	%	7,1	0,0	0,0	2,4	0,0	0,0	0,0	2,4	2,4
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс.	4	0	0	0	0	1	1	0	2
	ож.	4,0	0,1	0,2	0,7	0,2	1,8	0,3	0,2	0,6
	%	9,5	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	2,4	0,0	4,8
<b>Всего</b>	абс.	42	1	2	7	2	19	3	2	6
	ож.	42,0	1,0	2,0	7,0	2,0	19,0	3,0	2,0	6,0
	%	100,0	2,4	4,8	16,7	4,8	45,2	7,1	4,8	14,3

\* - ожидаемое количество

При анализе сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли необходимо отметить, что вышеуказанное распределение локализаций процесса подтверждают статистически значимые различия по критериям  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 48,837$ ;  $p = 0,009$ ) и отношение правдоподобия ( $LR = 42,644$ ;  $p = 0,038$ ).

Локализация первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли у мужчин и женщин представлена в табл. 2.

При анализе сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли у мужчин и женщин отдельно, необходимо отметить, что у мужчин первая опухоль была представлена ЗНО губы, полости рта и глотки в 40% случаев, и по 30% первая опухоль была представлена ЗНО органов дыхания и грудной клетки и ЗНО органов пищеварения. У женщин первая опухоль была представлена ЗНО молочной железы – 81,3%, ЗНО женских половых органов - 15,6%, и в 3,1% - ЗНО органов пищеварения (табл. 2).

Таблица 2

Локализация первично-множественных метакронных опухолей у мужчин и женщин после химиолучевой терапии первой опухоли

Локализация	1-я опухоль				2-я опухоль			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	4	40,0	-	-	1	10,0	-	-
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	-	-	5	15,6	-	-	2	6,2
ЗНО кожи (C43-C44)	-	-	-	-	1	10,0	6	18,8
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	-	-	-	-	1	10,0	1	3,1
ЗНО молочной железы (C50)	-	-	26	81,3	-	-	19	59,4
ЗНО мочевых путей (C64-C68)	-	-	-	-	2	20,0	1	3,1
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	3	30,0	-	-	2	20,0	-	-
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	3	30,0	1	3,1	3	30,0	3	9,4
Всего	10	100,0	32	100,0	10	100,0	32	100,0

Более подробно сочетание первично-множественных метакронных опухолей у мужчин и женщин после химиолучевой терапии первой опухоли представлено в табл. 3, 4.

Таблица 3

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли у мужчин

Локализация 1-й опухоли	Количество	Всего	Локализация 2-й опухоли					
			ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	абс.	4	1	0	1	1	1	0
	ож.*	4,0	0,4	0,4	0,4	1,2	1,2	0,4
	%	40,0	10,0	0,0	10,0	10,0	10,0	0,0
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	абс.	3	0	1	0	0	1	1
	ож.	3,0	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6	0,9
	%	30,0	0,0	10,0	0,0	0,0	10,0	10,0
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс.	3	0	0	0	1	0	2
	ож.	3,0	0,3	0,3	0,3	0,6	0,6	0,9
	%	30,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,0	20,0
Всего	абс.	10	1	1	1	2	2	3
	ож.	10,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0
	%	100,0	10,0	10,0	10,0	20,0	20,0	30,0

\* - ожидаемое количество

Таблица 4

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли у женщин

Локализация 1-й опухоли	Количество	Всего	Локализация 2-й опухоли					
			ЗНО женских половых органов (C51-)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО молочной железы (C50)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	абс.	5	0	2	0	1	0	2
	ож.*	5,0	0,2	1,6	0,1	1,9	0,1	0,3
	%	15,6	0,0	6,2	0,0	3,1	0,0	6,2
ЗНО молочной железы (C50)	абс.	26	2	4	1	17	1	1
	ож.	26,0	1,0	3,1	0,5	9,7	0,5	1,5
	%	81,3	6,2	12,5	3,1	53,1	3,1	3,1
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс.	1	0	0	0	1	0	0
	ож.	1,0	0,0	0,1	0,0	0,4	0,0	0,1
	%	3,1	0,0	0,0	0,0	3,1	0,0	0,0
Всего	абс.	32	2	6	1	19	1	3
	ож.	32,0	2,0	6,0	1,0	19,0	1,0	3,0
	%	100,0	6,2	18,8	3,1	59,4	3,1	9,4

\* - ожидаемое количество

Локализация второй опухоли у мужчин в 30% случаев была представлена ЗНО органов пищеварения, по 20% - ЗНО мочевых путей и ЗНО органов дыхания и грудной

клетки, и по 10% - ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО кожи и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. У женщин вторая опухоль в 59,4% случаев была представлена ЗНО молочной железы, в 18,8% - ЗНО кожи, в 9,4% - ЗНО органов пищеварения, в 6,2% - ЗНО женских половых органов, и на долю ЗНО мочевых путей и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей – по 3,1% случаев (табл. 3, 4).

Сочетание локализаций первично-множественных метакронных опухолей после химиолучевой терапии первой опухоли как у мужчин, так и у женщин подтвердили статистически значимые различия по критериям  $\chi^2$  ( $\chi^2 = 57,194$ ;  $p = 0,000$  и  $\chi^2 = 67,188$ ;  $p = 0,000$  соответственно для мужчин и женщин) и отношение правдоподобия (LR = 49,777;  $p = 0,000$  и LR = 76,625;  $p = 0,000$  соответственно для мужчин и женщин).

**Заключение.** Таким образом, в нашем исследовании наиболее частой локализацией первой опухоли для мужчин были ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО органов дыхания и грудной клетки и ЗНО органов пищеварения; для второй опухоли - ЗНО органов пищеварения, ЗНО мочевых путей и ЗНО органов дыхания и грудной клетки. У женщин наиболее частой локализацией первой опухоли были ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов; для второй опухоли - ЗНО молочной железы и ЗНО кожи. На основании вышеуказанного при диспансерном наблюдении за этой категорией больных после химиолучевой терапии необходимо назначать дополнительное обследование вышеуказанных органов и систем как «зоны риска» развития второй метакронной опухоли.

### Список литературы

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск : Иероглиф, 2000. – 213 с.
2. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. – Киев: Здоровье, 1968. - 192 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. de Vathaire F., Hawkins M., Campbell S. et al. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment // *Br. J. Cancer.* - 1999. - Vol. 79. - P. 1884-1893.
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. Jenkinson H.C., Hawkins M.M., Stiller C.A. et al. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain // *Br. J. Cancer.* - 2004. - Vol. 91. - P. 1905-1910.
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. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // *Radiotherapy and Oncology.* - 2009. - Vol. 91. - P. 4-15.