

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

Наиболее часто встречающиеся сочетания полинеоплазий после лучевого лечения первой опухоли

1 - ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень

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

The most frequent combination polyneoplasia after radiation treatment first tumor

Резюме

Целью нашего исследования является анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после лучевой терапии первой опухоли. Материалом исследования являются архивные данные по лечению 232 больных в Челябинском областном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД), у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для статистической обработки результатов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0. В нашем исследовании наиболее частая локализация первой опухоли в целом отмечена в молочной железе, женских половых органах и коже; вторая опухоль чаще всего была представлена ЗНО кожи, ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания и ЗНО молочной железы. У мужчин первая опухоль была чаще всего представлена ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО кожи и ЗНО органов дыхания и грудной клетки; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО органов дыхания и грудной клетки, ЗНО кожи и ЗНО органов пищеварения. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО кожи, ЗНО молочной железы и ЗНО органов пищеварения.

Ключевые слова: первично-множественные метакронные злокачественные опухоли, лучевая терапия

Summary

The aim of our study is to analyze the combination of metachronous multiple primary tumors that developed after radiation therapy of the first tumor. The material of the study are historical data on the treatment of 232 patients in the Chelyabinsk Regional Oncology Center, who later after radiotherapy of the tumor first appeared metachronous multiple primary tumors. Statistical analysis of the results of the research program using IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0. In our study, the most frequent localization of the tumor in the first generally observed in the breast, female genital organs and skin; the second tumor was most often represented by skin cancer, cancer of the digestive system, respiratory cancer and breast cancer. In men, the first tumor was often represented lip cancer, mouth and throat, skin cancer and cancer of the respiratory and chest; the second tumor was often represented by a cancer of the respiratory and chest, skin cancer and cancer of the digestive system. In women, the first tumor was most often presented with breast cancer and cancer of the female reproductive organs; the second tumor was often represented by skin cancer, breast cancer and cancer of the digestive system.

Key words: primary metachronous multiple cancers, radiation therapy

Введение

В настоящее время считается доказанным, что лучевая терапия (ЛТ) снижает риск рецидива рака, способствует повышению контроля опухоли и улучшает выживаемость [1]. Однако улучшение результатов лечения с применением ЛТ и увеличение выживаемости больных

поднимает вопрос об индуцированном лечении раке [2,3,4,5]. Уже сегодня индуцированные лечением ПМ ЗНО являются одной из основных причин смертности, при этом ПМ ЗНО вызывает большее количество смертей, чем первая опухоль [2]. Исследования по оценке относительного риска первично-множественных злока-

чественных новообразований (ПМ ЗНО) показали, что около 5-11% вторых раков могут быть связаны с лучевой терапией первой опухоли [6,7], а заболеваемость индуцированным лучевым лечением раком на 14% выше в сравнении с населением в целом [4,8]. В исследовании EBCTEG [9] заболеваемость ПМ ЗНО у облученных женщин оказалась на 20% выше, чем у женщин, не получавших лучевую терапию. Аналогичные данные получили и в других исследованиях [10,11,12,13,14]. Фундаментальные исследования по изучению радиоиндуцированного рака показали высокую вероятность порога риска развития ПМ ЗНО между 20 и 100 мГр для острого облучения и около 500 мГр для фракционированного облучения [2,15,16,17,18]. В связи с этим при планировании лучевой терапии должно быть оптимизировано распределение дозы, и единственным способом достижения этой цели является изучение риска ПМ ЗНО в ходе дальнейших исследований [19]. Одним из таких исследований стал проект ALLEGRO, инициированный с целью анализа рисков для здоровья, включая риск второй злокачественной опухоли, которые могут возникнуть в результате применения уже испытанных и новых методов лучевой терапии [20].

Цель работы. Провести анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после лучевой терапии первой опухоли.

Материалы и методы

Материалом исследования являются архивные данные по лечению 232 больных в Челябинском областном

онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД), у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для статистической обработки результатов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 60,23 лет (от 18 до 85 лет). Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяцев (от 12 до 500 месяцев), интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,91 месяцев (от 11 до 500 месяцев). В группах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных 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 Ливиния) для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших 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 всего в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (Критерий Фишера равенства дисперсий (F) = 3,545; p = 0,061).

Таблица 1. Сочетания первично-множественных метакронных опухолей после лучевой терапии первой опухоли

Локализация 1 опухоли	Количество	Всего	Локализация 2 опухоли															
			ЗНО глаза, головного мозга и других отделов ЦНС (С69-С72)	ЗНО губы, полости рта и глотки (С00-С14)	ЗНО женских половых органов (С51-С58)	ЗНО кожи (С43-С44)	ЗНО костей и суставов крестц (С40-С41)	ЗНО лимфатичной, кроветворной и родственных им тканей (С81-С96)	ЗНО метателавной и мягких тканей (С45-С49)	ЗНО молочной железы (С50)	ЗНО мочевого пузыря (С64-С68)	ЗНО мужских половых органов (С60-С63)	ЗНО нечетко обозначенных вторичных и вторичных локализация (С76-С80)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (С30-С39)	ЗНО органов пищеварения (С15-С26)	ЗНО шитоловой железы и др. эндокринных желез (С73-С75)		
ЗНО глаза, головного мозга и других отделов ЦНС (С69-С72)	абс. ок. *	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	ож. %	2,0	0,0	0,1	0,2	0,5	0,0	0,1	0,0	0,3	0,1	0,1	0,0	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0
	%	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
ЗНО губы, полости рта и глотки (С00-С14)	абс. ок.	23	0	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0
	ож. %	23,0	0,2	0,6	2,4	5,7	0,1	0,8	0,2	3,3	1,3	0,9	0,3	3,4	3,8	0,2	0,0	0,0
	%	9,9	0,0	0,4	0,0	2,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,2	1,7	0,0	0,0	
ЗНО женских половых органов (С51-С58)	абс. ок.	54	1	1	3	13	0	1	2	6	5	0	0	5	16	1	0	0
	ож. %	54,0	0,5	1,4	5,6	13,3	0,2	1,9	0,5	7,7	3,0	2,1	0,7	7,9	8,8	0,5	0,0	0,0
	%	23,3	0,4	0,4	1,3	5,6	0,0	0,4	0,9	2,6	2,2	0,0	0,0	2,2	6,9	0,4	0,0	
ЗНО кожи (С43-С44)	абс. ок.	40	0	2	3	13	0	4	0	3	1	3	2	4	5	0	0	0
	ож. %	40,0	0,3	1,0	4,1	9,8	0,2	1,4	0,3	5,7	2,2	1,6	0,5	5,9	6,6	0,3	0,0	0,0
	%	17,2	0,0	0,9	1,3	5,6	0,0	1,7	0,0	1,3	0,4	1,3	0,9	1,7	2,2	0,0	0,0	
ЗНО лимфатичной, кроветворной и родственных им тканей (С81-С96)	абс. ок.	4	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ож. %	4,0	0,0	0,1	0,4	1,0	0,0	0,1	0,0	0,6	0,2	0,2	0,1	0,6	0,7	0,0	0,0	0,0
	%	1,7	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	
ЗНО метателавной и мягких тканей (С45-С49)	абс. ок.	5	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ож. %	5,0	0,0	0,1	0,5	1,2	0,0	0,2	0,0	0,7	0,3	0,2	0,1	0,7	0,8	0,0	0,0	0,0
	%	2,2	0,0	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	
ЗНО молочной железы (С50)	абс. ок.	57	0	0	17	11	1	1	0	17	3	0	0	3	3	1	0	0
	ож. %	57,0	0,5	1,5	5,9	14,0	0,2	2,0	0,5	8,1	3,2	2,2	0,7	8,4	9,3	0,5	0,0	0,0
	%	24,6	0,0	0,0	7,3	4,7	0,4	0,4	0,0	7,3	1,3	0,0	0,0	1,3	1,3	0,4	0,0	
ЗНО мочевого пузыря (С64-С68)	абс. ок.	8	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	3	0	0	0
	ож. %	8,0	0,1	0,2	0,8	2,0	0,0	0,3	0,1	1,1	0,4	0,3	0,1	1,2	1,3	0,1	0,0	0,0
	%	3,4	0,4	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,4	0,0	0,0	1,3	0,0	0,0	

ЗНО мужских половых органов (С60-С63)	абс.	5	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	сл. %	5,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7	0,3	0,2	0,0	0,7	0,0
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (С30-С39)	абс.	18	0	0	5	0	0	0	2	1	2	0	6	2	0	
	сл. %	18,0	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	2,0	1,0	2,0	0,0	6,0	2,0	0,0	
ЗНО органов пищеварения (С15-С26)	абс.	16	0	1	2	0	1	0	3	1	1	0	3	3	0	
	сл. %	16,0	0,0	1,0	2,0	0,0	1,0	0,0	3,0	1,0	1,0	0,0	3,0	3,0	0,0	
Всего	абс.	232	2	6	24	57	1	8	2	33	13	9	3	34	38	
	сл. %	232,0	2,0	6,0	24,0	57,0	1,0	8,0	2,0	33,0	13,0	9,0	3,0	34,0	38,0	
	%	100,0	0,9	2,6	10,3	24,6	0,4	3,4	0,9	14,2	5,6	3,9	1,3	14,7	16,4	

* - ожидаемое количество

В среднем в группе пациентов, получивших лучевую терапию первой опухоли, пациенты прожили 129,41 месяцев от момента установки диагноза первой опухоли, 127,03 месяца от начала лучевого лечения первой опухоли и 37,64 месяца от момента появления второй опухоли.

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

Наиболее частая локализация первой опухоли отмечена в молочной железе (24,6%) и женских половых органах (23,3%). ЗНО кожи отмечались в 17,2% случаев, ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО органов дыхания и ЗНО органов пищеварения отмечались соответственно по 9,9%; 7,8% и 6,9% случаев. Вторая опухоль чаще всего была представлена ЗНО кожи (24,6%), ЗНО органов пищеварения (16,4%), ЗНО органов дыхания (14,7%) и ЗНО молочной железы (14,2%).

ЗНО женских половых органов встречались в 10,3% случаев, ЗНО мочевых путей и ЗНО мужских половых органов – в 5,6% и 3,9% соответственно. Другие локализации второй опухоли отмечались от 0,4% до 3,4%. Более подробно сочетание первично-множественных метатронных опухолей после лучевой терапии первой опухоли представлено в табл. 1.

При анализе сочетания первично-множественных метатронных опухолей после лучевой терапии первой опухоли необходимо отметить, что вышеуказанное распределение локализаций процесса подтверждают статистически значимые различия по критериям χ^2 ($\chi^2 = 207,981$; $p = 0,000$) и отношение правдоподобия (LR = 180,042; $p = 0,002$).

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

Таблица 2. Локализация первично-множественных метатронных опухолей у мужчин и женщин после лучевой терапии первой опухоли

Локализация	1 опухоль				2 опухоль			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗНО губы, полости рта и глотки (С00-С14)	22	26,8	1	0,7	3	3,7	3	2,0
ЗНО органов пищеварения (С15-С26)	6	7,3	10	6,7	12	14,6	26	17,3
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (С30-С39)	16	19,5	2	1,3	24	29,3	10	6,7
ЗНО мужских половых органов (С60-С63)	5	6,1	-	-	9	11,0	-	-
ЗНО мочевых путей (С64-С68)	6	7,3	2	1,3	4	4,9	9	6,0
ЗНО лимфатической, кровеносной и родственных им тканей (С81-С96)	3	3,7	1	0,7	4	4,9	4	2,7
ЗНО молочной железы (С50)	1	1,2	56	37,3	1	1,2	32	21,3
ЗНО женских половых органов (С51-С58)	-	-	54	36,0	-	-	24	16,0
ЗНО кожи (С43-С44)	18	22,0	22	14,7	23	28,0	34	22,7
ЗНО мезотелиальной и мягких тканей (С45-С49)	4	4,9	1	0,7	-	-	2	1,3
ЗНО щитовидной железы и др. эндокринных желез (С73-С75)	-	-	-	-	-	-	2	1,3
ЗНО точно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (С76-С80)	-	-	-	-	1	1,2	2	1,3
ЗНО глаза, головного мозга и других отделов ЦНС (С69-С72)	1	1,2	1	0,7	1	1,2	1	0,7
ЗНО костей и суставных хрящей (С40-С41)	-	-	-	-	-	-	1	0,7
Всего	82	100,0	150	100,0	82	100,0	150	100,0

При анализе сочетания первично-множественных метакронных опухолей после лучевой терапии первой опухоли у мужчин и женщин раздельно, необходимо отметить, что у мужчин первая опухоль была чаще всего представлена ЗНО губы, полости рта и глотки - в 26,8% случаев, ЗНО кожи - в 22,0% случаев, и ЗНО органов дыхания и грудной клетки - в 19,5% случаев. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов - соответственно в 37,3% и 36,0% случаев (табл. 2).

Локализация второй опухоли у мужчин в 29,3% случаев была представлена ЗНО органов дыхания и грудной клетки, в 28,0% - ЗНО кожи и в 14,6% - ЗНО органов пищеварения. У женщин вторая опухоль в 22,7% случаев была представлена ЗНО кожи, в 21,3% - ЗНО молочной железы, в 17,3% - ЗНО органов пищеварения. Более подробно сочетание первично-множественных метакронных опухолей у мужчин и женщин после лучевой терапии первой опухоли представлено в табл. 2.

Сочетание локализаций первично-множественных метакронных опухолей после лучевой терапии первой опухоли как у мужчин, так и у женщин подтвердили статистически значимые различия по критерию χ^2 ($\chi^2 = 103,426$; $p = 0,047$ и $\chi^2 = 157,038$; $p = 0,001$ соответственно для мужчин и женщин).

Выводы

1. Наиболее частая локализация первой опухоли в целом отмечена в молочной железе, женских половых органах и коже; вторая опухоль чаще всего была представ-

лена ЗНО кожи, ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания и ЗНО молочной железы.

2. У мужчин первая опухоль была чаще всего представлена ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО кожи и ЗНО органов дыхания и грудной клетки; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО органов дыхания и грудной клетки, ЗНО кожи и ЗНО органов пищеварения.

3. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО кожи, ЗНО молочной железы и ЗНО органов пищеварения.

На основании вышеуказанного, при диспансерном наблюдении за больными после лучевой терапии первой опухоли необходимо назначать дополнительные обследования вышеуказанных органов и систем как «зоны риска» развития второй метакронной опухоли. ■

Важенин А.В., д.м.н., профессор, Член-корреспондент РАН, Заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ ЧОКОД, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск; Шунько Е.Л., к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и рентгенологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Томский ГМУ Минздрава РФ, г. Томь; Шаназаров Н.А., д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шунько Елена Леонидовна, 625008, г. Томь, ул. Мира 29, 42, тел. +79199253047, e-mail: e.shunko@mail.ru

Литература:

1. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita V.T. Jr. Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. Cancer: principles and practice of oncology. 8th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2008.
2. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother Oncol* 2009; 91: 4-15.
3. Aihar B.S., Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother Oncol* 2011; 98: 87-92.
4. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011; 12: 353-60.
5. Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study. *Patient Education and Counseling* 2011; 85: 74-8.
6. 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; 102: 220-6.
7. Lonn S., Gilbert E.S., Ron E., Smith S.A., Stovall M., Curtis R.E. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2010; 9: 464-74.
8. Fraumeni J.F. Jr., Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al., eds. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006. p. 1-7.
9. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
10. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit J Cancer* 2004; 91: 568-72.
11. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6: 557-65.

12. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: 439-51.
13. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1404-11.
14. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106.
15. Monier R., Tubiana M. Cancerogenese: accroissement des connaissances et evolution des concepts. *Oncologie* 2008; 10: 319-47.
16. Tubiana M., editor. *Radiobiologie*. Hermann. Medecine: Paris; 2008. 502 p.
17. Carnes B.A., Groer P.G., Kotec T.J. Radium dial workers: issues concerning dose response and modeling. *Radiat Res* 1997; 147: 707-14.
18. Van Kaick G., Dalheimer A., Hornik S. et al. The German thorostrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999; 152: 64-7.
19. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys Med Biol* 2008; 53: 193-241.
20. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P et al. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007. *Radiother Oncol* 2012; 105: 122-6.