

УДК 616.006.04-031.13-021.3

ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ**¹Шунько Е.Л., ²Важенин А.В., ²Шаназаров Н.А.**¹*ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru;*²*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск*

Во всем мире увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей среди пациентов после химиотерапии и лучевой терапии первой опухоли является серьезной проблемой современности. По данным литературы, число первично-множественных злокачественных опухолей во всем мире увеличивается в связи с увеличением числа выживших онкологических больных после лечения, т.е. с улучшением выживаемости. Целью нашего исследования стало определение выживаемости больных первично-множественным метакронным раком после химиотерапии первой опухоли с учетом вида химиотерапии (адьювантная, неoadьювантная/адьювантная, неoadьювантная, самостоятельная) и риска возникновения неблагоприятного исхода в период лечения. Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере. Мы выделили группу из 124 больных, у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метакронными опухолями отмечается в группах больных с самостоятельной и адьювантной химиотерапией первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с неoadьювантной химиотерапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, химиотерапия, риск второй опухоли**SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS CANCER AFTER INITIAL CHEMOTHERAPY TUMOR****¹Shunko E.L., ²Vazhenin A.V., ²Shanazarov N.A.**¹*Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru;*²*South Ural State Medical University, Chelyabinsk*

Worldwide increase in the incidence of multiple primary malignancies in patients after chemotherapy and radiotherapy of the tumor is the first major challenge of our time. According to the literature, the number of multiple primary malignancies worldwide increases due to the increase in the number of surviving cancer patients after treatment, with improved survival. The aim of our study was to determine the survival of patients with metachronous multiple primary cancer after initial chemotherapy tumor based on the type of chemotherapy (adjuvant, neoadjuvant / adjuvant, neoadjuvant, self) and the risk of an adverse outcome during treatment. Research material is archival data on the treatment of patients in the Chelyabinsk district Oncology Center. We have identified a group of 124 patients who subsequently after chemotherapy first tumor appeared metachronous multiple primary tumors. Our study showed that the highest survival rate of patients with metachronous multiple primary tumors observed in the groups of patients with self-adjuvant chemotherapy and the first tumor, and the lowest – in the group of patients with neoadjuvant chemotherapy first tumor. In this case, the risk of an adverse outcome during treatment was almost the same for all types of chemotherapy.

Keywords: multiple primary malignant tumor, chemotherapy, the risk of the second tumor

Во всем мире увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) среди пациентов после химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии первой опухоли является серьезной проблемой современности [10, 13]. В 2011 г. в России было выявлено 522 410 новых случаев злокачественных новообразований, из них впервые выявлено 24 774 первично-множественных опухолей (17,3 на 100 000 населения), что составляет 4,7% всех впервые выявленных злокачественных новообразований (в хорошо сбалансированных отчетах наблюдается колебание удельного веса данного показателя от 5

до 10%). Контингент больных с первично-множественными опухолями на конец 2011 г. составил 105 157 больных, что соответствует 3,6% от общего числа больных, состоящих на учете [1].

При изучении частоты ПМЗО, индуцированных лечением, некоторые авторы указывают на увеличение частоты ПМЗО среди наблюдаемых пациентов по сравнению с ожидаемыми, в том числе лейкемии, связанной, по мнению авторов, в числе прочих факторов, и с предшествующей химиотерапией первой опухоли [12]. В некоторых опубликованных популяционных исследованиях также указывалось на более частое

развитие лейкоза у больных после химиотерапии, с различной частотой в зависимости от применяемого цитотоксического препарата [5, 6, 7, 8].

В связи с наблюдаемым в последние десятилетия прогрессом в медицине, приведшим к улучшению диагностики и лечения рака и, как следствие, повышению выживаемости пролеченных онкобольных, проблема первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) стала особенно важной для выживших пациентов [11]. Так, в США общая 5-летняя выживаемость среди онкологических больных составляет около 65% [9], в Корее общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 41,2% в 1993–1995 годах до 57,1% в 2003–2007 гг. [2, 4]. По данным исследователей, в США примерно у 8% оставшихся в живых после лечения рака пациентов диагностируют вторую опухоль, в целом 10% всех новых случаев рака диагностируется у оставшихся в живых после лечения первой опухоли [9, 14, 15]. В Корее уровень заболеваемости раком увеличивался на 2,6% ежегодно с 1999 по 2005 гг. и около 2% всех новых случаев рака были диагностированы у оставшихся в живых после лечения первой опухоли. По данным литературы, число ПМЗО увеличивается в связи с увеличением числа выживших онкобольных после лечения, т.е. с улучшением выживаемости [2, 4].

Цель исследования: определить выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после химиотерапии первой опухоли с учетом вида химиотерапии (адьювантная, неоадьювантная/адьювантная, неоадьювантная, самостоятельная) и риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения.

Материал и методы исследования

Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 124 больных, у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. 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 на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 лет (от 30 до 80 лет). Средний возраст в группах живых (101 больной) и умерших (23 больных) пациентов составляет соответственно 56,33 лет (от 30 до 80 лет) и 53,43 лет (от 32 до 74 лет). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определе-

но, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,49 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 1,491$; значимость = 0,224). При определении робастных критериев равенства средних Статистика Уэлча и Брауна – Форсайта ($= 1,398$; значимость = 0,246) асимптотически стремятся к F-распределению. Количество курсов химиотерапии и длительность химиотерапии так же достоверно не различались в группах живых и умерших пациентов. В среднем пациенты получили 2,43 курса ХТ и длительность ХТ составила 3,3 месяца. В группах живых и умерших пациентов эти показатели составляют соответственно 2,36 курса и 3,31 месяца и 2,76 курса и 3,27 месяца. В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями количества курсов и длительности ХТ всего в 0,745 и 0,004 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 0,745$; значимость = 0,390 и $F = 0,004$; значимость = 0,948 соответственно). При определении робастных критериев равенства средних Статистика Уэлча и Брауна – Форсайта для показателя количества курсов ХТ ($= 0,660$; значимость = 0,424) и показателя длительности ХТ ($= 0,005$; значимость = 0,942) асимптотически стремятся к F-распределению.

В среднем в группе пациентов, получивших химиотерапию первой опухоли, пациенты прожили 67,76 месяца от начала лечения первой опухоли и 31,02 месяца от момента появления второй опухоли. Интервал времени между первой и второй опухолью составил в среднем 45,2 месяца, интервал времени от начала ХТ первой опухоли до появления второй опухоли составил 36,17 месяцев. Для всех вышеуказанных показателей корреляция Пирсона была значима на уровне 0,01 (двусторонняя значимость = 0,000).

На следующем этапе исследований мы определили выживаемость больных в зависимости от вида химиотерапии (адьювантная, неоадьювантная/адьювантная, неоадьювантная, самостоятельная) (рис. 1).

Среднее время выживания после адьювантной химиотерапии составило 192,00 месяца, после неоадьювантной/адьювантной химиотерапии – 112,16 месяца, после неоадьювантной – 72,00 месяца и после самостоятельной химиотерапии – 204,00 месяца (рис. 1).

На следующем этапе наших исследований мы определили риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения больных в зависимости от вида химиотерапии (адьювантная, неоадьювантная/адьювантная, неоадьювантная, самостоятельная) (рис. 2).

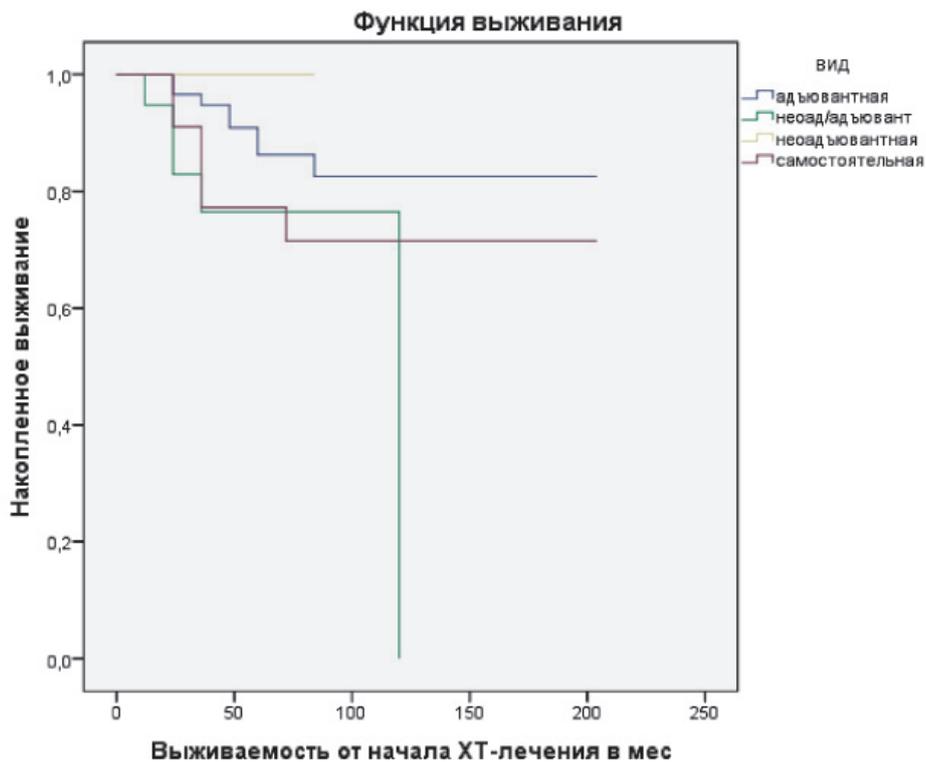


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от вида химиотерапии

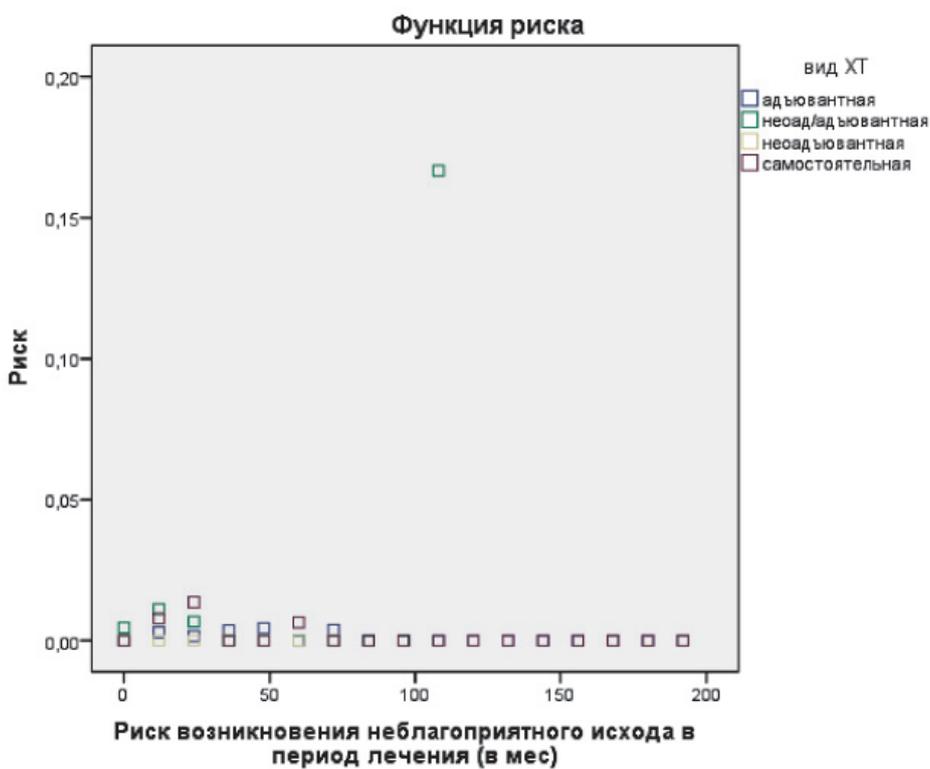


Рис. 2. Риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения

По данным рис. 2 риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии. При этом необходимо отметить, что число терминальных случаев в группе с адъювантной химиотерапией было несколько выше для интервалов 12, 36 и 48 месяцев от начала химиотерапии, в группе с неадъювантной/адъювантной – для интервалов 12 и 108 месяцев, в группе с самостоятельной химиотерапией – для интервалов 12 и 24 месяцев, а в группе с неадъювантной химиотерапией – для всех интервалов число терминальных случаев было равно нулю (рис. 2).

В настоящее время в рандомизированных клинических испытаниях (Фаза III) наиболее объективно определяется и проверяется только такой показатель, как общая выживаемость. Вместе с тем появление новых видов лечения и многообразие обработки полученных в ходе исследований данных привели к использованию таких показателей, как выживаемость без прогрессирования и время оценки неэффективности лечения [3]. Однако, хотя эти показатели в последнее время часто используются, они еще плохо определены и определения различаются в разных испытаниях, что ограничивает их использование в качестве первичных показателей. Более того, эта изменчивость определений влияет на оценку эффективности лечения.

В 2013 году был опубликован Протокол проекта DATECAN [3]. Проект DATECAN должен привести к разработке рекомендаций, которые могут быть использованы в качестве руководящих принципов исследователями, участвующими в клинических испытаниях рака, что в свою очередь должно привести к стандартизации определений времени до наступления события в рандомизированных клинических испытаниях, позволяя выполнить соответствующие сравнения результатов будущих исследований [3].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метастазами опухолями отмечается в группах больных с самостоятельной и адъювантной химиотерапией первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с неадъювантной химиотерапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения был практически одинаков для всех видов химиотерапии.

Список литературы

1. 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» Минздрава России, 2013. – 289 с.
2. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. – Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.
3. Bellera C.A. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATE-CAN) project: Formal consensus method for the development of guidelines for standardized time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 769–781.
4. Cancer facts and figures in Korea. – Goyang, Korea: National Cancer Center; 2009.
5. de Vathaire F. 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.
6. Dores G.M. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3484–3494.
7. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. 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. Haddy N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 2757–2764.
9. Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // Cancer. – 2004. – Vol. 101. – P. 3–27.
10. Rubino C. Radiation dose chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment // Brit. J. Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P. 840–846.
11. Shin D.W. 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.
12. Travis L.B. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 1564–1570.
13. 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.
14. Weir H.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 1276–1299.
15. Yabroff K.R. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample // J. Natl. Cancer. Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 1322–1330.

References

1. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: FGBU «MNIОI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. 2013. 289 p.
2. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.
3. Bellera C.A. Protocol of the Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials (DATE-CAN) project: Formal consensus method for the development of guidelines for standardized time-to-event endpoints' definitions in cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. pp. 769–781.

4. Cancer facts and figures in Korea. Goyang, Korea: National Cancer Center; 2009.
5. de Vathaire F. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment // *Br. J. Cancer*. 1999. Vol. 79. pp. 1884–1893.
6. Dores G.M. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. pp. 3484–3494.
7. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. 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. pp. 96–102.
8. Haddy N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. pp. 2757–2764.
9. Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // *Cancer*. 2004. Vol. 101. pp. 3–27.
10. Rubino C. Radiation dose chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment // *Brit. J. Cancer*. 2003. Vol. 89. pp. 840–846.
11. Shin D.W. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // *Patient Education and Counseling*. 2011. Vol. 85. pp. 74–78.
12. Travis L.B. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer // *Cancer Res*. 1996. Vol. 56. pp. 1564–1570.
13. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // *Radiotherapy and Oncology*. 2009. Vol. 91. pp. 4–15.
14. Weir H.K. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2003. Vol. 95. pp. 1276–1299.
15. Yabroff K.R. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2004. Vol. 96. pp. 1322–1330.

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.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.