

УДК 616.006.04-031.13-021.3

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ МЕТАХРОННЫМ РАКОМ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ

<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 «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России,

Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru

С улучшением выживания онкологических больных после проведенного лучевого лечения проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важной. Известно, что заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше в сравнении с населением в целом. Целью нашего исследования стало определение выживаемости больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли с учетом вида (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная – глубокая рентгеновская, фотонная-рентгеновская) и способа (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутрисполостная, дистанционная и внутрисполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями) лучевой терапии и риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения. Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере. Мы выделили группу из 232 больных, у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метакронными опухолями отмечается в группах больных с бета- и гамма-терапией с внешним дистанционным облучением первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с глубокой фотонной рентгентерапией и близкофокусной терапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался неодинаково для различных видов и способов лучевой терапии.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, лучевая терапия, риск второй опухоли

## SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY MULTIPLE METACHRONOUS CANCER AFTER RADIOTHERAPY FIRST TUMOR

<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 Academy, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru

With improved survival of cancer patients after radiation treatment, the problem of long-term risks of radiation therapy, including the risk of developing a second tumor, is becoming increasingly important. It is known that the incidence of treatment-induced cancer is 14% higher in comparison with the general population. The aim of our study was to determine the survival of patients with metachronous multiple primary cancer after radiotherapy of the tumor with the first form (beta-therapy, gamma-therapy, photon – deep X-ray, photon – X-ray) and method (near focal therapy, application, remote external irradiation, intracavitary, distance and intracavitary, interstitial and remote, open fields), radiation therapy and the risk of an adverse outcome during treatment. Research material is archival data on the treatment of patients in the Chelyabinsk Oncology Center. We have identified a group of 232 patients who subsequently after radiotherapy of the tumor first appeared metachronous multiple primary tumors. Our study showed that the highest survival rate of patients with metachronous multiple primary tumors observed in patients with beta and gamma therapy with an external remote irradiation of the first tumor, and the lowest – in the group of patients with deep X-ray photon therapy and near focal therapy first tumor therapy. In this case, the risk of an adverse outcome during treatment increased differently for different types and methods of radiotherapy.

**Keywords:** multiple primary malignant tumor, radiotherapy, the risk of the second tumor

С улучшением выживания онкологических больных после проведенного лучевого лечения проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важной [1, 4, 7, 8]. Известно, что заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше в сравнении с населением в целом [5]. Исследования сообщают, что у пациентов, подвергнутых лучевой терапии, есть небольшая (RR 1.1-1.4) повышенная опасность второго рака по срав-

нению с теми, кто не подвергался лучевой терапии [3, 6].

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 работки полученных в ходе исследований данных привели к использованию таких показателей, как выживаемость без прогрессирования и время оценки неэффектив-

ности лечения [2]. 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 [2]. Проект DATECAN должен привести к разработке рекомендаций, которые могут быть использованы в качестве руководящих принципов в исследованиях, что должно привести к стандартизации определений времени до наступления события в рандомизированных клинических испытаниях, позволяя выполнить соответствующие сравнения результатов будущих исследований [2].

**Цель исследования:** определить выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли с учетом вида (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная – глубокая рентгеновская, фотонная-рентгеновская) и способа (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутрисполостная, дистанционная и внутрисполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями) лучевой терапии 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 232 больных, у которых впоследствии после лучевой терапии 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 60,23 лет (от 18 до 85 лет). Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяц, интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,90 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 Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших получены не были (показатели значимости = 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 внутрисполостная дисперсия ( $F = 3,545$ ; значимость = 0,061).

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.

На следующем этапе исследований мы определили выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная – глубокая рентгеновская, фотонная-рентгеновская) (рис. 1).

Среднее время выживания после бета-терапии и гамма-терапии было одинаковым и составило 204,00 месяца, после фотонной глубокой рентгентерапии – 60,00 месяцев, после фотонной рентгеновской – 125,88 месяцев (рис. 1).

На следующем этапе наших исследований мы определили выживаемость больных в зависимости от способа лучевой терапии (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутрисполостная, дистанционная и внутрисполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями) (рис. 2).

По данным рис. 2, среднее время выживания после применения близкофокусной терапии составило 83,25 месяца, после внешнего аппликационного облучения – 54,00 месяца, после внешнего дистанционного облучения, внутрисполостной терапии и сочетанной терапии (дистанционное и внутрисполостное облучение) время выживания было одинаковым и составило 204,00 месяца, после сочетания дистанционной и внутрисполостной терапии – 123,00 месяца и после облучения открытыми полями – 60,00 месяцев (рис. 2).

На следующем этапе наших исследований мы определили риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения больных в зависимости от вида и способа лучевой терапии (рис. 3, 4).

По данным рис. 3, риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения

при бета-терапии несколько повышался в интервалах 48 и 108 месяцев, при гамма-терапии риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался в интервалах 12, 36, 48

и 96 месяцев, при фотонной рентгеновской терапии риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался в интервалах 36, 72 и 120 месяцев (рис. 3).

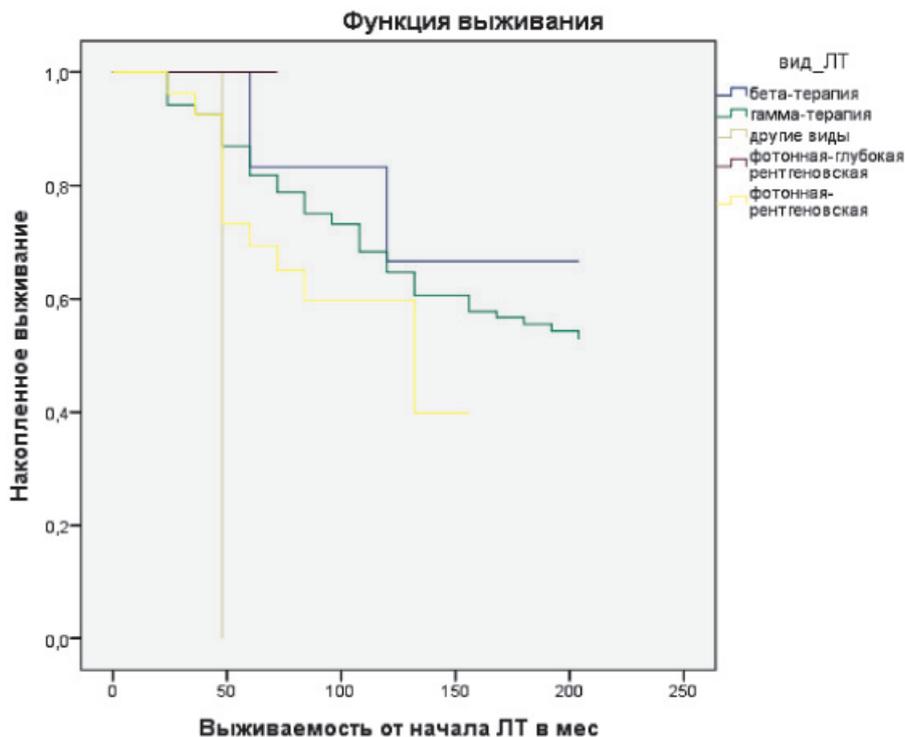


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии

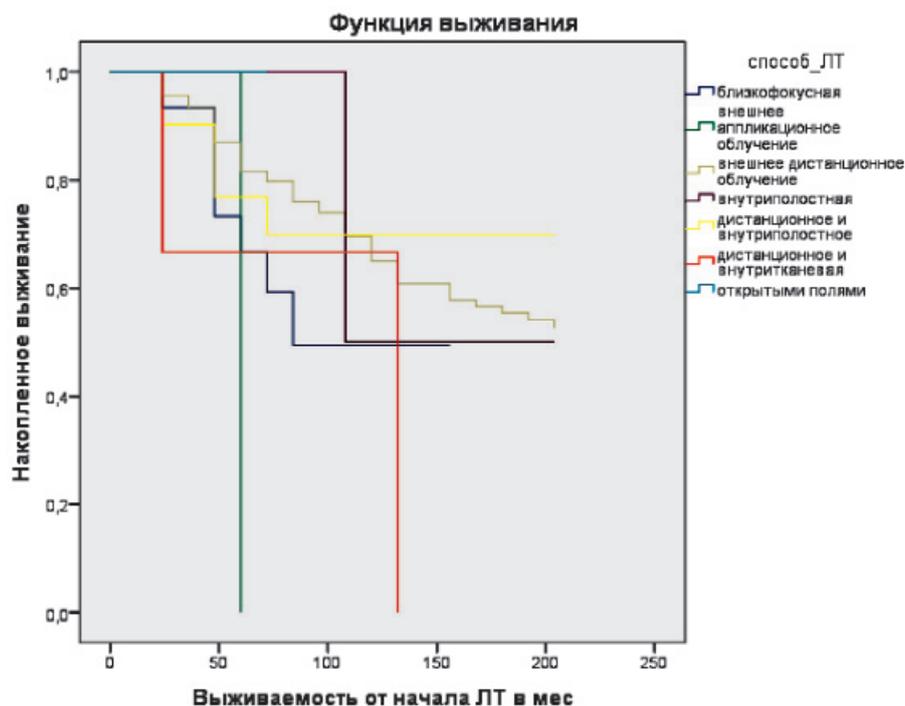


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от способа лучевой терапии

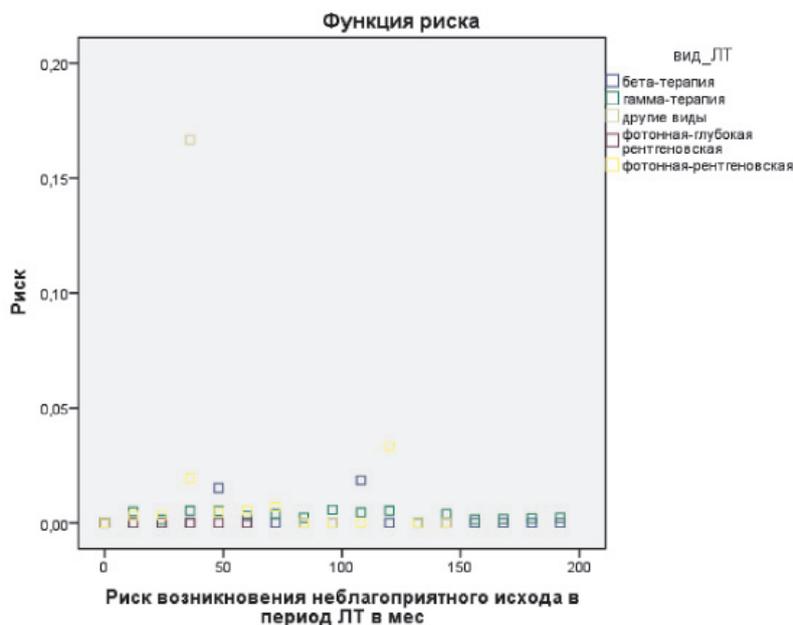


Рис. 3. Риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения в зависимости от вида лучевой терапии

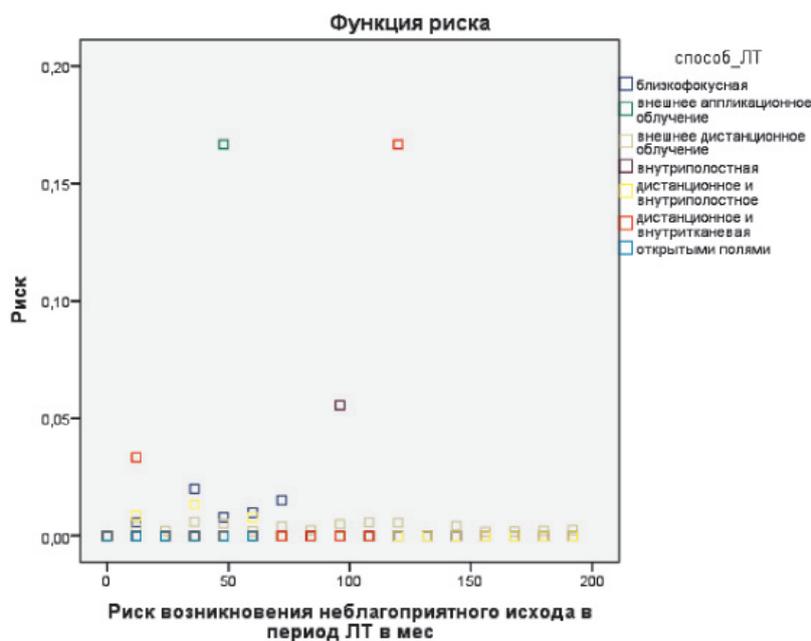


Рис. 4. Риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения в зависимости от способа лучевой терапии

По данным рис. 4, риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения при близкофокусной лучевой терапии несколько повышался в интервалах 36 и 72 месяцев, при внешнем аппликационном облучении риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался в интервале 48 месяцев, при внешнем дистанционном облучении риск возникновения неблагоприятного

исхода в период лечения повышался в интервале 204 месяца, при внутрисполостной терапии – в интервале 96 месяцев, при сочетании внутрисполостной терапии и дистанционного облучения – в интервале 36 месяцев, при сочетании дистанционной и внутритканевой терапии риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался в интервалах 12 и 120 месяцев (рис. 4).

### Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метастатическими опухолями отмечается в группах больных с бета- и гамма-терапией с внешним дистанционным облучением первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с глубокой фотонной рентгенотерапией и близкофокусной терапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода в период лечения повышался по интервалам неодинаково для различных видов и способов лучевой терапии.

### Список литературы/ References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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. – Vol. 9. – P. 464–474.
7. 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.
8. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // *Radiotherapy and Oncology*. – 2009. м Vol. 91. – P. 4–15.

### 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 24.02.2015.