

УДК 616.006.04-031.13-021.3

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

<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 проблема индуцированных лучевым и химиотерапевтическим лечением первично-множественных злокачественных новообразований является одной из основных проблем онкологии и радиологии во всем мире. Целью нашего исследования является сравнительный анализ особенностей развития первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии, лучевой и химиолучевой терапии первой опухоли. Мы выделили 3 группы: 124 больных после химиотерапии, 232 больных после лучевой терапии и 42 больных после химиолучевой терапии, у которых впоследствии после терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для больных, пролеченных лучевой терапией, характерны: более старший возраст, более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями, опухолями парных органов и не-системными множественными опухолями различных органов) больных 1, 2 и 3 групп.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия, химиолучевая терапия

## COMPARISON ANALYSIS OF THE PECULIARITIES OF DEVELOPING A SECOND TUMOR AFTER CHEMOTHERAPY, RADIOTHERAPY AND 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 problem of induced radiotherapy, and chemotherapy primary multiple malignant tumors is one of the main problems of oncology and radiology in the world. The aim of our research is a comparative analysis of the characteristics of metachronous multiple primary tumors after chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy first tumor. We have identified three groups: 124 patients after chemotherapy, 232 patients after radiotherapy and 42 patients after chemoradiotherapy, who later after treatment of the first tumor appeared metachronous multiple primary tumors. For patients treated with radiation therapy, is characterized by: older age, longer intervals of time 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. A similar trend has continued at the appropriate comparison of subgroups (with multicentric metachronous multiple tumors in one organ, systemic tumors and tumors of the paired organs, non-systemic multiple tumors of various organs) of patients 1, 2 and 3 groups

**Keywords:** multiple primary malignant tumor, the risk of the second tumor, chemotherapy, radiation therapy, chemoradiation therapy

Проблема первично-множественного рака, индуцированного лучевым и химиотерапевтическим лечением первой опухоли, в последние два десятилетия доказала свою важность и достаточно широко освещается в современной литературе [1, 3, 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, 4, 5, 6, 7]. 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 сравнительный анализ особенностей развития первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли.

### Материал и методы исследования

Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили 3 группы: 124 больных после химиотерапии (1 группа), 232 больных после лучевой терапии (2 группа) и 42 больных после химиолучевой терапии (3 группа), у которых впоследствии после терапии первой опухоли возникли первично-множественные метастатические опухоли. Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [2], согласно которой мы выделили три подгруппы метастатических опухолей в вышеуказанных трех группах больных: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 8,9% (11 больных), 16,0% (37 больных) и 30,9% (13 больных); системные опухоли и опухоли парных органов – 36,3% (45 больных), 15,5% (36 больных) и 26,2% (11 больных); несистемные множественные опухоли различных органов – 54,8% (68 больных), 68,5% (159 больных) и 42,9% (18 больных) соответственно в 1, 2 и 3 группах. 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 в 1 группе на момент установления диагноза первичной опухоли составил 55,79 лет (от 30 до 80 лет), во 2 группе – 60,23 лет (от 18 до 85 лет), в 3 группе – 51,50 лет (от 21 до 90 лет). Статистически значимых различий по средним показателям возраста в группах не было ( $p > 0,05$ ), хотя средний возраст больных 2 группы был соответственно в 1,08 раза и в 1,17 раза больше по сравнению с показателями среднего возраста больных 1 и 3 групп. При оценке показателей возраста в группах с учетом классификации было определено, что средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1 группе составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36 лет (от 38 до 66 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20 лет (от 30 до 74 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88 лет (от 35 до 80 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 получены не были ( $p = 0,863$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 7,588 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (критерий Фишера равенства дисперсий ( $F$ ) = 7,588;  $p = 0,001$ ), что говорит о достоверных раз-

личиях возраста больных в подгруппах данной группы больных. Средний возраст больных 2 группы на момент установления диагноза первой опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 лет (от 31 до 79 лет), для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 лет (от 18 до 78 лет), для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 год (от 27 до 85 лет). При анализе показателей возраста на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах 2 группы получены не были ( $p = 0,138$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями возраста в 1,905 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 1,905$ ;  $p = 0,151$ ). В 3 группе средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли 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 3 группы 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 ( $F = 0,685$ ;  $p = 0,510$ ). Таким образом, средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли в 1, 2 и 3 группах составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 51,36; 57,68 и 51,46 лет; для системных опухолей и опухолей парных органов – 52,20; 58,53 и 48,18 лет; для несистемных множественных опухолей различных органов – 58,88; 61,21 и 53,56 лет. При этом средние показатели возраста во всех подгруппах 2 группы были выше, по сравнению с показателями аналогичных подгрупп 1 и 3 групп больных: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – соответственно на 6,32 года (в 1,12 раза) и на 6,22 года (в 1,12 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 6,33 года (в 1,12 раза) и на 10,35 лет (в 1,21 раза); для несистемных множе-

ственных опухолей различных органов – на 2,33 года (в 1,04 раза) и на 7,65 (в 1,14 раза).

Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в 1 группе составил в среднем 45,21 месяца (от 12 до 198 месяцев), интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил 36,78 месяцев (от 2 до 151 месяцев). В подгруппах живых (101 человек) и умерших (23 человека) больных 1 группы интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 40,59 и 19,26 месяцев. 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 1 группы ( $p = 0,012$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения в 10 раз выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 10,028$ ;  $p = 0,002$ ). Во 2 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяц (от 12 до 500 месяцев), интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,91 месяцев. В подгруппах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных 2 группы 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 больных 2 группы 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 в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 3,545$ ;  $p = 0,061$ ). В 3 группе больных интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли 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 тера-

пии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 55,38 месяцев. В подгруппах живых (32 человека) и умерших (10 человек) больных 3 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 3 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 3 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 5,3 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 ( $F = 3,281$ ;  $p = 0,078$ ). Необходимо отметить, что интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли во 2 группе больных (в среднем 91,81 месяц) оказался на 46,6 месяцев (в 2,03 раза) и на 32,79 месяцев (в 1,56 раза) больше по сравнению с аналогичным показателем в 1 (в среднем 45,21 месяцев) и в 3 (в среднем 59,02 месяцев) группах больных. При оценке интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли в группах больных с учетом классификации было определено, что в 1 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09 месяцев (от 12 до 63 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38 месяцев (от 12 до 95 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74 месяцев (от 12 до 198 месяцев). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были ( $p = 0,110$ ). В результате проведенного

однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,98 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 0,980$ ;  $p = 0,378$ ). Во 2 группе интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 месяцев (от 15 до 303 месяцев); для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 месяцев (от 12 до 362 месяцев); для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 месяцев (от 12 до 500 месяцев). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были ( $p = 0,819$ ). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,107 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 0,107$ ;  $p = 0,898$ ). В 3 группе больных 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 подгруппах пациентов 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 всего в 0,672 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия ( $F = 0,672$ ;  $p = 0,516$ ). Таким образом, интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли с учетом классификации составил в среднем соответственно в 1, 2 и 3 группах: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09; 86,03 и 69,85 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38; 91,00 и 59,45 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74; 93,34

и 50,94 месяцев. Необходимо отметить, что как в целом для 2 группы, так и для подгрупп 2 группы были характерны более высокие показатели интервалов времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли по средним показателям: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 52,94 (в 2,60 раза) и на 16,18 месяцев (в 1,23 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 43,62 месяцев (в 1,92 раза) и на 31,06 месяцев (в 1,53 раза); для несистемных множественных опухолей различных органов – на 47,60 месяцев (в 2,04 раза) и на 42,4 месяцев (в 1,83 раза) по сравнению с аналогичными показателями соответственно 1 и 3 групп.

При оценке 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 среднем: в 1 группе – 36,78 месяцев, во 2 группе – 87,91 месяцев, в 3 группе – 55,88 месяцев, т.е. на 51,13 месяцев (в 2,39 раза) и на 32,03 месяцев (в 1,57 раза) больше во 2 группе по сравнению с показателями в 1 и 3 группах соответственно. При оценке показателя интервала времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли в группах с учетом классификации было определено, что в 1, 2 и 3 группах интервал времени от начала терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил соответственно: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 44,25; 87,14 и 67 месяцев; для системных опухолей и опухолей парных органов – 40,86; 88,53 и 55,23 месяцев; для несистемных множественных опухолей различных органов – 32,87; 90,19 и 48,01 месяцев. Все вышеперечисленные показатели имели большее значение во 2 группе: соответственно для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – на 42,89 (в 1,97 раза) и на 20,14 месяцев (в 1,3 раза); для системных опухолей и опухолей парных органов – на 47,67 месяцев (в 2,17 раза) и на 33,3 месяцев (в 1,6 раза); для несистемных множественных опухолей различных органов – на 57,32 месяцев (в 2,74 раза) и на 42,18 месяцев (в 1,88 раза) по сравнению с показателями соответственно 1 и 3 групп.

#### Заключение

Таким образом, для больных 2 группы, пролеченных лучевой терапией, характерны более длительные интервалы времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли и от начала терапии пер-

вой опухоли до появления второй опухоли. Аналогичная тенденция сохраняется и при соответствующем сравнении подгрупп (с мультицентрическими метахронными множественными опухолями в одном органе, с системными опухолями и опухолями парных органов и несистемными множественными опухолями различных органов). Сокращение вышеуказанных интервалов времени в 1 и 3 группах больных мы можем объяснить более выраженным системным воздействием на организм больного химиотерапевтических агентов в 1 группе больных и более выраженным суммарным канцерогенным эффектом химиотерапии и лучевой терапии в 3 группе больных.

#### Список литературы

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Голов 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 (Электронный журнал); 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. 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.

#### References

1. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A., Gyulov Kh.Ya. *Ocherki pervichnoy mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholey* [Essays primary multiplicity of malignant tumors]. Chelyabinsk: Izd-vo «Ieroglif», 2000. 213 p.
2. Slinchak S.M. *Mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi* [Multiple malignancies]. Kiev: Zdorove, 1968. 192 p.
3. Shunko E.L. *Problema riska razvitiya pervichno-mnozhestvennogo raka posle luchevoj i khimioterapii pervoy opukholi v sovremennoy angloyazychnoy literature – Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no. 6 (*Elektronnyy zhurnal*); URL: <http://www.science-education.ru/120-16901> (*dataobrashcheniya: 16.01.2015*).
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. *Second cancer post radio therapy, 1981–2007 – Radiotherapy Oncology*, 2012, no. 105, pp. 122–126.
5. Berrington A. de Gonzalez, Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries – *Br. J. Cancer*, 2010, no. 102, pp. 220–226.
6. Berrington A. de Gonzalez, 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, no. 12, pp. 353-360.
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,

#### Рецензенты:

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск;  
 Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск.