

УДК 616.006.04-031.13-021.3

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Тюмень, e-mail: e.shunko@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Челябинск

В статье представлен обзор современной русскоязычной и англоязычной литературы по одной из наименее изученных проблем современной онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям. Проблема первично-множественных злокачественных новообразований становится все более актуальной в связи со значительным повышением эффективности лечения онкологических больных, следовательно, увеличением предстоящей жизни больных и увеличением вероятности возникновения новой опухоли. Лечение злокачественных новообразований становится все более агрессивным, результатом такой тактики лечения стало улучшение выживания больных. Несколько крупных исследований, результаты которых представлены в обзоре, свидетельствуют о заметном увеличении первично-множественных злокачественных новообразований в результате последовательного применения лучевой и химиотерапии или их сочетания

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

## PRESENT STATE OF THE PROBLEM DEVELOPMENT PRIMARY MULTIPLE CANCER (LITERATURE REVIEW)

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

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: e.shunko@mail.ru;

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk

The article provides an overview of contemporary Russian and English literature for one of the least studied problems of modern oncology – primary multiple malignant neoplasms. The problem of multiple primary malignancies is becoming increasingly important due to the significant increase in the effectiveness of treatment of cancer patients, thus increasing the life expectancy of patients and an increase in the likelihood of a new tumor. Treating malignant tumors is becoming more aggressive, resulting in a treatment strategy has been to improve the survival of patients. Several large studies, the results of which are presented in this review show a marked increase in multiple primary malignant tumors as a result of consistent application of radiation and chemotherapy, or a combination thereof

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

В последние десятилетия во всем мире наблюдается ежегодное увеличение количества больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМ ЗНО) [1, 4, 6, 7, 5, 8]. В настоящее время ПМ ЗНО являются достаточно распространенной разновидностью онкологической патологии, по официальным данным, в 2011 году в России ПМ ЗНО отмечались у 4,7% онкологических больных, в 2013 году – уже у 6,1% больных [2,3]. Так, по данным В.В. Старинского и соавт. [6], абсолютное число случаев возникновения ПМ ЗНО в России за 1991–2000 гг. возросло в 2,8 раза, в 1991 г., по официальным данным, было выявлено 2838 больных с этим диагнозом, что составило показатель заболеваемости 1,9 (на 100 000 населения), а в 2000 г. ПМ ЗНО были диагностированы у 7956 больных (5,5 на 100 000 населения) [6, 7], в 2011 году число ПМ ЗНО составило уже 24774 (17,3 на 100 000 на-

селения), а к 2013 году достигло показателя 32841 (22,9 на 100 000 населения) [2, 3].

Учет ПМ ЗНО в государственной отчетности России начался с 1991 г., хотя отсылки к регистрации этих новообразований были созданы еще в 1980 г., когда единицей наблюдения для учета первичной онкологической заболеваемости МЗ СССР был утвержден случай заболевания, а не больной злокачественным новообразованием [4]. В 1993–1994 гг. Международным агентством по изучению рака (IARC) были представлены рекомендации по учету ПМ ЗНО [IARC, WHO, 1994]. В документах IARC указывалось на необходимость дифференцировки рецидивов, метастазов и «вторых первичных» новообразований, при этом последние рекомендовалось регистрировать в рамках классификации МКБ-10 (ICD-10) кодом C97 и учитывать как новые случаи рака. В 2000 году была проведена адаптация документов IARC для применения в онкослужбе России [4].

Проблема ПМ ЗНО становится все более актуальной в связи со значительным повышением эффективности лечения онкологических больных, следовательно, увеличением предстоящей жизни больных и увеличением вероятности возникновения новой опухоли. При этом многие авторы связывают увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей с проведением у пациентов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) первой опухоли [1, 8]. Увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей у пациентов после лучевой терапии и химиотерапии первой опухоли стало главной проблемой последнего десятилетия во всем мире [1, 8, 12, 14, 41, 45]. 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, 8, 12, 13, 14, 41]. В связи с улучшением результатов лечения с применением ЛТ и ХТ и увеличением выживаемости больных актуальной становится проблема индуцированного лечением рака [11, 14, 41, 45]. В исследованиях доказано, что лучевая терапия снижает риск рецидива рака, способствует повышению контроля опухоли и улучшает выживаемость [30]. При этом проблема долгосрочных рисков от лучевой и химиотерапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важной. ПМ ЗНО у оставшихся в живых после лечения рака в настоящее время составляют 18% всех онкологических диагнозов в США [14], являясь третьим наиболее распространенным диагнозом рака, заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше в сравнении с населением в целом [23]. В США общая 5-летняя выживаемость среди онкологических больных составляет около 65% [27], из них более 10 миллионов человек с ПМ ЗНО, примерно один из 30 выживших [26]. Около 8% всех оставшихся в живых страдают от ПМ ЗНО, и 10% всех новых случаев рака диагностируется у оставшихся в живых после лечения первой опухоли [47, 49, 27]. В двух исследованиях [13, 33] с использованием канцерреестров для оценки относительного риска ПМ ЗНО пришли к выводу, что около 5-6% вторых раков после рака молочной железы [13] и 11% после рака эндометрия [33]

могут быть связаны с лучевой терапией первой опухоли. Эти результаты в целом согласуются с другими исследованиями, которые сообщили, что у пациентов, подвергнутых лучевой терапии, есть небольшая (RR 1.1-1.4) повышенная опасность второго рака по сравнению с теми, кто не подвергался лучевой терапии [13, 14, 33]. В Корее уровень заболеваемости раком увеличился на 2,6% ежегодно с 1999 по 2005 год. Общая 5-летняя выживаемость для всех видов рака увеличилась с 41,2% в 1993–1995 годах до 57,1% в 2003–2007 гг. [41]. В 1999–2001 годах в Корее около 2% всех новых случаев рака были диагностированы повторно, число ПМ ЗНО увеличилось в связи с улучшением выживаемости [15, 10].

В современной иностранной литературе достаточно подробно описаны механизмы развития индуцированного рака после лучевой терапии первой опухоли [35,44]. По представленным в литературе данным, ПМ ЗНО в основном наблюдаются в тканях, получивших поглощенную дозу выше 2 Гр (фракционного облучения) [45] и заболеваемость ПМ ЗНО увеличивается с дозой. Тем не менее, канцерогенное действие низких доз (<100 мГр) или очень низких доз (<10 мГр) является спорным [9,37], излучение за счет утечки через коллиматоры и рассеянного излучения обеспечивает низкие дозы на все тело пациента, эти дозы облучения колеблются в широких пределах в зависимости от типа ускорителя или гамма-установки [45].

Исследование EBCTEG [17] было выполнено на 42 000 женщин, включенных в 78 рандомизированных клинических исследований. Было показано, что заболеваемость ПМ ЗНО у облученных женщин на 20% выше, чем у женщин, не получивших лучевую терапию (SIR=1,20). В другом исследовании [38] сообщили о риске (RR) RR=1,6 для рака легких, RR=1,2 для миелоидной лейкемии и RR=2,2 для рака пищевода после облучения [18]. Аналогичные данные получили в других исследованиях [50, 17] и для других локализаций рака [32, 25, 34, 29], в том числе у детей [20, 39, 40, 21].

Несколько крупных исследований свидетельствуют о заметном увеличении ПМ ЗНО в результате последовательного применения ЛТ и ХТ или их сочетания. [19, 25, 29, 43]. Уровень риска возрастал со временем от 5% до 8% через пять лет и далее в течение 25 лет после лечения [28]. Популяционные исследования показывают, что суммарная частота ПМ ЗНО, связанных с ЛТ или ХТ, заметно изменяется с типом лечения и типом облученных тканей; после

нескольких десятилетий наблюдения она колеблется от 5% до более чем 20% [29]. В другом исследовании [36] риск лейкемии достиг своего пика между 5 и 8 годами наблюдения; в дальнейшем наибольший риск развития наблюдался для рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака ЦНС. При этом авторы подчеркивают, что, несмотря на высокий риск развития ПМ ЗНО, лечение должно оставаться агрессивным, так как в большинстве случаев преимущества агрессивной терапии в значительной степени перевешивают риски [36]. При исследовании влияния химиолучевой терапии [24] обнаружили, что при одновременном применении ЛТ и ХТ наблюдается более высокий риск индуцированных лечением ПМ ЗНО, чем при их последовательном применении. Результаты исследований показывают, что заболеваемость ПМ ЗНО постепенно увеличивается с повышением дозы облучения. Некоторые данные указывают на существование после фракционированного облучения порога в 0,6 Гр у взрослых [31], и острого облучения у детей в 0,1 Гр [20].

Совсем недавно заболеваемость ПМ ЗНО недооценивалась и не вызывала тревоги вследствие того, что наблюдение за больными раком было ограничено периодом 5–10 лет, в течение которого ПМ ЗНО развиваются редко. В исследованиях показано, что период времени между облучением первой опухоли и появлением радиоиндуцированной второй опухоли редко составляет меньше 10 лет и может достигать 50–60 лет [16, 45]. Индуцированные лечением ПМ ЗНО являются одной из основных причин смертности, в связи с этим возникает острая необходимость уменьшения риска развития индуцированных лечением опухолей. 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 [48]. 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 [12]. Особенно это актуально для некоторых видов рака (например лимфомы, в частности лимфомы Ходжкина) и некоторых опухолей в педиатрической практике, когда ПМ ЗНО вызывает большее количество смертей, чем первая опухоль [45].

Не вызывает сомнений, что скрининг может снизить смертность от рака путем

раннего выявления на стадии, когда возможно эффективное лечение рака [42]. Тем не менее, в современной литературе нет никаких конкретных ориентиров для организации скрининга ПМ ЗНО, общих принципов скрининга рака и рекомендаций выжившим пациентам с диагнозом ПМ ЗНО для раннего выявления и снижения частоты тяжелых осложнений [10, 41].

#### Список литературы

1. Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Шунько Е.Л. Сравнительный анализ особенностей развития вторых опухолей после химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии первой опухоли // *Фундаментальные исследования* № 1 (часть 8) 2015, стр. 1539–1543.
2. 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.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.
4. Мерабишвили В.М. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями / В.М. Мерабишвили, О.Ф. Чепик, С.П. Попова, А.Г. Юрин // *Вопросы онкологии*. 2000. Т.46. № 1. С.40–43.
5. Соркин В.М. К вопросу о регистрации и учете больных с первично-множественными новообразованиями // *Онкология*. 2001. №3. С.136–138.
6. Старинский В.В., Петрова Г.В., Харченко Н.В., Грецова О.П. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. / В кн.: *Новые информационные технологии в онкологической статистике*. Под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб., 2001. С.8–9.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы // *Казан. Мед. журн.* 2000. Т.81. С.241–248.
8. 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; URL: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.01.2015).
9. Academie Nationale de Medecine, Institut de France – Academie des Sciences (March 30, 2005) Joint Report no. 2. In: Tubiana M., Aurengo A., Averbeck D., Bonnin A., Le Guen B., Masse R., Monier R., Valleron A.J., de Vathaire F., editors. *Dose-effect relationships and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation*. (English Translation) ([www.academiedemedecine.fr/actualites/rapports.asp](http://www.academiedemedecine.fr/actualites/rapports.asp)) (Paris Nucleon 2005) ISBN 2-84332-018-6.
10. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.
11. Athar 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. Vol. 98. P. 87–92.
12. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Botke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007 // *Radiotherapy and Oncology*. 2012. Vol. 105. P. 122–126.
13. 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.

14. 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.
15. Cancer facts and figures in Korea. Goyang, Korea: National Cancer Center. 2009.
16. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99. P. 1634–1643.
17. 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. Vol. 366. P. 2087–2106.
18. 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. Vol. 6. P. 557–565.
19. 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.
20. de Vathaire F. Annexe 4: Les donnees epidemiologiques. In: Rapport conjoint no. 2 Academie Nationale de Medecine, Institut de France – Academie des Sciences (30 mars 2005) (M. Tubiana, A. Aurengo, D. Averbeck et al.) La relation dose-effet et l'estimation des effets cancerogenes des faibles doses de rayonnements ionisants (Edition Nucleon); 2005. p. 147-168.
21. Detours V., Delys L., Libert F. et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers. // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 97. P. 818–825.
22. Diallo I., Lamon A., Shamsaldin A., Grimaud E., de Vathaire F., Chavaudra J. Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy. // *Radiother. Oncol.* 1996. Vol. 38. P. 269–271.
23. 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.
24. 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.
25. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M. et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1489–9.
26. Horner M.J., Ries LAG, Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Howlader N. et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2006.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
27. Jemal A., Clegg L.X., Ward E., Ries L.A., Wu X., Jamison P.M. et al. 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.
28. 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.
29. Koh E.J., Tran T.H., Heydari M. et al. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. // *Radiation. Oncol.* 2007. Vol. 2. P. 13.
30. 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.
31. Le Pogam M.A., Rubino C., Diallo I. et al. Radiation dose fractionation and second cancer risks after breast cancer treatment. // *Rad. Prot. Dosimetry, in press.*
32. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66. P. 669–673.
33. 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.
34. M'Kacher R., Bennaceur-Griscelli A., Girinsky T. et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment and predictive of second cancers. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P. 465–471.
35. Monier R., Tubiana M. Cancerogenese: accroissement des connaissances et evolution des concepts. // *Oncologie.* 2008. Vol. 10. P. 319–347.
36. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2001. Vol. 93. P. 618–629.
37. Rothkamm K., Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. P. 5057–5062.
38. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. // *Brit. J. Cancer.* 2004. Vol. 91. P. 568–572.
39. Schneider A.B., Sarne D.H. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 1. P. 82–91.
40. Scott B. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. Response Cardis E., Kesminienne A. // *J. Nat. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 561.
41. 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.
42. Timonen S., Pyoralta T. Cervical cancer, mass screening, incidence and mortality in Finland. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1977. Vol. 67. P. 13–19.
43. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. // *Eur. J. Cancer.* 1979. Vol. 15. P. 645–657.
44. Tubiana M., editor. *Radiobiologie. Hermann / Medecine: Paris; 2008. 502 pages.*
45. 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.
46. Van Kaick G., Dalheimer A., Hornik S. et al. The German thorostrast study: recent results and assessment of risks. // *Radiat. Res.* 1999. Vol. 152. P. 64–67.
47. Weir H.K., Thun M.J., Hankey B.F., Ries L.A., Howe H.L., Wingo P.A. et al. 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.
48. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol. 53. P. 193–241.
49. Yabroff K.R., Lawrence W.F., Clauser S., Davis W.W., Brown M.L. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96. P. 1322–1330.
50. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. // *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 1404–1411.