

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Мамадалиева Я.С., Абдукаримов У.Г.

**БИРЛАМЧИ КЎП СОНЛИ ЎСМАЛАР ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ**

Мамадалиева Я.С., Абдукаримов У.Г.

**PRIMARY MULTIPLE TUMOR EPIDEMIOLOGY**

Mamadaliyeva Ya.,S., Abdulkarimov U.G.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей,**Бухарский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии*

*Бир беморда бир ёки бир нечта ўсмалар аниқланса бирламчи кўп сонли ўсмалар деб аталади. Эпидемиологик тадқиқотлар учун бир нечта ўсмаларнинг турли хил тушунчалари ишлатилади: асосан Халқаро саратон касалликлари регистрлари ва саратон касалликларини тадқиқ қилиш халқаро агентлигидан олинган асосий иккита тарифидан фойдаланади. Шунингдек, ушбу мақолада бирламчи кўп сонли хавфли ўсмалар тўғрисида бир нечта адабиётлар муҳокама қилинган. Бирламчи кўп сонли ўсмаларнинг учраши ўртача 2-17% оралиғида. Бирламчи синхрон ва метакрон ўсмалар билан касаланган беморларни ташхислаш ва даволаш принциплари кўриб чиқилган.*

**Калит сўзлар:** бирламчи кўп сонли хавфли ўсмалар, хавфли ўсмалар, кўп сонли ўсмалар.

*When an a patient more than one tumor in the same or another organ suggests that primary multiple tumors may be present. For epidemiological studies, different concepts of multiple tumors are used with two main definitions taken from the International Association of Cancer Registries and the International Agency for Research on Cancer. The differences in these two definitions should be taken into account when analyzing reports for several key criteria. This article discusses and summarizes some of the literature data on In general, the frequency of multiply primary tumors ranges from 2-17%. The reasons that can predispose patients to the primary multiple tumors can be grouped into factors related to the person himself, lifestyle and the influence of environmental conditions. General principles and possible treatment options for patients with synchronous and metachronic primary multiple malignant tumors are highlighted.*

**Key words:** primary multiple tumors, cancer, multiply tumors.

В последние годы в профилактике, диагностике и лечении злокачественных опухолей был достигнут значительный прогресс [1]. В результате программ скрининга и улучшения диагностических процедур рак сегодня может быть обнаружен на более ранней стадии. Значительные успехи в лечении привели к увеличению общей выживаемости пациентов с распространенным процессом. По состоянию на начало 2014 года в США злокачественные новообразования (ЗН) были диагностированы почти у 14,5 млн человек [3]. Некоторые из этих людей получают активную противоопухолевую терапию, другие получили лечение много лет назад и в настоящее время каких-либо текущих признаков болезни не имеют. В Швейцарии, по оценкам за 1990 г., увеличения продолжительности жизни до 3,7% в 2010 году ожидали у 2,08% больных с диагнозом рак [17]. Тот факт, что у пациентов могут быть первично-множественные (МП) опухоли, не является новым. Уже в 1921 году появились сообщения о 3000 случаях ЗН, или 4,7% случаев множественного рака [8,9]. По данным эпидемиологических исследований, частота МП опухолей находится в диапазоне 2-17% [5,6,12,18,19]. На количество первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) могут влиять многие факторы, в том числе и время наблюдения, поскольку, чем дольше пациенты наблюдаются после первичного диагноза рак, тем выше вероятность возникновения второй злокачественной опухоли [4,20].

На сегодняшний день ПМЗО приобретает все большую актуальность. В то же время многие аспекты этой проблемы обсуждаются не часто. При диагностировании у пациента двух злокачественных опухолей одновременно задача состоит в том, чтобы найти стратегию противоопухолевой терапии, с помощью которой можно было бы воздействовать на обе опухоли без повышенной токсичности или соответствующих фармакологических взаимодействий и без негативного влияния на общий результат. У пациента с предшествующим раковым анамнезом и, возможно, предшествующей противораковой терапией бывает трудно установить диагноз дополнительного первичного рака, потому что, например, недавно возникшие метастазы могли развиваться после первой раковой опухоли, но также могли быть частью второго злокачественного новообразования. В повседневной клинической практике важно дифференцировать эти случаи и провести адекватные исследования.

По данным эпидемиологических исследований, первично-множественными злокачественными опухолями считаются те, которые возникают в разных местах и/или принадлежат к другой гистологической группе. Это позволяет избежать ошибочной классификации многоочаговых опухолей или метастазов в качестве множественных полинеоплазий [10].

Определения и понимание ПМЗО менялись со временем, и разным исследованиям имеют свои различия. Два наиболее распространенных определения, используемых в настоящее время, представлены

в рамках проекта «Эпидемиология надзора и отдаленные результаты» (SEER) Международной ассоциации реестров рака и Международного агентства по исследованию рака (IACR/IARC) [6]. Одним из основных отличий является то, что согласно IACR/IARC, несколько групп топографических кодов Международной классификации болезней онкологии 3-го издания (ICD-O-3) считается одной в определении нескольких основных критериев (IARC 2004). Например, толстая кишка рассматривается как один предмет, в то время как SEER считает отдельные опухоли разных участков толстой кишки самостоятельными новообразованиями. Дальнейшие различия заключаются в том, что IACR/IARC применяют гораздо более широкие гистологические формы, как правило, не зависящие от времени. Использование различных основных принципов может привести к тому, что цифры будут различаться на несколько процентных пунктов (например, для рака молочной железы или толстой кишки). Европейские реестры рака обычно предпочитают использовать определения IACR/IARC.

База данных SEER рекомендует использовать двухмесячный интервал, чтобы различать синхронные и метакронные множественные опухоли [11]. IARC рекомендует регистрировать синхронные опухоли, диагностированные с интервалом менее 6 месяцев (метакронные более 6 мес.), если они имеют разную локализацию [14].

**Эпидемиология ПМЗО.** За последние десятилетия число лиц с первичными ЗН, находящиеся под наблюдением после первого рака, увеличилось [17]. Увеличение частоты ПМЗО обусловлено усовершенствованием методов диагностики, расширением и оптимизацией лечения, а также улучшением скрининга и наблюдения за больными со злокачественными опухолями, например, скрининга колоректального рака и рака молочной железы [2,6,15,20]. Больные, находящиеся под наблюдением после лечения первой опухоли, могут быть подвержены развитию вторичных злокачественных новообразований вследствие множества факторов, включая синдромы, предрасполагающие к развитию ЗН, или особые формы опухоли, воздействие окружающей среды и побочное действие и эффекты проводимой ранее терапии. Кавказская родословная, индекс рака, опухоль, диагностируемая в более молодом возрасте, более низкой стадии и с обычным клиническим течением, пациенты с более длительной выживаемостью, а также с положительным семейным анамнезом, как сообщается, несут в себе избыточный риск возникновения ЗН [11].

**Эпидемиологические факторы ПМЗО.** Частота множественных полинеоплазий в популяции рака варьирует от 2,4 до 8%, достигая 17% в течение 20 лет наблюдения.

По данным литературы, частота развития второго ЗН варьирует в диапазоне от 1% (первичное злокачественное новообразование печени) до 16% (первичный рак мочевого пузыря) [16]. Weir Н.К., Jonson С.Ј., Tompson T.D. [20] обнаружили, что частота множественных опухолей составляет 19,7% в соответствии с рекомендациями SEER (или 16,9% пра-

вил IACR) в толстой кишке и 21% (SEER; 19,9% IACR) у пациентов с раком легких. М.Н. Amer [11] обнаружил похожие случаи множественных полинеоплазий у пациентов с раком толстой кишки; однако автор сообщил только о 5,6% множественных полинеоплазий у пациентов с раком легких

Длительная выживаемость пациентов с ПМЗО является переменной и зависит от типа и стадии опухоли. На результаты лечения пациентов этой категории влияют генетические, поведенческие факторы, образ жизни и сопутствующие заболевания. В целом у чернокожих пациентов наблюдается более низкая частота множественных полинеоплазий, а также более низкая относительная выживаемость независимо от локализации или стадии процесса (у 2,37% чернокожих по сравнению с 3,41% у белых женщин с поправкой на возраст распространенность выживших после рака в популяции США) [3,7].

#### **Обзор эпидемиологических исследований.**

По данным МАИР, к 2012 году количество ЗН составило 14,1 млн новых случаев заболевания и 8,2 млн случаев смерти от него. Согласно оценкам, к 2030 году эти цифры возрасту соответственно до 21,7 и 13 млн [13]. В кратких обзорах показано, что частота множественных полинеоплазий при некоторых распространенных формах рака представлена не систематическим подходом, а приведены источники некоторых доступных данных о множественных опухолях. Для дальнейшего изучения приведены несколько хороших отзывов. Дано несколько примеров у женщин с раком молочной железы. Coyte и соавт. оценили влияние этих разных определений на 8386 женщин с диагнозом рак молочной железы. В течение 5 лет после постановки диагноза первичного рака молочной железы было диагностировано 98 вторичных ЗН молочной железы. При применении рекомендаций SEER 79 из зарегистрированных вторичных раковых заболеваний молочной железы квалифицировались как множественные опухоли, но в соответствии с рекомендациями IACR/IACR это был только один случай [6].

У пациенток с раком молочной железы частота множественных опухолей была диагностирована в диапазоне от 4,1% (Ким и др., 108 пациенток, 45,9 месяца наблюдения до 16,4% (Вейр и др., 301 963 пациентки, максимально 10 лет наблюдения, SEER, в IACR только 10,4%) случаев [5,11,18-20]. Описаны общие факторы риска множественных опухолей у женщин с раком молочной железы [20]. Для генов рака молочной железы BRCA1 и BRCA2 существует тесная связь с повышенным риском повторного рака молочной железы или рака яичников. Кроме того, существует тесная связь между наследственным раком желудка и дольковым раком молочной железы [20].

**Примеры клинических случаев пациентов с запущенными множественными первичными опухолями**

**Множественные опухоли у пациентов с раком легких.** У пациентов с раком легких частота множественных опухолей колеблется от 13,4% (Rosso С. et al., 2009), до 22% (Sánchez et al.). 1769 пациентов на-

блюдались от 5 до 23 лет, трехлетняя выживаемость составила 12,3% [7].

### **Подходы к лечению у пациентов с множественными полинеоплазиями**

**Синхронные первичные опухоли.** Лечение пациентов с множественными синхронными полинеоплазиями является сложной и зачастую трудноразрешимой задачей. Лечение пациентов с синхронными ПМЗО должны обсуждаться на конференциях с многопрофильной командой специалистов и ученых для консилиумного согласия по терапевтической стратегии лечения. Кроме того, пациент должен быть проинформирован о ситуации и терапевтических подходах, об осложнениях и побочных явлениях, предшествующей терапии.

Однако в ситуации запущенности заболевания выбор противоопухолевой терапии зачастую затруднен и не основан на данных литературы и результатах клинических испытаний. У пациентов, у которых обе опухоли могут реагировать на один и тот же противоопухолевый режим, который может иметь место у пациентов с синхронным плоскоклеточным раком головы и шеи или плоскоклеточным мелкоклеточным раком легких, лечебная тактика будет включать в себя системную терапию, например, химиотерапию на основе платиносодержащих препаратов. У пациентов с множественными синхронными полинеоплазиями при выборе стратегии противоопухолевого лечения следует учитывать следующие моменты: обратить внимание, что предложенные подходы являются индивидуальными решениями, а не общими рекомендациями по лечению. Кроме того, эти подходы основаны не на проспективных доказательствах испытаний, а на «реальных» примерах сложных клинических ситуаций.

Какая опухоль является наиболее значимой с точки зрения прогноза? Есть ли шанс на излечение, или ситуация паллиативная? Если лечение паллиативное, какие формы синхронных множественных полинеоплазий метастазируют, что известно о динамике опухоли (визуализация, опухолевый маркер)? Какие варианты системной терапии существуют?

Должна ли стратегия лечения фокусироваться на местной или системной терапии? Можно ли радикально вылечить одну из синхронных опухолей, а затем вторую злокачественную опухоль?

Какие осложнения можно ожидать? Например, кишечная непроходимость при нелеченом колоректальном раке, печеночная недостаточность в случае обширных метастазов в печени.

Проводить ли системную терапию которая необходима, например, для двух запущенных злокачественных новообразований, можно ли выбрать режим, который активен для обеих опухолей? Если нет, каков потенциал взаимодействия между двумя противоопухолевыми схемами (печеночный, например, цитохром-Р (СУР) или интервал QT с коррекцией частоты сердечных сокращений на ЭКГ)? Есть ли данные о комбинации (например, акситиниб и энзалутамид/ Можно ли вообще применять системную

химиотерапию при запущенной солидной опухоли (например, в случае вторичной злокачественной опухоли). Можно ли лечить две злокачественные опухоли циклически (например, системное лечение опухоли А в течение 2-3-х месяцев с последующей системной терапией опухоли В)?

Важно отметить, что пациенты с активной вторичной злокачественной опухолью исключаются из подавляющего большинства клинических испытаний, включающих новые способы лечения. Для большинства ситуаций данные о пациентах с множественными синхронными первичными опухолями в литературе доступны при сообщении о новых случаях заболевания, и их следует применять к конкретной клинической ситуации с осторожностью.

Можно ли ожидать каких-либо возможных осложнений на основании предшествующего анамнеза и противоопухолевой терапии пациента?

Существуют ли канцерогенные факторы, которыми можно управлять? Например, курение, алкоголь, вирусная инфекция.

Может ли наследственная предрасположенность к раку объяснить появление множественных полинеоплазий?

Как было отмечено выше, количество множественных метакронных опухолей, вероятно, увеличится. В настоящее время данных о ведении пациентов с метакронными множественными опухолями мало, но важно собрать информацию с помощью международных реестров рака, чтобы проанализировать и выявить потенциальные редкие случаи.

### **Обсуждение и заключение**

Исходя из совокупности факторов (диагностика, лечение, демография), ожидается, что в течение ближайших лет число пациентов с множественными первичными опухолями возрастет. По некоторым данным, в зависимости от определения, частота множественных полинеоплазий колеблется от 2,4 до 17%. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, проведенных более 10 лет назад, при более длительном наблюдении количество множественных опухолей значительно увеличивается. Следовательно, при более длительном наблюдении или по данным последующих исследований процент пациентов с синхронными, в основном с метакронными множественными первичными опухолями будет увеличиваться.

Кроме того, важно признать, что определенные группы пациентов подвержены более высокому риску развития множественных полинеоплазий, а именно лица мужского пола, с длительным анамнезом курения или употребления алкоголя, пациенты с диагнозом первичной злокачественной опухоли на ранней стадии с низкой степенью злокачественности, а также пациенты с синдромом наследственной предрасположенности к раку. Кроме того, возрастает число лиц старческого возраста, у которых диагностирован рак, и в то же время частота множественных полинеоплазий у пожилых пациентов, которые активно получают противоопухолевую терапию.

Благодаря последним достижениям и более широкой доступности генетического тестирования пациенты с диагнозом множественных полинеоплазий будут все чаще обследоваться на предмет выявления предрасположенности к раку. Надеемся, что знания о пациентах с наследственными формами рака и больных, находящихся под длительным наблюдением, позволят разработать конкретные меры по их лечению и наблюдению.

Чтобы отразить большую часть реальной популяции и дать возможность пациентам с предшествующим раковым заболеванием участвовать в клинических испытаниях, критерии исключения больных, особенно на ранних стадиях клинических испытаний, можно изменить для того, чтобы исключить только пациентов, которым в настоящее время требуется активная противораковая терапия. Следует признать, что это, в свою очередь, может значительно затруднить оценку эффективности и прогрессирования и, следовательно, может не подойти для фазы III клинических испытаний. Необходимы дальнейшие исследования, особенно в отношении тактики лечения пациентов с метакронным или синхронным первичным раком. Кроме того, необходимо лучше описать влияние предшествующих методов лечения на прогноз, противоопухолевую эффективность и токсичность.

#### Литература

1. Американское онкологическое общество. Факты и цифры по раку 2016. – Атланта: Американское онкологическое общество, 2016.
2. Байдик С.Д., Абанто В., Спинелли Ю.Ю. и др. Выявление первично множественного рака на основе заболеваемости среди людей с множественными новообразованиями // Emerg Themes Epidemiol. – 2006. – №3. – С. 17.
3. Гаскин Х.С., Харди Р.Е., Флетчер Р.Л. Первично множественные злокачественные новообразования у чернокожих пациентов // J. Natl. Med. Assoc. – 1981. – Vol. 73. – P. 1065-1068.
4. Донин Н., Филсон С. и др. Риск возникновения вторичных злокачественных новообразований среди пациентов после ранее перенесенного злокачественного новообразования в Соединенных Штатах с 1992 по 2008 г. // Рак. – 2016. – Т. 122. – С. 3075-3086.
5. Карахолиос Е. и др. Второй первичный рак в Виктории. – 2013.
6. Койт А., Моррисон Д.С. Первичный риск развития вторичного рака – результаты изучения множественных полинеоплазий: анализ ретроспективного популяционного исследования опухолевых заболеваний // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 272.
7. Мариотто А.Б. и др. Выживаемость от злокачественных опухолей: анализ и обзор // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. – 2014. – Vol. 2014. – P. 145-186.
8. Оуэн Ж.Ж. Множественные злокачественные новообразования // J.A.M.A. – 1921. – Vol. 76. – P. 1329-133.
9. Рабочая группа AIRTUM [Итальянские данные о раке, отчет 2010: распространенность рака в Италии. Больные с диагнозом с рак, длительно живущие и вылеченные пациенты] // Epidemiol. Prev. – 2010. – Vol. 34. – P. 1-188.
10. Шах С.А. и др. Мультицентричная карцинома // J. Coll. Physic. Surg. Pak. – 2013. – Vol. 23. – P. 290-292.
11. Amer M.H. Выживаемость пациентов с первично-множественными опухолями // Cancer Manag. – 2014. – Vol. 6. – P. 119-134.

12. Buiatti E., Крочетти Е., Стали С. et al. Заболеваемость второй первичной опухолью в трех итальянских популяционных регистрах рака // Euror. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 1829-1834.

13. Ferlay J., Steliayrova-Foucher E., Tieulent J. et al. Показатели заболеваемости раком и смертности в Европе: оценка для 40 стран в 2012 году // Euror. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49. – P. 1374-1403.

14. Ferreti Sea. Руководство по регистрации рака. – Airtum, 2009.

15. Hauben E.I., Arends J., Vandenbroucke J.P. et al. Первично множественные злокачественные новообразования у пациентов с остеосаркомой. Заболеваемость и прогностическая ценность подтипа остеосаркомы для онкологических синдромов, связанных с остеосаркомой // Euror. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 11. – P. 611-618.

16. Hayat M.J., Howlader N., Richman M.E. et al. Статистика рака, тенденции и анализ первично – множественного рака из программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) // Онколог. – 2007. – Vol. 12. – P. 20-37.

17. Herrmann C., Cerny T. et al. Выживаемость от рака в Швейцарии: быстро растущее население, о котором нужно заботиться // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 287.

18. Rosso C., De Angelis R., Ciccolallo L. et al. Множественные опухоли результаты выживаемости // Euror. J. Cancer. – 2009. – Vol. 45. – P. 1080-1094.

19. Weir H.K., Jonson C.J., Tompson T.D. The effect of multiply primary rules on populations-based cancer survival // Cancer Causes Control. – 2013. – Vol. 24. – P. 1231-1242.

20. Wood M.E., Vogel V. et al. Вторые злокачественные новообразования: оценка стратегии снижения риска // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 3734-3745.

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Мамадалиева Я.С., Абдукаримов У.Г.

*Выявление у больного более одной опухоли в одном и том же или в другом органе говорит о присутствии первично-множественных опухолей. Для эпидемиологических исследований используются разные определения множественных опухолей с двумя основными определениями, взятыми из Международной ассоциации регистров рака и Международного агентства по исследованию рака. Различия в этих двух определениях должны быть приняты во внимание при анализе отчетов по нескольким основным критериям. В статье обобщены некоторые данные литературы о первично-множественных злокачественных опухолях. В целом частота последних составляет 2-17%. Причинами, которые могут предрасполагать к первично-множественным злокачественным опухолям, являются факторы, связанные с самим человеком, образом жизни и влиянием условий окружающей среды. Выделены общие принципы и возможные варианты лечения пациентов с синхронными и метакронными первично-множественными злокачественными опухолями.*

**Ключевые слова:** *первично-множественные злокачественные опухоли, злокачественные новообразования, множественные полинеоплазии.*