

УДК: 616-006.04-031.14

*Е.Л. Секержинская, А.Ф. Лазарев, В.Д. Петрова***ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ****ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Резюме

В работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы. Проанализировали факторы, влияющие на рост первично-множественных злокачественных новообразований. Рассмотрены как определяющие факторы: возраст; пол; предшествующее лечение; ионизирующее излучение; наследственность; гормонально-метаболические нарушения; иммунодефицитные состояния; эколого-гигиеническая ситуация; длительность наблюдения за больными; вирусы. Приведены результаты ряда когортных и эпидемиологических исследований возрастных и гендерных особенностей и частоты развития полинеоплазий. Установлено, что в случае неустранения факторов, приведших к развитию первой злокачественной опухоли, сохраняется высокий риск возникновения последующих. Обоснована необходимость динамического наблюдения за больными после лечения первой опухоли.

Ключевые слова: ПМЗН, метакронные/синхронные опухоли, факторы риска, особенности наблюдения.

*A.F. Lazarev, E.L. Sekerzhinskaya, V.D. Petrova***RISK FACTORS FOR MULTIPLE PRIMARY CANCERS**

Altai Division Of Russian N.N. Blokhin CRC RAMS; Altai Oncological Centre, Barnaul

Abstract

This work provides a review of Russian and foreign scientific publications. The phactors having an influence on multiple primary tumors were examined. The influence of sex, previous treatment, ionizing radiation, heredity, hormonal and metabolic disorders, immunodeficiency status, environment, duration of cancer survivors observation, viruses are analyzed. The review also discuss the results of some cohort and epidemiological studies of multiple primary cancer incidence, age and gender peculiarities. Recent observations indicate that if the exposure to risk factors did not cease, the high risk of the second cancer development still exists. The work provides an explanation of the necessity of dynamic observation of the patients after the first cure.

Key words: multiple primary tumors, metachronous/synchronous cancers, risk factors, observation of cancer survivors.

Введение

В последнее десятилетие проблема полинеоплазий приобрела особое значение в связи с наблюдаемым повышением частоты вторых и последующих опухолей без тенденции к снижению или стабилизации. Первично-множественные злокачественные новообразования представляют собой один из вариантов развития злокачественных опухолей [19–21]. Поэтому прогресс в понимании причин и механизмов развития солитарных злокачественных опухолей, их диагностика и лечения вызывал соответствующую эволюцию взглядов на проблему как синхронных, так и метакронных полинеоплазий [29].

Многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что одной из важнейших причин возникновения ПМЗН является действие экзогенных химических и физических канцерогенов. Помимо этого установлена роль и других факторов: увеличение средней продолжительности жизни онкологических больных, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики и лечения онкологических больных [28; 33; 86]. В результате действия канцерогенного фактора возникает множество поврежденных клеток, что создает предпосылки для развития множественных очагов злокачественного роста. По данным разных авторов в материале, полученном во время проведения радикальных операций, мультицентричность рака молочной железы отмечается в 49,0% случаев [44], рака предстательной железы – в 68,0% [64], рака щитовидной железы – в 70,0% [71], рака поджелудочной железы у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазией 1 типа – в 89,0% [78].

Наиболее часто полинеоплазии развиваются у пациентов с наследственно детерминированным де-

фектом ферментов репарации ДНК, системными заболеваниями (иммунопатологией, выраженными гормонально-метаболическими нарушениями), лучевой болезнью, глубокими нарушениями системы детоксикации и другими. Такой подход согласуется с мнением многих авторов.

Полинеоплазия – это заболевание организма в целом, что и обосновывает необходимость диспансеризации онкологических больных после излечения первой опухоли с целью устранения патологических изменений, индуцированных химиолучевой терапией [33]. Развитие вторых опухолей зависит от множества факторов: пола и расы пациента, возраста, в котором у него была излечена первая опухоль, ее локализации, предшествующего специального лечения, продолжительности наблюдения за больным, наследственной отягощенности и другими [28; 48; 74; 75].

Возраст

Возраст человека – решающий фактор, который определяет вероятность его заболевания злокачественной опухолью.

Поэтому демографическое старение населения приведет к тому, что в обозримом будущем следует ожидать увеличения заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них [9; 10; 42; 45; 46; 74; 80].

Отмечается рост первично-множественных злокачественных новообразований у лиц пожилого возраста: по данным разных авторов удельный вес полинеоплазий в общей структуре злокачественных опухолей колеблется 1,3–11,6%, увеличиваясь пропорционально возрасту [45; 46; 55; 56].

Так, Д.М. Абдурасулов и К.Е. Никишин (1968) отмечают, что из больных, умерших в возрасте 70–74 лет, ПМЗН обнаружены у 13,5 %; в возрасте 80–90 лет – у 14,8%; старше 90 лет – у 22,0 % пациентов [1]. Е.Н. Имянитов и К.П. Хансон (2004) считают, что достижения молекулярной онкологии оказали существенное влияние на дискуссии о взаимоотношениях возраста и рака [13]. Ведущее место в канцерогенезе отводится возрастному накоплению соматических мутаций. Исследуются и другие факторы декомпенсации стареющего организма: такие как нестабильность теломер [41; 43], иммунодепрессия и гормонально-метаболические нарушения.

Преобладание среди больных лиц пожилого возраста, возможно, является следствием:

- 1) длительного отрезка времени, необходимого для накопления соответствующей дозы экзогенного канцерогена;
- 2) молекулярных нарушений в тканях (при старении увеличивается чувствительность этих тканей к действию канцерогенов);
- 3) возрастных изменений пролиферативной активности (так как иммуностарение способствует возникновению и росту злокачественной опухоли) [2].

Вероятность обнаружения второй опухоли увеличивается, если первая была выявлена у пациента в относительно раннем возрасте [48; 60; 61; 75].

Пол

Сведения относительно пола довольно противоречивы. По данным одних исследователей среди этого контингента больных преобладают мужчины. По данным А.Г. Агеева (2005) у больных ПМЗН, одной из которых является рак легкого, мужчин было 75,1%; женщин – 24,9% [36].

Им противоречат сведения других авторов, выявивших или преимущественное поражение женщин или одинаковую встречаемость у лиц обоего пола. Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщины, и их суммарная доля превышает 35,0% [5; 18; 52]. В.М. Мерабишвили и соавт. (1987) считают, что ПМЗН чаще наблюдаются у женщин, причем на долю опухолей репродуктивной системы и толстой кишки приходится 80,1 %.

Но среди большого количества разнообразных сочетаний ПМЗН достоверно установлено, что у мужчин чаще встречаются функциональнозависимые опухоли, а у женщин – гормональнозависимые [4; 79].

Предшествующее лечение

Одно из самых тяжелых последствий лечения злокачественных новообразований – развитие второй злокачественной опухоли, риск которого, по данным некоторых авторов, превышает таковой в общей популяции в 10–20 раз [23]. В возникновении полинеоплазий особое значение, по-видимому, имеют индуцированные мутации, возникшие в результате лечения первой опухоли. Значительное влияние на процесс канцерогенеза, вызванного алкилирующими агентами, оказывает фермент Об-алкил-деоксигуанин-ДНК-алкилтрансфераза, который определяет способность ДНК к репарации и репликации. Этот фермент влияет на риск развития вторых опухолей у больных, получавших химиотерапию алкилирующими препаратами [9].

В.Ю. Сельчук и соавт. (1998) также отмечали возможную роль ятрогенных факторов, связанных с лечением первой опухоли, как этиологического момента в развитии второй и последующих опухолей [28]. В на-

стоящее время не вызывает сомнений тот факт, что канцерогенами являются многие противоопухолевые препараты [11]. Возможно, канцерогенный эффект реализуется за счет иммунодепрессивного действия цитостатиков. К химиоиндуцированным опухолям относят рак мочевого пузыря и нелимфобластные лейкозы. Достоверно доказано увеличение частоты возникновения рака мочевого пузыря у больных, пролеченных циклофосфамидом, в 9 раз. Известно, что в той или иной степени лейкозогенным действием обладают следующие препараты: алкилирующие агенты, препараты нитрозомочевина, ингибиторы топоизомеразы, препараты платины. Изучается влияние генетических факторов на реализацию канцерогенного потенциала химиотерапевтических препаратов. Так, от активности некоторых ферментов, участвующих в метаболизме цитостатических агентов, зависит эффективность лечения вообще и развитие побочных эффектов в частности [63]. Показано, что у групп пациентов со сниженной активностью тиопуринметилтрансферазы – фермента, участвующего в клеточных превращениях пуриновых оснований, – возрастает риск развития вторичных опухолей мозга при одновременном назначении 6-меркаптопурина и проведении лучевой терапии, и вторичных нелимфобластных лейкозов при одновременном назначении 6-меркаптопурина и этопозида. [23]. Однако не во всех случаях химиотерапия с применением алкилирующих препаратов вызывает развитие лейкозов как вторичных опухолей. Риск blastогенного эффекта в наибольшей степени зависит от суммарной дозы препарата, которая коррелирует с увеличением длительности его применения [50; 85]. В связи с этим вызывают интерес исследования, проведенные F. Vathaire et al. (1989), которые наблюдали за 634 больными в течение 3-5 лет после окончания химиотерапии. У 5,0 % (32 человека) было выявлено 35 новых злокачественных опухолей. Заболеваемость повышалась с возрастом в среднем в 3,4 раза, независимо от продолжительности химиотерапии.

Таким образом, лечение с применением даже одного химиопрепарата способно повысить риск развития вторичной опухоли. Использование комбинации химиотерапевтических агентов и тем более добавление к ним терапии облучения существенно увеличивает этот риск.

Ионизирующее излучение

Согласно общепринятой концепции, впервые сформулированной J. Higginson и C.S. Muir (1973), не менее 85,0 % случаев злокачественных новообразований связаны с влиянием внешних факторов, из них 4,0–5,0 % приходится на долю ионизирующей радиации [9; 11]. Ионизирующие излучения, независимо от их вида и способа воздействия – внешнего или внутреннего, тотального или локального, фракционированного, однократного или хронического, обладают канцерогенным эффектом, повреждая генетический аппарат клетки [11]. Канцерогенность ионизирующей радиации неоднократно была показана в эпидемиологических исследованиях, проведенных среди различных групп населения, подвергавшихся облучению по медицинским показаниям на рабочем месте, включая ядерные производства, при испытании ядерного оружия, вследствие аварии на АЭС и других ядерных установках [9].

Ряд авторов отмечают повышение частоты возникновения второй опухоли у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, подвергавшимися облучению в высоких дозах [16]. При этом риск развития опухоли возрастает с увеличением площади облучения и зависит от возраста пациента. Риск развития опухоли тем выше, чем меньше возраст облученного.

Наиболее широко изучена модель возникновения вторичных злокачественных опухолей после лучевой терапии в детстве, так как вплоть до конца 1950-х гг. широко использовалось лучевое лечение по поводу незлокачественных заболеваний: тимомегалии, коклюша, хронического тонзиллита, лимфоденитов, стригущего лишая [23]. В этой группе пациентов частота лейкозов была в 5 раз выше, чем в контрольной.

Также отмечено возрастание частоты рака щитовидной железы [16; 26], опухолей костей [35] и ретинобластом. Особенно часто метакхронные новообразования развивались у детей, пролеченных с применением высоких доз облучения (более 25 Гр) в сочетании с алкилирующими агентами, применявшимися в качестве модификаторов [23; 75]. М. Tucker et al. (1988) длительно наблюдали 1507 пациентов, страдавших болезнью Ходжкина, получивших лучевую терапию в медицинском центре Стэнфордского университета.

В течение последующих 15 лет у 17,6 % из них были диагностированы вторые злокачественные опухоли [85]. Интересны итоги международного исследования по изучению риска возникновения вторых опухолей у больных раком шейки матки после лучевой терапии [50]. В исследование была включена 181 000 пациенток, из них 69 000 женщин, получивших радикальную лучевую терапию. Впоследствии у 3334, что составило 4,8 %, было диагностировано второе злокачественное новообразование. Вместе с тем, В.Ю. Сельчук (1995) считает, что в современных условиях точно определить риск развития второй опухоли после лучевого лечения в расчете на 1 сГр облучения не представляется возможным, хотя в последнее время появляется все больше публикаций отдельных наблюдений «радиационно-индуцированного» рака, развившегося в той же ткани, что и излеченная первая опухоль [28].

Наследственность

В результате экспериментальных и эпидемиологических исследований доказано, что подавляющее большинство опухолей человека не являются наследственными, за исключением редких клинических синдромов [10]. Однако имеется определенная связь между наследственностью и возникновением ПМЗН [49]. С точки зрения генетики риск возникновения злокачественных новообразований определяется как интенсивностью воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, так и степенью наследственной предрасположенности к развитию опухоли [59]. В целом молекулярно-генетическая картина повреждений в ПМЗН не имеет существенных особенностей: дефектам подвергаются те же самые локусы, что и в «обычных» новообразованиях [12; 13]. Наиболее наглядным примером возникновения ПМЗН у больных с генетическим дефектом ферментативной системы репарации ДНК служит пигментная ксеродерма, которая является облигатным предраком злокачественного поражения кожи.

Риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленным раком примерно в 1,3 раза выше, чем у лиц, у которых ранее не было новообразования [51; 76; 83]. По данным группы по изучению отдаленных последствий лечения (США) кумулятивный риск развития второго злокачественного заболевания у пациентов с отягощенным семейным онкологическим анамнезом более чем в 2 раза выше, чем у пациентов, среди родственников которых не отмечалось случаев заболевания раком (1,2% и 3,1% соответственно). Изучение семей пациентов с ПМЗН позволило установить, что 45,2% из них имеют родственников 1 степени родства, больных какой-либо злокачественной опухолью. Накопление аналогичных ПМЗН среди родственников на-

блюдалось в 2,0% случаев, что во много раз превышало частоту в популяции [14]. S. Shah и D.G. Evans (1997) показали, что определенные формы рака молочной железы, яичников и толстой кишки обусловлены генетически и связаны с доминантно-наследственным повреждением гена, чаще всего у молодых пациенток и с первично-множественными опухолями. Я.В. Бохман (1989) считал, что генетическая предрасположенность к развитию гормонально-зависимых опухолей означает наследование по рецессивному типу конституциональных и эндокринно-обменных особенностей, таких, как нарушение овуляции и метаболизма стероидных гормонов, ожирение, сахарный диабет [3].

Молекулярная генетика множественных опухолей достигла прогресса в понимании механизмов возникновения наследственных опухолевых синдромов, ассоциированных с возникновением множественных неоплазм [13].

Основные клинико-генетические характеристики наследственных опухолевых синдромов:

- 1) доминантный тип наследования;
- 2) исключительно высокая встречаемость онкологической патологии среди кровных родственников больного;
- 3) ранний возраст появления неоплазий;
- 4) множественность опухолей (больше шансов, что блокировка супрессорного гена произойдет в 2 независимых клеточных клонах).

На модели ретинобластомы в 1980-х гг. был установлен первый локус наследования для семейной опухоли (хромосома 13q), а также идентифицирован первый ген наследственного рака – *RB-1*. Причиной синдрома Ли-Фраумени является зародышевая мутация в супрессорном гене *p53* (хромосома 17p). В 1990-х гг. идентифицированы гены наследственного рака молочной железы *BRCA-1* и *BRCA-2*.

Для носительниц мутаций в *BRCA-1* (хромосома 17q) в большей степени характерны ранний возраст возникновения заболеваний (до 40 лет) и сочетание с онкологической патологией в яичниках [54]. Мутации в *BRCA-2* (хромосома 13q) реализуются в раковый фенотип несколько позже; они опасны не только для женщин, но и для мужчин, так как вызывают рак грудных желез и простаты. Непролиферативный рак толстой кишки может провоцироваться дефектами в нескольких генах: *MSH-2* (хромосома 2p), *MLH-1* (хромосома p), *PMS-2* (хромосома 7p) [81]. Полномка этих генов приводит к «мутационному фенотипу», т.е. накоплению различных генетических повреждений. Подобный процесс увеличивает вероятность появления злокачественных клеток и проявляется клинически в возникновении множественных карцином толстой кишки [51; 53]. Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа – единственный наследственный рак, для которого причиной является мутация не в супрессорном гене, а в классическом доминантном онкогене [12; 13].

Гормонально-метаболические нарушения и иммунодефицитные состояния

Считается доказанной взаимосвязь между особенностями метаболизма женских половых гормонов и риском возникновения гормонозависимых опухолей молочной железы, эндометрия и яичников [69]. Полиморфные варианты генов, продукты которых участвуют в синтезе андрогенов и эстрогенов, могут несколько увеличивать риск новообразований репродуктивной системы [65; 69]. К ним относят гены группы цитохрома p450 (*CYP11A1*, *CYP17*, *CYP19*). Кодирова определенные ферменты (например, ароматазу), они могут ограничивать скорость образования эстрогенов.

Предполагается, что полиморфизм этой группы генов может влиять на степень риска целого ряда злокачественных новообразований. В механизме развития полинеоплазий с поражением рака тела матки и толстой кишки преобладают эндокринные нарушения. После излечения рака эндометрия общий эндокринный фон организма существенно не меняется, следовательно, следующей мишенью может стать эпителий толстой кишки [30]. Исследования Я.В. Бохмана (1987) показали, что гормональнозависимый вариант рака тела матки является первой опухолью в 95 раз чаще, чем рак толстой кишки [5]. Это косвенно подтверждается наличием рецепторов эстрогенов в этих опухолях. Данные о наиболее высокой вероятности развития рака в тканях-мишенях, содержащих большое количество рецепторов к половым гормонам, подтверждаются результатами статистических исследований, проведенных В.М. Мерабишвили (1987). Опасность развития рака толстой кишки у пациентов, излеченных от рака тела матки, в 179 раз выше, чем в популяции женщин старше 40 лет.

В канцерогенезе полинеоплазий выделяют **синдром канкрофилии**, включающий гормонально-метаболические сдвиги и снижение активности иммунитета, который повышает вероятность опухолевой трансформации клеток под влиянием экзогенных факторов. В эксперименте показано, что промоторами злокачественной трансформации клеток могут выступать факторы роста, гормоны [62], химические соединения [31; 40; 70]. Некоторые авторы указывают на связь развития ПМЗН с наследственными или приобретенными иммунодефицитными состояниями. Так, по данным P.G. Rose и A.E. Fraire (1993), T.F. Schulz et al. (1996) ПМЗН отмечены у пациентов с ВИЧ-инфекцией [82; 84]. K. Ono et al. (1989), Immamura N. (1993) отмечают ПМЗН у больных острым Т-клеточным лейкозом, состояние которых характеризуется глубоким угнетением Т-клеточного звена иммунитета [68; 78]. P. Hall (1995) выдвинул гипотезу, что снижение активности иммунной системы под влиянием интенсивного ультрафиолетового облучения также провоцирует развитие новообразований кожи у больных НХЛ [66]. S. Watanabe (1990), и объясняет возникновение новых опухолей следствием терапии иммунодепрессантами [86]. Установлена более глубокая степень иммунодепрессии при ПМЗН по сравнению с одиночными опухолями соответствующих локализаций. Обнаружено также более выраженное угнетение количественных и функциональных показателей иммунной системы при синхронных опухолях по сравнению с метастатическими независимо от локализации опухоли [22].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у всех онкологических больных наблюдаются выраженные нарушения гомеостаза, вызванные раковым токсикозом [77].

По данным Р.И. Якубовской и соавт. (1996) при оценке состояния окислительно-антиокислительного равновесия у таких пациентов было выявлено, что у 87,0% из них окислительно-антиокислительный баланс значительно сдвинут в сторону окисления [39]. Хирургическое лечение и химиолучевая терапия у 90,0% больных приводят к еще большему усилению перекисного окисления липидов и снижению уровня эндогенных антиоксидантов, что оказывает влияние на функционирование всех систем организма. Основную роль в повреждении генетического аппарата клетки отводят свободнорадикальному окислению [72].

Таким образом, токсикоз и осложнения противоопухолевого лечения могут индуцировать переход иницированной клетки в трансформированное состояние, способствовать ускорению роста и метастазирования первичной опухоли и создавать условия для возникновения потенциальных очагов малигнизации. В.И. Чиссов

и А.Х. Трахтенберг (2000) считают, что возможно именно этот фактор является одним из основных, обуславливающих более высокую частоту развития вторых злокачественных новообразований у онкологических больных по сравнению с таковой в популяции [33].

Эколого-гигиеническая ситуация

При исследовании территориальной распространенности ПМЗН выявляется неоднородность структуры ареала заболевания и определенная закономерная устойчивость ее в некоторых городах и районах [24; 25]. К ним относятся города с высокоразвитой промышленностью, особенно нефтехимической и металлургической. Структура первых и вторых опухолей в крупном промышленном центре с развитой нефтехимией отличается в сторону учащения метастатических новообразований [32]. Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха, почв, водных бассейнов являются предприятия металлургической, коксохимической, нефтеперерабатывающей, химической, целлюлозно-бумажной промышленности, транспорт.

Поступление канцерогенных веществ в организм происходит ингаляционным путем, а также с пищей и водой [11; 27]. А.М. Ханов (2005) при изучении заболеваемости ПМЗН по данным канцер-регистра в республике Башкортостан среди городского и сельского населения установил, что ПМЗН встречаются чаще среди городских жителей. Показатель заболеваемости ПМО в городах Башкортостана составил 4,2 на 100 000 населения, а в сельской местности – 3,3‰, что автор объясняет, с одной стороны, экологическим прессингом, а с другой – недостаточной выявляемостью ПМЗН в сельской местности. Различной была и структура метастатических опухолей: в городской зоне преобладали новообразования мочевыделительной и женской репродуктивной систем, а на селе – опухоли кожи и губы. В более поздних работах этим же автором приводятся данные об увеличении в крупных промышленных центрах Башкортостана в 1,5 раза доли метастатических ПМЗН органов дыхания, в 3,5 раза – органов мочевого выделения [6; 32].

Нами был выполнен ряд исследований по изучению связи заболеваемости солитарными злокачественными опухолями щитовидной железы, кожи, легкого, толстой кишки, лимфом, печени, костей и почвенно-климатическими условиями, хозяйственной деятельности, качеством поверхностных и подземных вод, содержанием микроэлементов и радионуклидов в почве, воде и продукции растениеводства в Алтайском крае [16; 17; 27; 34–38].

Установлена взаимосвязь уровня заболеваемости: рак щитовидной железы – от фактора ионизирующего излучения, содержания ^{137}Cs в почве, рельефа местности, количества осадков, микроэлементного состава вод [16]; рак кожи – от ультрафиолетового облучения, климата, рельефа местности, минерализации вод, содержания фосфора в почве, фактора ионизирующего излучения; рак легкого – от загрязнения атмосферного воздуха, микроэлементного состава почвы и воды, загрязнения радионуклидами почвы, высокой природной радиоактивности; рак толстой кишки – от повышенного содержания в поверхностных водах минерального осадка, свинца и цинка; в подземных водах – свинца, железа; в почве – тяжелых металлов и радионуклидов, никеля, кадмия, свинца, хрома [38]; злокачественные лимфомы – от повышенного уровня минерального остатка в поверхностных водах; содержания кадмия, свинца, фтора, хрома и радионуклидов в почве [15];

рак печени – от проживания в зоне с развитыми тяжелой и химической промышленностью, сельским хозяйством (включая риск глистных инвазий); влажных степей, содержанием никеля и радионуклидов в почвах, природной радиоактивности, фактором ионизирующего излучения; опухоли костей – от проживания в зоне высокого техногенеза, засушливого климата, повышенного содержания минерального остатка и свинца в воде, природной радиоактивностью, загрязнением почвы радионуклидами, фактором ионизирующего излучения [35].

Вместе с тем убедительно доказано, что факторы, обуславливающие развитие первой опухоли, приводят к развитию второй и последующих в тех случаях, когда причины опухолевой трансформации клеток и иммунодепрессии не устранены [7; 8; 33; 73].

Эпидемиологических исследований по изучению канцерогенных факторов внешней среды на возникновение полинеоплазий немного [15; 27; 36; 38].

Длительность наблюдения

Многие авторы указывают на необходимость длительного наблюдения за пациентами, у которых противоопухолевое лечение оказалось эффективным.

По данным I. Nybæk (1989) у больных раком гортани вторые опухоли в течение первых 3 лет были выявлены у 5,5% пациентов, через 5 лет – у 10,0%, через 10 лет – почти у 13,0% [67].

А.Б. Байков (1982) считает, что 80,0% первично-множественных опухолей органов головы и шеи возникают метакронно и интервал между их возникновением колеблется от 6 мес. до 32 лет.

Литература

1. Абдурасулов Д.М. Первично-множественные опухоли/Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е./Ташкент, 1968. – 649 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии/Первично-множественные злокачественные опухоли. – СПб., 1989.
4. Бохман Я.В. Новые подходы к лечению гинекологического рака/Первично-множественные опухоли гениталий, молочной железы и толстой кишки // Бохман Я.В., Ливший МА. Винокуров В.Л. и др. – СПб.: Гиппократ, 1993.
5. Бохман Я.В. Патогенетические аспекты первично-множественных опухолей толстой кишки, тела матки и молочной железы / Первично-множественные злокачественные опухоли // Бохман Я.В., Рыбин Е.П. – Л., 1987.
6. Ганцев Ш.Х. Распространенность и риск возникновения первично-множественных опухолей по материалам популяционного канцер-регистра / Ганцев Ш.Х., Мерабишвили В.М., Куликов Е.И. и соавт. // Российский онкологический журнал, 1998. – № 5. – С. 4-7.
7. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983.
8. Дильман В.М. Общая онкология/Дильман В.М., Цырлина Е.В., Берштейн Л.М. и др./Л.: Медицина, 1989. – С. 119-42.
9. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Материалы 3 съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25-28 мая, 2004г. В 2 ч. Ч.1.-Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – С. 31-6.
10. Заридзе Д.Г. Эпидемиология, механизмы канцерогенеза и профилактика рака // Проблемы клинической медицины. – 2005. – №2. – С.10-6.
11. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – М.: 2000. – 736 с.
12. Имянитов Е.Н. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей / Имянитов Е.Н., Хансон К.П. //Российский онкологический журнал. – 1998. – № 5. – С.47-51.
13. Имянитов Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты/Имянитов Е.Н., Хансон К.П./СПб. – 2007. – С. 211.
14. Казубская Т.П. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований / Казубская Т.П., Сельчук В.Ю., Белев Н.Ф. и др. //Современные технологии в онкологии: материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том 2. –М.,2005. – С. 327-8.
15. Лазарев А.Ф. Злокачественные лимфомы в Алтайском крае/А.Ф.Лазарев, Я.Н.Шойхет, Е.И. Россоха/– Барнаул, 2005. – С.75–9.
16. Лазарев А.Ф. Рак щитовидной железы в Алтайском крае./А.Ф.Лазарев, Я.Н.Шойхет и др./Барнаул, 2003. – 206 с.
17. Лазарев А.Ф. Экологическая эпидемиология онкологических заболеваний./А.Ф.Лазарев// Материалы Российской науч.-практ. конф. онкологов с междуна. участием 4-5 июля 2006 г. – Барнаул, 2006. – С. 293–4.
18. Лазарева Д.Г. Первично-множественные опухоли с поражением органов женской репродуктивной систем и их взаимосвязь с экзо- и эндогенными факторами : Автореферат дисс. канд. мед. наук . – Барнаул, 2003. – 23 с.
19. Мерабишвили В.М. Особенности формирования базы данных больных с первично-множественными опухолями /Мерабишвили В.М., Попова С.П., Андреева Л.П. и др. // Актуальные вопросы организации и развития раковых регистров (Материалы международного симпозиума). – СПб., 1998. – С. 90–3.

Вирусы

В литературе имеются сообщения о возможной роли папилломавирусной инфекции в развитии синхронных первично-множественных злокачественных новообразований женских половых органов и органов орофарингеальной зоны [57; 58].

Заключение

В настоящее время накоплен значительный научно-исследовательский материал по изучению факторов, способствующих возникновению первично-множественных злокачественных новообразований. В качестве причин возникновения полинеоплазий могут выступать самые разнообразные факторы: генетические, экологические, ятрогенные, вирусные, внутрисредовые и множество других. Чаще всего возникновение первично-множественных опухолей обусловлено влиянием нескольких факторов. Помимо этого играет роль увеличение средней продолжительности жизни онкологических больных вследствие совершенствования методов специального лечения и улучшение выявляемости при мониторинге данных пациентов. Следовательно, должна быть разработана и внедрена комплексная программа динамического наблюдения и реабилитации онкологических больных после лечения первой опухоли. Данная программа должна включать как реабилитационный компонент, направленный на повышение противоопухолевой устойчивости и устранение причин злокачественных новообразований, так и дополнительные методы исследования, направленные на профилактику и раннее выявление последующих опухолей с учетом органов и систем, в которых их развитие наиболее вероятно.

20. Мерабишвили В.М. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями / Мерабишвили В.М., Попова С.П., Чепик О.Ф. и др. // Вопросы онкологии. Том 46. – № 1. – 2000. – С.40–3.
21. Мерабишвили В.М. Первично-множественные опухоли (методика формирования БД регистра)/ Мерабишвили В.М., Попова С.П., Чепик О.Ф. и др. // Новые информационные технологии в онкологической статистике. Под ред. В.М. Мерабишвили. – СПб., 2001. – С.142–7.
22. Непомнящая Е.М. Морфо-патогенетические и клинические аспекты первично-множественных злокачественных опухолей / Непомнящая Е.М., Орловская Л.А., Неродо Г.А. и др. // Современные технологии в онкологии: материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том 2. – М., 2005. – С.56–7.
23. Островская А.В. Вторые опухоли: частота развития, особенности биологии, прогноз / Островская А.В., Тюкалова Н.Р., Новичкова Г.А. и др. // Современная онкология. Том 4. – М., 2002. – № 2. – С.48–50.
24. Ременник Л.В. Состояние внешней среды в России / Л.В.Ременник, А.В.Тарасова / Злокачественные новообразования в России в 1980–1995 годах. Состояние внешней среды в России / Под редакц. РАМН В.И. Чиссова, проф. В.В. Старинского, к.м.н. Л.В. Ременник / Москва. – 1998. – С. 20–31.
25. Ременник Л.В. Эпидемиология злокачественных новообразований // Л.В.Ременник, В.В.Старинский / Под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой / М., 2000. – С. 30–5.
26. Романчишен А.Ф. Патология щитовидной железы и опухоли других локализаций: возможные факторы этиопатогенеза /Романчишен А.Ф., Колосюк В.А.//Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. Под ред. чл.-кор. РАМН К.П. Хансона, акад. РАМН В.И. Чиссова. – СПб., 2002. – С. 396–8.
27. Россоха Е.И. Особенности распространения злокачественных лимфом в Алтайском крае с учетом внешних факторов и риска полинеоплазий: Дисс... канд. мед. наук. Барнаул, 2004. – 193 с.
28. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Дисс. ...д-ра мед. наук. – 1994.
29. Сельчук В.Ю. Проблема первичной множественности злокачественных новообразований в историческом аспекте / Сельчук В.Ю., Долгов И.Ю., Попова Т.Н. //Российский онкологический журнал. – 1998. - № 5. – С. 51–4.
30. Симонов Н.Н. Гормонозависимые первично-множественные опухоли / Симонов Н.Н., Максимов С.Я., Мельников О.Р. // Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. Под ред. чл.-корр. РАМН К.П. Хансона, академика РАМН В.И. Чиссова. – СПб., 2002. – С. 470–3.
31. Турусов В.С. Прогрессия опухолей: этиопатогенетические, морфологические и молекулярно-патологические аспекты // Арх. пат. – 1992. – Т.54, № 7. – С. 5–14.
32. Ханов А.М. К вопросу частоты, распространенности и некоторых причин первично-множественных новообразований / Ханов А.М., Ганцев К.Ш. //Современные технологии в онкологии: материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Том 2. – М., 2005. – С. 95–6.
33. Чиссов В.И. Первично-множественные злокачественные опухоли / Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. // М.: Медицина, 2000. – 336 с.
34. Шойхет Я.Н. Злокачественные новообразования кожи в Алтайском крае./ Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев, В.П. Нечунаев и др.// Барнаул, 2006. – 163 с.
35. Шойхет Я.Н. Злокачественные опухоли костей в Алтайском крае./ Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев, П.А. Шпиготская и др.// Барнаул, 2004. – 184 с.
36. Шойхет Я.Н. Рак легкого в Алтайском крае./ Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев, А.Г.Агеев // Барнаул, 2006. – 155 с.
37. Шойхет Я.Н. Рак печени в Алтайском крае./Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев и др.//Барнаул, 2004. – 211 с.
38. Шойхет Я.Н. Рак толстой кишки в Алтайском крае./ Я.Н.Шойхет, А.Ф.Лазарев, К.Г.Мамонтов // Барнаул, 2006. – 212 с.
39. Якубовская Р.И. Патогенетические основы первичной множественности злокачественных опухолей / Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Борисов В.И. и др. // Первично-множественные злокачественные опухоли. Под ред. В.И.Чиссова, А.Х. Трахтенберга. – М., 2000. – С. 40.
40. Aaronson S.A. Growth factor and cancer// Sci. Mag. – 1990. – Vol. 254. - № 5035. – P. 1146–58
41. Aragona M. Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis/ Aragona M., Maisano R., Panetta S. et al. // Int. J. Oncol. – 2000. – Vol. 17 – P. 981–9.
42. Ares S.L. Multiple primary cancer in adults (MPCA)/S. L. Ares, S. Polo, L. Ezcurdia et al. // 42 th Annual Meeting of American Society Oncology. – Atlanta, Georgia. – June 2-6, 2006. – 2006 Annual Meeting Proceedings Part 1 (a supplement to the Journal of Clinical Oncology. – [16027]
43. Artandi S.E. Telomere dysfunction promotes non-replicative translocations and epithelial cancers in mice/ Artandi S.E., Chang S., Lee L. et al. // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 641 – 5.
44. Anastassiades O. Multicentricity in breast cancer. A study of 366 cases / Anastassiades O., Iakovou E., Stravridou N. et al. // Am. J. Clin. Path. – 1993. – Vol. 99, № 3. – P. 238–43.
45. Anisimov V.N. Age as a risk factor in multistage carcinogenesis // In «Comprehensive Geriatric Oncology», Harwood Academic Publishers. – 1998. – P. 157–78.
46. Anisimov V.N. Life span extension and cancer risk: myths and reality / Exp. Gerontol. – 2001. Vol. 36. – P. 1101–36.
47. Anisimov V.N. Mutant and genetically modified mice as models for studying the relationship between aging and carcinogenesis // Mech. Ageing Dev. – 2001. – Vol. 122. – P. 121–1255.
48. Blatt J. Sekond malignancies in very-long term survivors of childhood cancer. / Blatt J., Olshon A., Gula M.J. et al. //Amer. J. Med. – 1992. – Vol. 93, N1. – P. 57–60.
49. Bodmer D. Understanding familial and non-familial renal cell cancer./ Bodmer D., van den Hurk W., van Groningen J.J. et al. Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 2489–8.
50. Boice J.D. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark/ Boice J.D. et al. //National cancer inst. Lionogr. – 1985. – Vol. 68. – P. 161.
51. Cury M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients//M. Cury, N.M.Forones//Arq. Gastroenterol./2000. – Vol. 37. – P. 211–5.
52. Chen Y. Incidence of second primary breast cancer among women with a first primary in Manitoba, Canada / Chen Y., Semenciw R., Kliewer E., Shi Y. // Breast Cancer Res. Treat. – 2001. – Vol. 67(1). – P. 35–40.

53. Cruz-Correa M. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis : a prospective cohort study / Cruz-Correa M., Hyland L.M., Romans K.E. et al. // Gastroenterology . – 2002. – Vol. 122. – P. 362–7.
54. Eccles D. Guidelines for a genetic risk based approach to advising women with a family history of breast cancer./ Eccles D., Evans D., Mackay J. et al. // J. Med. Gen. – 2000. – Vol. 37, № 3. – P. 20–209.
55. Fay Michael P. Age-conditional probabilities of developing cancer / Fay Michael P., Ruth Pfeiffer, A. Cronin Kathleen et al. // Cstatist. Med. – 2003. – Vol. 22(11). – P. 1837 – 1848.
56. Ferbeyre G. Ageing : the price of tumor suppression ?/ Ferbeyre G., Lowe S.W.//Nature. – 2002. – Vol. 415. – P. 26–7.
57. Fisher G. Cumulative risk of second primary cancers in women with index primary cancers of uterine cervix and incidence of lower anogenital tract cancers, Michigan, 1985 – 1992/ Fisher G., Harlow S.D., Schottenfeld D.// Gynecol.Oncol. – 1997. – Vol. 64. – P. 213–23.
58. Fu Y.S. Human papillomavirus identified by nucleic acid hybridization in concomitant nasal and genital papillomas/ Fu Y.S. et al. //Laringoscope. – 1992. - Vol. 102, № 9. – P. 10149.
59. Fugii H. Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma:combined analyses of loss of heterozygosity, PTEN mutation, and microsatellite instability/ Fugii H., Matsumoto T., Yoshida M. et al. // Hum. Pathol. – 2002. – Apr. Vol. 33 (4). – P.421–8.
60. Gitsch G. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger / Gitsch G., Hanzal E., Jensen D. et al. //Obstet. Gynec. – 1995. – Vol.85, N4. – P. 504–8.
61. Gueniot C.H. Maladie de Hodgkin second cancer et deuxieme sexe//J. Int. Med. – 1993. – N 282. – P. 16–7.
62. Gupta K. Insulin: a novel factor in carcinogenesis/ Gupta K., Krishnaswamy G., Karnad A. et al. // Am. J. Med. Sci. – 2002. – Vol. 323. – P. 140–5.
63. Greenwald P. Cancer chemoprevention // BMJ. – 2002. – Vol. – 324. – P. 714–8.
64. Haggman M. Characterization of localized prostatic cancer distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens / Haggman M., Norberg M. et al.// Scand. J. Urol. Nephrol.. – 1993. – Vol. 27, № 1. – P. 713.
65. Hanson K.P. Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas./ Hanson K.P., Theillet C. // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 100. – P. 557–64.
66. Hall P. NonHodgkin,s lymphoma and skin malignancies-shared etiology? / Hall P., Rosendahl I., Mattsson A. et al. // Int. J.Cancer. 1995. – Vol. 62, № 5. – P. 519–22.
67. Hubasek I. Nadorove multiplicity u nemocriych s rakovinou hrtanu// Hubasek I.// Csl. Otolaryng. – 1989. – Vol. 38, № 5. – P. 273.
68. Imamura N. Association between ATL and non-hematopoietica neoplasms / Imamura N., Inada T., Tagaya Y. et al. // Hematol. Oncol. – 1993. – Vol.11, № 3. – P. 127–7.
69. Imyanitov E.N. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer./ Imyanitov E.N., Hanson K.P. // Cancer Lett. – 2003. – Vol. 191. – P. 1–7.
70. Iussila T. Oncogenes and growth factors as indicators of carcinogen exposure/ Iussila T., Makinen M., Sten back F. // Exp. Toxicol. Pathol.. – 1996. – V. 48, № 2 – 3. – P. 145–53.
71. Kelly M.D. Carcinoma of the thyroid gland and Gardner,s syndrome// Kelly M.D., Hugh T.B., Fields A.S. et al.// Aust. N. Z. J. Surg. – 1993. – Vol. 63, № 6. – P. 505–9.
72. Loft S. Cancer risk and oxidative DNA damage in man/ Loft S., Poulsen H.E. // J. Mol. Med. – 1996. –Vol. 74. – P. 297–312.
73. Luzatto L. The mechanisms of neoplastic transformation // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P.S. 114–7.
74. Napalkov N. Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. In: Health/B. P. Mansourian. ed. / Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS), UNESCO. Oxford, UK. Eolss Publishers, 2002.
75. Neglia J. Sekond neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in children/ Neglia J., Meadows A.T., Robinson L.I., et al. // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, N 19. – P. 1330–6.
76. Newell G. Multiple primary neoplasms in blacks compared to whites. IV. Further cancer in patients with cancer of the digestive organs/ Newell G., Krementz E., Roberts J.// J. Natl. Cancer Inst. – 1975. – Vol. 54. – P. 331–4.
77. Oberley T.D. Antioxidant enzyme levels in cancer/ Oberley T.D., Oberley L.W.//Histol. Histopathol. – 1997. – Vol. 12. – P. 525–35.
78. Ono K. Cancer superimposed on adult T-cell leukemia/ Ono K., Shomamoto Y., Suga K. et al.// Cancer. – 1989. – Vol. 64, № 3. – P. 635–40.
79. O’Riordan D.S. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type/ O’Riordan D.S., O’Brien T., van Heerden J.A. et al. //Wld. J. Surg. – 1994. – Vol. 18, № 4. – P. 488–94.
80. Parkin D.M. Cancer burden in the year 2000. The global picture./ Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S.// European Journal of Cancer, 2001. – 37. Suppl. S4–66.
81. Powell S.M. Direct analysis for familial adenomatous polyposis mutations. Mol. Biotechnol. – 2002. –Vol. 20. – P. 197–207.
82. Rose P.G. Multiple primary gynecologic neoplasms in young HIV-positive patient / Rose P.G., Fraire A.E. // J. Surg. Oncol. – 1993. – V. 1. 53, № 4. – P. 269–72.
83. Schoenberg B. Multiple primary malignant neoplasms. – Berlin: Springer-Verlag, 1977.
84. Schulz T.F. HIV infection and neoplasia/ Schulz T.F., Boshoff C.H., Weiss R.A. // Lancet. – 1996. – Vol. 348, № 9027. – P. 587–91.
85. Tucker M. Bone sarcoma linked to radiotherapy and chemotherapy in children/ Tucker M., D’Angio G., Boice G. et al. // New J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 588–93.
86. Watanabe S. Epidemiology of primary multiple neoplasms / Watanabe S.// Jap. J. Cancer Anti Chemother. – 1990. – Vol. 17, № 5. – P. 967–73.

Поступила 26.11.2008.