

*В.Ю. Скоронад, Б.А. Бердов, Г.О. Рухадзе*

## ПОЛИНЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, г. Обнинск

Проанализированы закономерности развития полинеоплазий у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. Вторые опухоли были выявлены у 99 из 1255 больных (7,9%), а у больных ранним раком желудка первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) наблюдались почти в два раза чаще (15,4%). За 37-летний период наблюдения число больных раком желудка, имевших полинеоплазии, статистически достоверно увеличилось с 4,9% до 9,4% ( $p=0,033$ ). Среди вторых опухолей преобладали новообразования толстой кишки, мочеполевой системы, головы и шеи, а также лимфопролиферативные заболевания. Распределение вторых опухолей существенно различалось в зависимости от времени их развития. Среди опухолей, предшествовавших установлению диагноза «рак желудка», преобладали лимфопролиферативные заболевания и рак молочной железы; среди синхронных—рак толстой кишки и мочевого пузыря; среди выявленных после лечения рака желудка—рак толстой кишки, поджелудочной железы и кожи. Радикальное лечение по поводу второй опухоли было проведено в 77,6% случаях, паллиативное—в 12,6%. При лечении вторых опухолей наиболее часто использовали хирургический метод—у 40 (39%) больных, лучевую терапию ± химиотерапию—у 27 (26%), комбинированный метод (хирургический + лучевая терапия/химиотерапия)—у 22 (21%). Вторые опухоли (как синхронные, так и метасинхронные) явились основной причиной смерти больных. Таким образом, возникновение второй опухоли у больных раком желудка является постоянно возрастающим по частоте событием, причем возможности раннего выявления и радикального лечения синхронных и, особенно, метасинхронных новообразований определяет прогноз у этой группы больных. При первичном обследовании больных и последующем наблюдении, особенно в отдаленные сроки после лечения, диагностический алгоритм должен быть направлен как на выявление рецидивов, так и полинеоплазий. Первичная множественность опухолей не является противопоказанием как к ра-

дикальному, в том числе комбинированному, так и паллиативному лечению каждого из новообразований.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, рак желудка, хирургическое лечение, комбинированное лечение, отдаленные результаты.

Первым автором, описавшим первичную множественность злокачественных опухолей, был Т.Бильрот в 1889 г. Наличие двух и более опухолей у одного больного вначале рассматривалось как казуистика, однако, в дальнейшем переросло в одну из наиболее серьезных проблем современной онкологии. Количество больных, у которых в течение жизни развиваются две и более злокачественные опухоли, имеет постоянную тенденцию к росту. Это связано с совершенствованием методов диагностики и лечения, применением все более агрессивных схем лучевой, химио- и таргетной терапии, увеличением продолжительности жизни больных. Немаловажное значение может иметь и изменение условий окружающей среды. В то же время, прогресс в хирургических технологиях, анестезиологическом пособии и терапии сопровождения, развитие комбинированных подходов к лечению злокачественных новообразований расширили возможности как радикального, так и паллиативного лечения данной категории больных [4, 14, 19, 21].

Многими авторами было показано, что больные раком желудка имеют повышенный риск развития вторых опухолей [19, 25]. В то же время, подробный анализ данной проблемы содержится в очень незначительном числе работ и практически отсутствует в отечественных публикациях.

Целью исследования явился анализ 37-летнего опыта МРНЦ по диагностике и лечению больных первично-множественными злокачественными опухолями у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных диагностики, лечения и наблюдения за 1255 больными раком же-

лудка, которые были оперированы в МРНЦ в период 1972–2009 гг.

При анализе больных с ПМЗО использовали классические критерии, сформулированные еще в 1932 году S. Wargent, O. Gates [23]: (1) злокачественный характер каждой опухоли должен быть подтвержден морфологически, (2) опухоли должны быть расположены раздельно, (3) возможность того, что вторая опухоль является метастазом первой, должна быть исключена. Синхронными считали опухоли, выявленные в течение 6 мес. до или после диагностики рака желудка. Все остальные вторые опухоли относили к метастазам, которые, в свою очередь, подразделяли на предшествовавшие установлению диагноза «рак желудка» и на выявленные после его лечения. Распространенность и морфологическое строение злокачественных опухолей оценивали в соответствии с 7-й редакцией классификации TNM [6].

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, между средними значениями — с помощью двустороннего непарного критерия Р и теста Mann-Whitney. Анализ общей выживаемости больных производили по методу Kaplan-Meier. Для сравнения кривых выживаемости применяли логарифмический ранговый критерий. Различия считали достоверными, если величина Р была меньше 0,05.

## Результаты и обсуждение

Из 1255 больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, ПМЗО были выявлены в 99 (7,9%) случаях, в том числе синхронные — в 37 (3%). У 95 больных были диагностированы опухоли двух локализаций, у 4 больных — трех локализаций (Табл. 1). Общее количество вторых опухолей составило 103.

Проанализирована частота ПМЗО в зависимости от периода времени, когда осуществлялось лечение больных. Оказалось, что в 1972–80 гг. они были выявлены у 4,9% больных, в 1981–90 гг. — у 7,4%, в 1991–2000 гг. — у 9,1%, в 2001–2009 гг. — у 9,4% больных; различие между последним и первым периодом статистически достоверно,  $p=0,033$ . Таким образом, за 37-летний период наблюдения число больных раком желудка, имевших вторые опухоли увеличилось почти в два раза и в настоящее время приближается к 10%. Полученные нами данные о динамике выявления полинеоплазий коррелируют с популяционными исследованиями. Так, в России доля ПМЗО среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2010 г. составила 2,8% (в 2000 г. — 1,9%) [3]. По данным Национального опухолевого регистра Испании, ПМЗО развиваются у 3–10% больных [19].

В табл. 2 суммированы данные литературы о частоте полинеоплазий у больных раком желудка. Как следует из представленных в ней данных, диапазон колебания этого показателя весьма широк и составляет 1,7–10,2%, причем, по

данным большинства авторов преобладают метастазные новообразования [4, 7, 8, 9, 10, 14, 21, 24], что было отмечено и в нашем исследовании. В связи с этим, диагностический алгоритм у больных раком желудка должен быть направлен не только на оценку распространенности опухоли, но и на выявление синхронных и метастазных опухолей с учетом закономерностей их развития.

Группы больных с наличием вторых опухолей и без них не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, морфологическому строению и локализации опухоли в желудке, частоте метастазирования в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы. В то же время, среди больных с ПМЗО было статистически достоверно больше ранних форм рака желудка: pT1 ( $p=0,002$ ) и I стадии ( $p=0,0056$ ). Последнее мы связываем как с комплексным обследованием больных в Центре, направленном, в том числе и на выявление полинеоплазий, так и с высокой продолжительностью жизни у больных ранними стадиями рака желудка и их всестороннем обследовании при динамическом контроле. Среди больных ранним раком желудка (pT1) частота развития вторых опухолей по нашим данным, составила 15,4% (32 из 207 больных). Y. Ikeda и соавт. [10], M. Ikeguchi и соавт. [11] также отметили более частое развитие ПМЗО, преимущественно метастазных, у больных ранним раком желудка. Авторы объясняют этот факт значительным увеличением пропорции больных ранним раком желудка в Японии и благоприятным прогнозом у этой категории больных.

Как следует из представленных в табл. 3 данных, опухоли, предшествовавшие установлению диагноза рака желудка, имели место у 29 больных. Интервал времени от их выявления варьировал от 1 до 31 года, медиана составила 10 лет. Синхронные опухоли имели место у 36 больных. Метастазные ПМЗО, выявленные после лечения рака желудка, были диагностированы у 36 больных; интервал времени до их развития варьировал от 1 до 31 года, медиана составила 6,5 лет.

Среди вторых опухолей преобладали новообразования толстой кишки 17 больных, мочеполовой системы (рак мочевого пузыря, почки и предстательной железы) 17, головы и шеи — 9, лимфопролиферативные заболевания — 9 (табл. 3). Имеющиеся в литературе сведения о локализации вторых опухолей у больных раком желудка неоднозначны, однако, прослеживаются определенные тенденции. По данным В.И. Чиссова и соавт. [4], среди вторых опухолей у больных раком желудка преобладали новообразования молочной железы (24%),

толстой кишки (18%), ЛОР-органов (15%), легкого (11%) и женских половых органов (10%). По данным Y. Ikeda и соавт. [10]—рак толстой кишки (33%), легкого (28%), печени (8%), пищевода (7%) и молочной железы (6%). K. Takekuni и соавт. [14] наиболее часто наблюдали вторые опухоли в органах желудочно-кишечного тракта (57%) и дыхания (21%), а M. Ikeguchi и соавт. [11]—опухоль печени и толстой кишки. Таким образом, у больных раком желудка преобладающей локализацией вторых опухолей являются толстая кишка, легкие, органы мочевого выделения, половые органы и молочная железа (у женщин), ЛОР-органы.

Ряд авторов изучили частоту развития рака желудка, как второй опухоли, у больных различными новообразованиями. W.S. Lee и соавт. [16] показали, что у больных, оперированных по поводу колоректального рака, частота развития вторых опухолей составила 5,3%, причем, в их структуре преобладал рак желудка (54,3%). По данным S. Noura и соавт. [20], среди опухолей внекишечной локализации после радикального хирургического лечения рака толстой кишки наиболее часто имели место рак легкого (в 3,2 раза чаще, чем в общей популяции) и рак желудка (в 2,7 раза чаще). K. Kurishima и соавт. [15] показали высокую частоту развития у больных раком легкого синхронного и метастатического рака желудка и установили достоверную связь частоты развития полинеоплазий с курением ( $p=0,015$ ).

Распределение вторых опухолей заметно различалось в зависимости от времени их развития по отношению к раку желудка. Так, среди опухолей, предшествовавших установлению этого диагноза, преобладали лимфопролиферативные заболевания и рак молочной железы (6 и 5 больных, соответственно); среди синхронных—рак толстой кишки и рак мочевого пузыря (по 7 больных); среди выявленных после лечения рака желудка—рак толстой кишки (7), поджелудочной железы (5) и кожи (4). Существенные различия во времени развития вторых опухолей отметили Y. Ikeda и соавт. [10]. По их данным, 65% колоректальных раков были диагностированы синхронно с раком желудка, а 80% рака легкого—метастатическим. Весьма интересно и сопоставление данных относительно спектра локализаций вторых опухолей в зависимости от времени их возникновения. В нашем исследовании синхронно выявлялись опухоли 9 локализаций, а метастатическим—14 (12—до и 11 после лечения рака желудка) (табл. 2). По данным Y. Ikeda и соавт. [10] синхронно с раком желудка были диагностированы опухоли 11 локализаций, а метастатическим—только 8.

Следует отметить, что реальное число полинеоплазий существенно выше наблюдаемо-

го и приводимого в литературе. Этот факт подтверждают немногочисленные исследования, направленные на активное выявление вторых опухолей. Так, J. Lim и соавт. [17] выполнили компьютерную колонографию у 700 больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. При выявлении полипов размером более 6 мм (14,9% больных) выполняли колоноскопию. Рак толстой кишки был морфологически подтвержден у 11 (1,6%) больных, что в три раза больше, чем по данным Y. Ikeda и соавт. [10]—(0,5%) и нашим наблюдениям (0,56%).

Преобладание среди предшествовавших раку желудка опухолей тех новообразований, в лечении которых активно применяются лучевая и химиотерапия, закономерно ставит вопрос об их роли в возникновении рака желудка, Van den Belt-Dusebout и соавт. [22] наблюдали более 5000 больных после лечения тестикулярного рака и лимфомы Ходжкина и изучили частоту развития рака желудка, а также ее связь с лечебными и другими факторами. Оказалось, что риск развития рака желудка в этой группе больных был в 3,4 раза выше, чем в общей популяции. Более того, показатель относительного риска оказался дозозависимым, достигая 9,9 (95% доверительный интервал: 3,2-31,2) при увеличении дозы облучения на желудок более 20 Гр. Влияние химиотерапии было менее отчетливым: увеличение частоты развития рака желудка по сравнению с общей популяцией составило 1,8, достигнув, однако, 5,4 при применении высоких доз прокарбазина. С.В. Шахтарина и соавт. [5] изучили частоту развития вторых опухолей после проведения лучевой и химиолучевой терапии (проводилось облучение областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 36-40 Гр; полихимиотерапия—по схеме СОРР) у 1789 больных лимфомой Ходжкина. При медиане наблюдения 18 лет метастатические ПМЗО были диагностированы у 80 (4,5%) больных, а относительный риск их развития составил 2,29. Рак желудка (12 случаев, медиана 9 лет) оказался второй по частоте метастатической опухолью после рака молочной железы. По данным ЦНИРРИ, из 942 первичных больных лимфомой Ходжкина I-IV стадии, леченных в период с 1973-1993 гг., развитие вторых опухолей выявлено в 19 случаях (2,0%); среди них преобладал рак желудка (5) [1]. Полученные данные, по мнению авторов, являются основанием для корректировки программ лечения больных с высокой продолжительностью предстоящей жизни.

С другой стороны, изучалось и возможное влияние комбинированного лечения рака желудка на возникновение метастатических опухолей. По данным K. Takekuni и соавт. [21], Y. Kinoshita и соавт. [14] относительный риск раз-

Таблица 1.

**Первично-множественные злокачественные опухоли трех локализаций у больных раком желудка**

Пол, возраст*	Метахронные ПМЗО—до лечения рака желудка (интервал, годы)	Рак желудка (стадия)	Синхронные ПМЗО	Метахронные ПМЗО—после лечения рака желудка (интервал, годы)
Ж., 70 лет		T2N0M0G3	Рак кожи	Рак ободочной кишки (8)
Ж., 68 лет	Рак правой молочной железы (31) Рак левой молочной железы (20)	T4aN0M0G3		
М., 71 год		T1aN0M0G2	Меланома кожи	Рак ободочной кишки (4)
М., 39 лет		T1bN0M0G2	Рак мочевого пузыря	Рак почки (18)

\* возраст указан на момент операции по поводу рака желудка.

Таблица 2.

**Частота первично-множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка**

Автор, год публикации	Общее число больных	Число больных с ПМЗО		Соотношение синхронных и метахронных ПМЗО	
		Абс.	%	Синхронные,%	Метахронные,%
Takekuni K. [3], 1999, Япония	1925	127	6,6	НД	НД
Kinoshta Y. [4], 2000, Япония	1631	166	10,2	НД	НД
Чиссов В.И. [5], 2000, Россия	5095	111	2,2	40	63
Dinis-Ribeiro M. [7], 2002, Португалия	2668	78	3,4	27	73
Ikeda Y. [6], 2003, Япония	2250	95	4,2	50	50
Wu C.W. [8], 2006, Тайвань	2109	99	4,7	34	66
Eom B.W. [9], 2008, Корея	4593	156	3,4	НД	НД
Dong R. [10], 2010, Китай	4426	74	1,7	14	86
Настоящее исследование	1255 (207)*	99 (32)	7,9 (15,4)	36 (43)	64 5 (7)

НД—нет данных.

\* (ПМЗО у больных ранним раком желудка)

вития полинеоплазий составил 1,02-1,14 при хирургическом лечении и 1,05-1,13 при использовании адъювантной химиотерапии. I. Honda и соавт. [12] также не выявили влияния адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом на развитие полинеоплазий у больных ранним раком желудка. Наиболее значимым в развитии второй опухоли оказался наследственный фактор—наличие рака у ближайших кровных родственников. Анализ нашего опыта комбинированного лечения с предоперационной лучевой терапией (СОД 20-27 Гр, более 600 больных) или интраоперационной лучевой терапией (20 Гр, более 70 больных) также показал отсутствие роста частоты метахронных опухолей по сравнению с хирургическим лечением (p=0,45) [2].

Безусловно, исключительно важен и генетический фактор развития ПМЗО. Доказана роль мутаций в генах MGN1, MSH2, MSH6, PMS1 и PMS2, характерных для синдрома наследственного неполипозного колоректального рака (синдром Линча), у носителей которого чрезвычайно высок риск возникновения опухолей ободочной кишки, матки, мочевой системы, желудка. В последние годы описан наследственный диффузный рак желудка, в развитии которого

играет роль мутация гена CDH1. Частота развития рака желудка у носителей этой мутации достигает, по данным различных авторов, 40-67% у мужчин и 63-83% у женщин. К сожалению скрининг рака желудка при носительстве данного синдрома неэффективен; тем не менее, в ряде случаев рассматривается профилактическая гастрэктомия у лиц с семейным носительством мутации в гене CDH1 [13].

Как следует из представленных в табл. 4 данных, радикальное лечение по поводу второй опухоли было проведено в 80 (77,6%) случаях, паллиативное—в 13 (12,6%). У 10 (9,7%) больных специфическое противоопухолевое лечение не проводилось в связи с крайней запущенностью опухолевого процесса либо отказом больных от лечения. Если в отношении опухолей, предшествовавших установлению диагноза «рак желудка», радикальное лечение было проведено у 100% больных, то при наличии синхронных и метахронных новообразований этот показатель составил 78% и 60%, соответственно. Безусловно, возможность радикального лечения метахронных опухолей и его эффективность тем выше, чем на более ранних стадиях они выявляются. При лечении вторых опухолей наиболее

Таблица 3.

**Локализация и сроки развития синхронных и метасинхронных опухолей у больных раком желудка**

Локализация опухоли	Предшествовали раку желудка (интервал, годы)	Синхронные	Выявленные после лечения рака желудка (интервал, годы)	Всего	
				Абс.	%
Толстая кишка	3(6; 6; 11)	7	7(3; 4; 5; 8; 8; 11; 12)	17	16,5
Мочевой пузырь	1(1)	7	1(20)	9	8,7
Лимфопролиферативные заболевания	6(6; 10; 13; 15; 17; 20)	2	1 (3)	9	8,7
Молочная железа	5 (2; 2; 3; 20; 31)	1	1(4)	7	6,8
Легкое	1(19)	3	3(2; 6; 10)	7	6,8
Кожа (рак, меланома)	1(12)	2	4(4; 13; 21; 22)	7	6,8
Шейка матки	4(4; 13; 18; 20)	1	1(2)	6	5,8
Поджелудочная железа	0	0	5 (1; 3; 4; 6; 10)	5	4,9
Гортань	2(3; 8)	3	0	5	4,9
Яичники	1(10)	0	3(2; 6; 19)	4	3,9
Предстательная железа	1(1)	2	1 (7)	4	3,9
Почка	1(27)	3	0	4	3,9
Культи желудка	0	0	3(9; 14; 22)	3	2,9
Нижняя губа	1(5)	1	1(14)	3	2,9
Пищевод	0	0	3(6; 18,31)	3	2,9
Головной мозг	0	0	2(9; 11)	2	1,9
Карциноид органов ЖКТ	0	2	0	2	1,9
Неорганный забрюшинный опухоль	2(3; 13)	0	0	2	1,9
Щитовидная железа	0	0	1(2)	1	1,0
Верхняя челюсть	0	1	0	1	1,0
Большой дуоденальный сосочек	0	1	0	1	1,0
Желчный пузырь	0	1	0	1	1,0
Всего	29	37	37	103	100

лее часто применяли хирургический метод—у 40 (39%) больных, лучевую терапию ± химиотерапию у—27 (26%), комбинированный метод (хирургический + лучевая терапия/химиотерапия)—у 22 (21%), химиотерапию—у 4 (4%) больных. В целом эти показатели соответствуют данным литературы [4,7,8,10,24]. Подходы к лечению больных с ПМЗ0 существенно различались в зависимости от морфологической структуры, стадии и срока выявления вторых опухолей. Так, комбинированный метод преобладал при лечении опухолей, выявленных до установления диагноза рака желудка (41%). В случае же развития синхронных и позднее диагностированных опухолей, на первый план выходили хирургическое (49 и 43%) и химиолучевое (30 и 16%) лечение.

Наличие полинеоплазий не привнесло изменений в показатели летальности и осложнений после операций по поводу рака желудка. Одномоментные операции при синхронных опухолях абдоминальной локализации были выполнены 7 больным; вторая опухоль локализовалась в ободочной кишке (3 больных), почке (2), желчном пузыре (1), большом дуоденальном сосочке (1).

Летальных исходов в этой группе больных не было.

В отдаленные сроки прослежено 90 больных, выбыли из-под наблюдения 9 больных. В табл. 5 представлены причины смерти и продолжительность жизни больных, которая рассчитывалась от даты диагностики второй опухоли. Продолжают наблюдаться без признаков рецидива либо умерли от неопухоловой патологии 42 (47%) больных. От прогрессирования рака желудка умерли 14 (16%) больных. Прогрессирование второй опухоли имело место в 29 (32%) случаях и явилось причиной смерти 26 больных; трое больных продолжают наблюдаться и получают паллиативную терапию. Следует отметить, что наличие второй опухоли и время ее развития оказали определяющее влияние на структуру летальности больных раком желудка. Так, в тех случаях, когда вторая опухоль была диагностирована и пролечена до выявления рака желудка, она ни в одном случае не стала причиной смерти. Основными причинами смерти больных практически в равном соотношении и с одинаковой медианой выживаемости (11-11,5 лет) были сопутствующая неопухоловая патология (прежде

Таблица 4.

**Радикальность и методы лечения вторых опухолей у больных раком желудка**

Радикальность и методы лечения	Предшествовали раку желудка (29)	Синхронные (37)	Выявленные после лечения рака желудка (37)
<b>Радикальность</b>			
Радикальное	29	29	22
Паллиативное	-	6	7
Симптоматическое	-	2	8
<b>Метод лечения</b>			
Хирургический	6	18	16
Комбинированный (хирургия ± лучевая, химиотерапия)	12	5	5
Лучевая терапия ± химиотерапия	10	11	6
Химиотерапия	1	1	2

Таблица 5.

**Причины смерти и продолжительность жизни больных раком желудка с ПМЗО**

Статус больных	Всего (90 больных)	Предшествовал али раку желудка(29 больных)	Синхронные (26 больных)	Выявленные после лечения рака желудка (35 больных)	p***
Живы/умерли от сопутствующей патологии	42 (47%)* 0,5-36 (6)**	16 (55%) 2-36 (11,5)	12 (47%) 1-20 (9)	14 (40%) 0,5-12 (4)	0,009 Kruskal-Wallis test (nonparametric ANOVA)
Живы с прогрессированием ПМЗО	3 (3%)	0	2 (8%)	1 (3%)	
Умерли от прогрессирования рака желудка	14 (16%) 4,5-31 (11)	13 (45%) 4,5-31 (11)	1 (4%)	0	
Умерли от прогрессирования ПМЗО	26 (29%) 0,08-5 (0,8)	0	6 (23%) 0,8-5 (2,1)	20 (57%) 0,08-3 (0,33)	0,016 Mann-Whitney test
Умерли, дифференцировать прогрессирование рака желудка и ПМЗО невозможно	5 (6%)	0	5 (19%) 0,08-4,5 (1)	0	

\* количество больных, в скобках — процент

\*\* продолжительность жизни (годы): минимальная — максимальная, в скобках — медиана

\*\*\* показатель Р рассчитывался относительно продолжительности жизни больных

всего заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем) и прогрессирование рака желудка.

В случае синхронных ПМЗО большинство больных (47%, медиана выживаемости — 9 лет) также умирали от сопутствующей неопухолевой патологии. Второй по частоте причиной смерти было прогрессирование второй опухоли, медиана выживаемости составила лишь 2,1 г. Только в одном случае причиной смерти был рецидив рака желудка. В то же время, следует отметить, что в 5 случаях дифференцировать причину смерти оказалось невозможным. Все эти больные имели синхронные местнораспространенные опухоли желудка и желчного пузыря (1), большого дуоденального соска (1), толстой кишки (3). Причиной смерти во всех случаях явились множественные метастазы в лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства и в печень. Продолжительность жизни в этой группе боль-

ных оказалась наименьшей, медиана составила 1 год.

Метахронные опухоли, выявленные после лечения рака желудка, явились причиной смерти 57% больных. Продолжительность жизни больных была крайне низкой и варьировала от 1 мес. до 3 лет, медиана составила лишь 4 мес. Эти данные свидетельствуют о выявлении вторых опухолей в запущенных стадиях, когда даже проведение паллиативной терапии зачастую оказывалось невозможным. От сопутствующей патологии умерли 14 (40%) больных. Ни в одном случае причиной смерти не было прогрессирование рака желудка. Такие, казалось бы, парадоксальные результаты — низкие показатели смертности от прогрессирования рака желудка в группах с синхронными и позднее выявленными ПМЗО, объясняются, в первую очередь, преобладанием ранних стадий рака желудка, имеющих благоприятный прогноз после радикального хирургического лечения.

Полученные в настоящем исследовании результаты хорошо коррелируют с данными литературы. Так, Y. Ikeda Y. и соавт. [10] показали, что в группе больных с синхронными опухолями причиной смерти 58% больных был рак желудка, а 42%—вторая опухоль. При наличии же метасинхронных опухолей они были причиной смерти абсолютного большинства (89%) больных. Авторы заключают, что прогноз у больных ПМЗО определяется, в первую очередь, результатами лечения второй опухоли.

В итоге, у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, вторые опухоли были выявлены в 7,9% случаев, а среди больных ранним раком желудка почти в два раза чаще (15,4%). За 37-летний период отмечен более чем двукратный рост, с 4,9 до 9,4%, числа больных с ПМЗО. Среди вторых опухолей преобладали новообразования толстой кишки, мочеполовой системы, головы и шеи, а также лимфопролиферативные заболевания. Первичная множественность заболевания не является противопоказанием как к радикальному, в том числе и комбинированному, так и к паллиативному лечению каждого из новообразований. Синхронные и, особенно, метасинхронные опухоли являются основной причиной смерти больных; естественно, это положение верно лишь для группы больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. При обследовании больных раком желудка на дооперационном этапе необходимо исключать синхронные опухоли наиболее частых локализаций. При динамическом наблюдении за больными после радикального лечения рака желудка, особенно его ранних стадий, необходимо комплексное обследование с целью ранней диагностики метасинхронных опухолей (с учетом данных об их преимущественных локализациях). При лечении злокачественных новообразований, особенно у молодых людей, следует учитывать возможный ятрогенный канцерогенный эффект.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ильин Н. В., Виноградова Ю. Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина // *Практ. онкол.* - 2007, - № 8. - P.96-101.
- Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Полинеоплазии у больных ранним раком желудка // *Росс. онкол. журнал.* — 2008. -N 1.- С.10-13.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
- Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Морозова П.А. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях. В кн.: Первично- множественные злокачественные опухоли./ Под ред. В.И. Чиссова В.И., А.Х. Трахтенберга Х.- М., 2000,- С.233-241.
- Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии // *Клин. Онкогематол.* 2008, - № 3, - С.246-252.
- AJCC cancer staging handbook. TNM classification of malignant tumors (7<sup>th</sup> ed.). Springer, 2009.
- Dinis-Ribeiro M., Lomba-Viana H., Silva R. et al. Associated primary tumors in patients with gastric cancer // *J Clin Gastroenterol.* - 2002,- Vol.34.- P.533-535.
- Dong R.Z., Shi Y.Q., Ye Y.W. et al. Synchronous or metachronous primary cancers of other organs in 74 patients with gastric cancer // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.*-2010.-Vol.13.-P.125-128.
- Eom B.W., Lee H.J., Yoo M.W. et al. Synchronous and metachronous cancers in patients with gastric cancer // *J Surg Oncol.* - 2008.- Vol.98.- P. 106-110.
- Ikeda Y., Saku M., Kawanaka H. et al. Features of second primary cancer in patients with gastric cancer // *Oncology.* - 2003.- Vol.65.- P. 13-117.
- Ikeguchi M., Ohfuji S., Oka A. et al. Synchronous and metachronous primary malignancies in organs other than the stomach in patients with early gastric cancer // *Hepato-gastroenterology.* 1995,- Vol.42.- P.672-676.
- Honda I., Kobayashi D., Fukumoto R. et al. Second malignancy after gastrectomy for early gastric cancer-is there any evidence that adjuvant chemotherapy for early gastric cancer causes a second malignancy? // *Gan To Kagaku Ryoho.* - 2008.- Vol.35(8).-P.1341-1345.
- Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research // *J Med Genet.* - 2010,- Vol.47(7).- P.436-444.
- Kinoshita Y., Tsukuma H., Ajiki W. The risk for second primaries in gastric cancer patients: adjuvant therapy and habitual smoking and drinking // *J Epidemiol.* - 2000.— Vol.10.-P.300-304.
- Kurishima K., Satoh H., Kagohashi K. et al. Patients with lung cancer with metachronous or synchronous gastric cancer // *Clin Lung Cancer.* - 2009,- Vol. 10(6).- P.422-425.
- Lee W.S., Lee J.N., Choi S. et al. Multiple primary malignancies involving colorectal cancer-clinical characteristics and prognosis with reference to surveillance // *Langenbecks Arch Surg.* - 2010,- Vol.395(4).- P.359-64.
- Lim J.S., Lee S.K., Hyung W.J. et al. CT colonography for postoperative surveillance after curative gastrectomy in patients with gastric cancer // *J Surg Oncol.* - 2010,- Vol.102.-P.593-598.
- Maehara Y., Hasuda S., Koga ., Tokunaga E. et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer // *Br J Surg.* - 2000,-Vol.87.-P.353-357.
- Moliner A.M., Plaza F.J., Arino T.R. et al. Multiple malignant primary neoplasms in patients with gastric neoplasms in the health district of Leon // *Rev Esp Enferm Dig.* - 2006.-Vol.98.-P.907-916.
- Noura S., Ohue M., Seki Y. et al. Second primary cancer in patients with colorectal cancer after a curative resection // *Dig Surg.* - 2009.- Vol.26(5).- P.400-405.
- Takekuni K., Furukawa H., Tsukuma H. The risk of second malignancy after adjuvant chemotherapy for stomach cancer // *Gastric Cancer.* - 1999.- Vol.2.- P.206- 209.
- van den Belt-Dusebout A.W., Aleman B.M., Besseling G. et al. Roles of radiation dose and chemotherapy in the etiology of stomach cancer as a second malignancy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2009,- Vol.75(5).- P. 1420-1429.

23. Warren S., Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. // *Am J Cancer.*- 1932,- Vol.16.- P.1358-1414.
24. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer // *Hepatogastroenterology.* 2006,- Vol.53.- P.463-467.
25. Yoon S.N., Oh S.T., Lim S.B. et al. Clinicopathologic characteristics of colorectal cancer patients with synchronous and metachronous gastric cancer // *World J Surg.*- 2010.- Vol.34,- P.2168-2176.

*V.Yu. Skoropad, B.A. Berdov, G.O. Rukhadze*

**POLYNEOPLASIA IN GASTRIC CANCER PATIENTS: PATTERNS OF DEVELOPMENT, THE RESULTS OF TREATMENT**

Medical Radiological Scientific Center, Obninsk

There were analyzed patterns of polyneoplasia development in radically operated gastric cancer patients. The second tumors were revealed in 99 of 1255 patients (7,9%) as soon as patients

with early gastric cancer manifested primary-multiple malignant tumors almost two times more (15,4%). Among second tumors there were predominantly tumors of the colon, urinogenital system, head and neck and also lymphoproliferative diseases. Along with tumors prior to the diagnosis “gastric cancer” there were met mostly lymphoproliferative diseases and breast cancer; of synchronous—cancer of the colon and bladder; among exposed after treatment of gastric cancer—cancer of the colon, pancreas, and skin. Radical surgery because of the second tumor was provided to 77,6% patients, palliative surgery—to 12,6%. In the treatment of second tumors there were most commonly used surgical technique—in 40 (39%) patients, radiotherapy ± chemotherapy—in 27 (26%), the combined method (surgery+radiotherapy/chemotherapy)—in 22 (21%). Second tumors (both synchronous and metachronous) were the main cause of death of patients. Thus, the occurrence of a second tumor in patients with gastric cancer is constantly increasing the frequency of the event, with the possibility of early detection and curative treatment of synchronous and especially metachronous tumors determine the prognosis in this group of patients. Primary tumor multiplicity is not a contraindication both to a radical, including combined, and palliative treatment of each of the tumors.