

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.І. Пилипенко,
Л.Я. Васильєв,
Я.Е. Вікман,
О.М. Тарасова

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків*

Другі злоякісні пухлини Частина III. Профілактика

Second malignant tumors
Part III. Prophylaxis

Радіаційні і терапевтичні онкологи мають завжди брати до уваги, що радіотерапія (РТ) і хемотерапія (ХТ) є чи не найголовнішими чинниками виникнення других первинних пухлин (ДП) після вилікування першої. Це означає, що необхідно зважувати величини доз використовуваних цитостатиків і опромінення пацієнтів, особливо при лікуванні дітей. Зрозуміло, що таке зниження доз не може переходити межі, за якими виникне ризик втрати ефективності проведеного лікування. Питанням, чи варто знижувати дози ХТ і променевої терапії (ПТ) при лікуванні лімфоми Годжкіна (ЛГ) заради зменшення ризику ДП, задаються Donaldson S. S. et al. [1]. І відповідають, що ні, оскільки «на компенсацію» зниження ризику другого раку (ДР) зростає ризик рецидиву ЛГ (104 проти 53). Стурбовані клініцисти бачать розв'язання проблеми наступної неоплазми у виключенні ПТ з програм лікування ЛГ. Дехто пропонує клініцистам використовувати вік для коригування лікування, призначаючи дітям раннього віку іншу терапію, ніж підліткам. Проте Constine et al. [2] показали, що вік менше 12 років не є предиктором зростання ризику, отже така стратегія може бути не ефективною. Інші дослідники пропонують виключати ПТ з протоколів для дівчин-підлітків, яким необхідне опромінення грудної клітки. Але найпоширеніший підтип ЛГ, класична ЛГ, зазвичай проявляється ураженням середостіння в дівчин-підлітків і часто має великий об'єм. Це — саме та клінічна ситуація, за якої опромінення необхідне. Все ж Donaldson S.S. et al. [1] висловлюють надію, що оскільки зараз у всьому світі використовують у ризик-адаптованих протоколах якомога нижчі дози і обмежені поля при ПТ у більшості дітей з ЛГ, то можна припустити, що ризик ДР знижуватиметься в прийдешні роки.

Жінки з мутацією BRCA1 or BRCA2 мають обрати профілактичну двосторонню тотальну мастектомію [3–9], яка фактично виключає ризик ДП груді у носіїв мутації, а ризик первинного раку яєчників надзвичайно низький після профілактичної двосторонньої сальпінго-оофоректомії. Контралатеральна профілактична мастектомія може бути зважена після встановлення діагнозу рак грудної залози (РГЗ). Білатеральна сальпінго-оофоректомія також редукує ризик наступного раку груді на ~ 50% і майже виключає ризик злоякісного новоутвору яєчника [10].

Клініцисти повинні вести нагляд вилікованих пацієнтів після першої пухлини, щоб визначити ускладнення лікування, помітити рецидиви на виліковній стадії, ідентифікувати нові новоутвори в преінвазивній стадії і запевнити пацієнта, що не сталося повернення хвороби чи виникнення нової пухлини. Позаяк імовірність появи ДП залишається високою, рекомендується стратегія інтенсивного нагляду, під час якого необхідно з пацієнтами вести і просвітницьку роботу щодо корекції стилю життя, зокрема з жінками, які вижили після РГЗ, особливо з тими, яким властиві ожиріння, вживання алкоголю, паління і репродуктивні фактори [11–13] ризику.

Американське Товариство клінічної онкології і Загальнонаціональна ракова мережа (National Comprehensive Cancer Network) опублікували рекомендації щодо подальшого нагляду хворих на РГЗ [14, 15]. Загальне фізикальне обстеження і обстеження груді виконуються кожні 3 місяці протягом 2 років і далі кожні 6 місяців протягом 5 років. Рекомендовані рутинна рентгенографія грудної клітки, КТ, остеосцинтиграфія, аналізи крові і тести на пухлинні маркери для виявлення рецидиву чи ДП.

Пропонується для жінок молодого віку, що вижили після ЛГ, складати стратегію довгострокового активного нагляду і запобігання ДП [16].

Всі головні медичні організації США рекомендують скринінгову мамографію для жінок старше 40 років. Така мамографія знижує смертність від РГЗ на 20–35 % у жінок віком 50–69 років і дещо менше — серед 40–49-річних [17]. На 100000 жінок, кожна з яких отримала дозу у 3,7 мГу на обидві груді від щорічної скринінгової мамографії у віці 40–55 років і далі двічі на рік до 74 років, передбачається виникнення 86 індукованих раків і 11 смертей від них. Цей ризик є малим порівняно з передбачуваною смертністю, яка відвертається мамографічним скринінгом, тому ризик радіаційно-індукованих раків груді не може бути приводом для відмови від мамографічного скринінгу у жінок старше 40 років [18, 19]. Отже, до програми скринінгу другого раку грудної залози (ДРГЗ) має включатися мамографія.

Після променевої терапії (ПТ) раку шийки матки рекомендується колоноскопія протягом 1–3 років 2 рази на рік [20].

Для запобігання за давненню рецидиву колоректального раку зразу після хірургічної резекції пухлини II і III стадії рекомендується щорічно проводити колоноскопію та аналіз на приховану кров [21]. Дві експертні інституції [22, 23] і метааналіз [24] довели користь проведення інтенсивного обстеження хворих після першого колоректального раку. Чинні рекомендації щодо пацієнтів з таким анамнезом включають колоноскопію у перший рік після діагнозу і хірургії. За нормальних результатів дослідження колоноскопію повторюють протягом 2–3 років. Для пацієнтів без залишків National Comprehensive Cancer Network panel рекомендує анамнестичне і фізикальне обстеження кожні 3 місяці протягом перших 2 років і далі кожні 6 місяців протягом у цілому 5 років [14].

Своєчасна діагностика ДП голови і шиї забезпечується обстеженням анатомічної ділянки кожні 1–2 місяці у перші 2 роки і кожні 3 місяці протягом 3-го року, 2 рази на рік — на 4-й і 5-й роки і далі щорічно. Щороку виконується рентгенографія грудної клітки і функціональні тироїдні тести. Додаткові обстеження (КТ, МРТ, ПЕТ) можуть бути доцільними за певних обставин для екстенсивної діагностики [25].

Дані щодо нового первинного раку простати менш чіткі, але після ПТ моніторинг рівня PSA рекомендується кожні 6 місяців протягом перших 5 років і надалі щороку [14]. Бажано проводити щорічну ректоскопію для раннього виявлення ДП прямої кишки.

Пацієнтам з вилікуваним недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ) має проводитися рутинне фізикальне обстеження з рентгенографією грудної клітки кожні 4 місяці протягом перших 2, а потім — кожні 6 місяців протягом 3 років, і в подальшому — щороку. Рекомендується проводити КТ після операції 1 раз на 4–6 місяців, і далі 1 раз на рік. Це дослідження більш чутливе, ніж рентгенографія. Має бути надана порада кинути паління для полегшення лікування і поліпшення якості життя [26]. Дослідження можливостей КТ у скринінгу раку легенів показали її перспективність з більш ніж 80 % частістю виявлення раку легені I стадії [27].

Чоловікам, що вижили після будь-якої первинної пухлини, необхідний ґрунтовний нагляд і скринінг на ДР після першого раку [28]. При ожирінні проводять скринінг на колоректальний рак, при палінні — на рак легені, а у пацієнтів з високим рівнем натщесерце сироваткової глюкози — на гепатопанкреатобіліарний ДР.

Хоча ризик ДП після немеланомного раку шкіри (НМРШ) високий, науковці не рекомендують поглиблено обстежувати хворих через економічну недоцільність [29].

Ті, хто вижив після ЛГ, ретинобластоми, сарком кісток, сарком м'яких тканин і ембріональних пухлин, мають перебувати під подальшим постійним наглядом [30].

Хемопрфілактика (ХП) має метою використання лікарських засобів, біологічних або харчових добавок для придушення, затримки чи інвертування канцерогенного процесу [31]. Застосування як профілактичного засобу неорганічного антиоксиданта селену, незамінного мікроелемента, принесло розчарування через мінімальну ефективність у осіб з вихідним низьким рівнем селену у плазмі крові. Але в дослідженні [32] доповнення селен-збагаченими дріжджами продуктів харчування в регіонах США, де існує дефіцит селену, встановлено, що хоч останній і не зменшує ризику ДР шкіри; проте зменшує кількість раків простати, легені, колоректальних і по-

ширених [33]. А в дослідженні [34] показано, що ефективність ХП селеном залежить від його базового рівня — доповнення селеном асоціюється зі значним зменшенням ризику колоректальних аденом, але лише серед суб'єктів з низьким базовим рівнем селену та серед актуальних курців. Інший приклад, де базовий статус харчування, здається, змінює ефективність ХП, заснованої на харчовій речовині, показано в дослідженні *Wagon et al.* [35]. Це дослідження проведено на особах з попередніми колоректальними аденоматозними поліпами з прийомом кальцію (3 г/добу) або плацебо. Доведено, що доповнення кальцію значно скорочує ризик рецидивних аденом. Ще одним засобом ХП другого раку став тамоксифен, але при його тривалому застосуванні можливий розвиток раку ендометрія. Визнається, що новий препарат цієї групи «Ралоксифен» може знайти ширше застосування. Перспективні також інгібітори ароматази анастрозол і дестрозол. Прикладом молекулярно-цільових засобів, ефективність яких доведено у профілактиці раку та його рецидивів, є трастузумаб (герцептин), але тільки для HER-2-позитивних пухлин.

Відомо, що тамоксифен знижує ризик наступного РГЗ приблизно на 50%, а інгібітори ароматази навіть ефективніші в запобіганні другим ракам грудної залози (ДРГЗ) [36, 37]. Зокрема, анастрозол ефективніший за тамоксифен у зниженні частоти раку контрлатеральної грудної залози (РКГЗ) [38]. Ефективність тамоксифену в поліпшенні безрецидивної виживаності за даними *Digham et al.* [39], однакова як у жінок з ожирінням, так і безнього. Ад'ювантна гормонотерапія дозволяє знизити ризик РКГЗ на 47% [40].

Виявлено значення молекулярних мішеней для запобігання і терапії раку, як наприклад, епідермального рецептора фактора росту [41]. Епідермальні рецептор-мішенні засоби фактора росту дають надії на запобігання раку і його рецидивам. Моноклональне антитіло *trastuzumab* (Герцептин) — приклад молекулярно-мішеневого засобу, ефективність якого було доведено в зниженні ризику рецидивів РГЗ [42, 43].

Проведені тривалі випробування ХП β-каротином підтримують гіпотезу, що паління сигарет впливає на ефективність такої ХП (ефект модифікації). По-перше, дослідження первинного запобігання раку легені у фінських курців виявило, що

кількість захворювань збільшується у чоловіків, які отримували додатковий β-каротин [44], і що ризик був більш явним, оскільки кількість викуреного збільшувалася [45]. По-друге, випробування ефективності каротину і ретинолу виявили, що комбінація β-каротину плюс ретинолу пальмітату збільшує ризик раку легені в курців і працівників азбестових виробництв [46].

Відомо, що ретиноїди, клас аналогів природного і синтетичного вітаміну А, відіграють роль у регулюванні клітинної проліферації, диференціації і гомеостазу [47–49]. Ретиноїди визнаються перспективними засобами запобігання ДП при первинних раках голови та шиї [50]. Проте суперечливі результати було отримано щодо ефектів ретиноївої кислоти на запобігання ДП при недрібноклітинному раці легені (НДКРЛ). Мале дослідження засвідчило, що додаткове застосування ізотретіоніну або ретинолу пальмітату в пацієнтів з НДКРЛ після паліативної резекції легені ефективно в запобіганні розвиткові ДП [51]. У протилежність цьому, два великомасштабних III фази дослідження ретиноїду засвідчили, що екзогенне застосування ізотретіоніну або ретинолу пальмітату та/або N-ацетилцистеїну у курців з ранньою стадією НДКРЛ не призводить до будь-якого підвищення превентивної дії препаратів на виникнення ДП при НДКРЛ [52, 53].

У контрасті до каротиноїдів і ретиноїдів вітамін Е — засіб, який, можливо, має потенціал ХП раків у курців. Хоча знайдено, що вітамін не знижує первинної захворюваності на рак легені; помітне зменшення випадків раку простати спостерігалось у чоловіків, що отримували вітамін Е [54]. Припущення, що він знижує частоту раку простати в курців, також має деяку основу в оглядовій літературі з епідеміології раку. *Chan et al.* [55] досліджували зв'язок між додатковим прийомом вітаміну Е і ризиком раку простати. У цілому, в цьому дослідженні додатковий вітамін Е не був асоційований з ризиком захворювання, але, за даними *Kirsh et al.* [56], прийом >400 МО додаткового вітаміну Е на день був асоційований з істотним зниженням ризику задоволеного раку простати у поточних/недавніх курців.

Дослідження профілактики, що залучає модифікацію у вилікуваних хворих на РГЗ, гідне цитування. Проект *Women's Intervention Nutrition study* був рандомізованим вивченням ефекту дієтично-

го зниження маси жирової тканини у жінок після хірургічного лікування з приводу первинного інвазивного РГЗ. На групі були розподілені 2437 жінок з ранніми стадіями захворювання в періоді менопаузи за стандартною або знежиреною дієтою (20% кілокалорій від жиру відносно загальної їх кількості). Проаналізовано попередні результати дослідження. Через 5 років спостереження ризик рецидивів у групі хворих із знежиреною дієтою знизився на 24%. Це складається зі зниження ризику на 42% для жінок з естроген-рецептор-негативними пухлинами і на 15% — для жінок з естроген-рецептор-позитивними пухлинами [25].

Література

1. Donaldson S.S., O'Bbrien M.M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 4–5.
2. Constine et al. // *Ibid.* – P. 24–33.
3. Vogel V.G. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 87–92.
4. Vogel V.G., editor. *Management of patients at high risk for breast cancer.* Malden, MA: Blackwell Science, Inc., 2001.
5. Garber J.E., Offit K. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 276–292.
6. Thull D.L., Vogel V.G. // *Oncologist.* – 2004. – Vol. 9. – P. 13–24.
7. Narod S.A., Offit K. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1656–1663.
8. Anderson K., Jacobson J.S., Heitjan D.F. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 397–406.
9. Meijers-Heijboer H., Geel B., van Putten W.L.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 159–164.
10. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. // *Ibid.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1616–1622.
11. Li Ch. I., Daling J.R., Porter P.L., Tang Mei-Tzu C., Malone K.E. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 32. – P. 5312–5318.
12. Knight J.A., Bernstein L., Largent J. et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 69. – P. 962–968.
13. Schaapveld M., Visser O., Louwman M.J. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 8. – P. 1239–1246.
14. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2006. Prostate cancer early detection* [last accessed 2006, March 27].
15. Smith T.J., Davidson N.E., Schapira D.V. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1080–1082.
16. Alm el-din M.A., Hughes K.S., Finkelstein D.M. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. Vol. 73, № 1. – P. 69–74.
17. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 1245–1256.
18. Kony S.J., de Vathaire F., Chompret A. et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 91–95.
19. Yaffe M.J., Mainprize J.G. // *Radiol.* – 2011. – Vol. 258, № 1. – P. 98–105.
20. Vogel V.G. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2027–2032.
21. Green R.J., Metlay J.P., Probert K. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 136. – P. 261–269.
22. Rex D.K., Johnson D.A., Lieberman D.A. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 868–877.
23. Pignone M., Rich M., Teutsch S. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137. – P. 132–141.
24. Winawer S., Fletcher R., Rex D. et al. // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 124. – P. 544–560.
25. Mayne S.T., Cartmel B. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2033–2037.
26. Henschke C.I., Naidich D.P., Yankelevitz D.F. et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 153–159.
27. Gohagan J., Marcus P., Fagerstrom R. et al. // *Cancer Institute. Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 114–121.
28. Park S.M., Lim M.K., Jung K.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 30. – P. 4835–4843.
29. Nugent Z., Demers A.A., Wiseman M.C. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 11. – P. 2584–2590.
30. Guerin S., Hawkins M., Shamsaldin A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 19. – P. 2833–2839.
31. Sporn M.B. // *Cancer Res.* – 1976. – Vol. 36. – P. 2699–2702.
32. Clark L.C., Combs G.F., Turnbull B.W. et al. // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 1957–1963.
33. Duffield-Lillico A.J., Reid M.E., Turnbull B.W. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 630–639.
34. Reid M.R., Duffield-Lillico A.J., Sunga A. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118. – P. 1777–1781.
35. Baron J.A., Beach M., Mandel J.S. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 101–107.
36. Cuzick J. // *Breast Cancer.* – 2008. – Vol. 15. – P. 10–16.
37. Jonat W., Hilpert F., Maass N. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 56. – Suppl 1. – P. 32–38.
38. AACT rialists' Group. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2131–2139.
39. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1467–1476.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1451–1467.
41. Averbuch S.D., Khuri F.R. *The potential of EGFR-targeted agents in cancer prevention.* // Kelloff G.J., Hawk E.T., Sigman C.C., editors. *Cancer chemoprevention.* – Vol. 1. *Promising cancer chemopreventive agents.* Totowa (New Jersey): Humana Press; 2004. – P. 317–324.
42. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1659–1672.
43. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. // *Ibid.* – 2005. – Vol. 35372. – P. 1673–1684.
44. The α -Tocopherol, β -Carotene Cancer Prevention Study Group. // *Ibid.* – 1994. – Vol. 330. – P. 1029–1035.
45. Albanes D., Heinonen O.P., Taylor P.R. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 1560–1570.
46. Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1150–1155.
47. Grummer M.A., Thet L.A., Zachman R.D. // *Pediatr. Pulmonol.* – 1994. – Vol. 17. – P. 234–238.
48. Mendelsohn C., Lohnes D., Decrimo D. et al. // *Development.* – 1994. – Vol. 120. – P. 2749–2771.
49. Chambon P. // *FASEB J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 940–954.
50. Hong W.K., Lippman S.M., Itri L.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 795–801.
51. Pastorino U., Infante M., Maioli M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1216–1222.
52. Lippman S.M., Lee J.J., Karp D.D. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 605–618.
53. Van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 92. – P. 977–986.
54. Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 90. – P. 440–446.
55. Chan J.M., Stampfer M.J., Ma J. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 1999. – Vol. 8. – P. 893–899.
56. Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S.T. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 245–254.

Надходження до редакції 04.07.2011.

Прийнято 04.07.2011.

Адреса для листування:

Пилипенко Микола Іванович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна