

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Харківський національний медичний університет

ДОГЛЯД ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ:

другі первинні пухлини

*Методичні вказівки
для лікарів радіаційних онкологів
(Навчальне видання)*

Укладач: членкор НАМНУ, проф. М.І. Пулипенко

**Затверджено
Вченою радою ХНМУ,
протокол № 6 від 15.06.2017**

**Харків
ХНМУ
2017**

ДРУГІ ПЕРВИННІ ПУХЛИНИ

Другі злоякісні пухлини (ДЗП) є ще однією серйозною проблемою для довгостроково живих після лікування онкологічного захворювання. ДЗП можуть бути як пізніми наслідками лікування, так і результатом дії численних чинників, зокрема стилю життя, екологічного впливу, генетичної схильності (ДЗП у загальній популяції онкологічних хворих становлять 3,4%, а в «мультиплекс»-родинах – 12,0%), ген-генної взаємодії, гормонального фактора, віку тощо. Латентний період ДЗП коливається від 1 до 30 років.

Радіаційні і терапевтичні онкологи мають завжди брати до уваги, що іонізуюче випромінювання і цитостатики є відомими чинниками бластотрансформації клітин. Це означає, що необхідно зважувати величини доз цитостатиків і опромінення, особливо в ситуації лікування дітей. Зрозуміло, що таке зниження доз не може переходити межі, за якими виникне ризик втрати ефективності проведеного лікування. Стурбовані клініцисти бачуть розв'язання проблеми наступної неоплазми у виключенні ПТ із програм лікування лімфоми Годжкіна (ЛГ). Дехто пропонує клініцистам використовувати вік для корегування лікування, призначаючи дітям раннього віку терапію іншу ніж підліткам. Проте, було показано, що вік менший 12 років не є предиктором зростання ризику, отже така стратегія може бути неефективною. Інші дослідники пропонують виключати ПТ із протоколів для дівчаток-підлітків, яким необхідне опромінення грудної клітки. Але найчастіший підтип ЛГ, класична ЛГ, зазвичай проявляється ураженням середостіння і часто великого об'єму в дівчаток. Це саме та клінічна ситуація, за якої опромінення необхідне. Та все ж висловлюється надія, що використання у ризикадаптованих протоколах якомога низьких доз і обмеження полів опромінення у більшості дітей з ЛГ буде знижувати ризик ДЗП.

Через ризик ДЗП важливо, щоб пацієнти, які отримали лікування онкологічного захворювання, продовжували бути під наглядом скринінгу раку. Важливо також диференціювати ДЗП від рецидивів захворювання у вигляді пізніх метастазів у віддалені анатомічні ділянки.

Вживання після лікування дитячого раку за останні десятиріччя значно поліпшилось, і 75% лікованих дітей виживають як мінімум 5 років. Проте, довгочасно живі після дитячих і юнацьких раків, підвладні істотній додатковій смертності, рецидивам первинної хвороби і ДЗП. Вочевидь, що первинна злоякісна пухлина в дітей і підлітків є переважно наслідком особливостей геному захворівшої дитини, які, ймовірно, зберігаються і після лікування. Зважаючи на особливу чутливість тканин дитини до дії радіації і цитостатиків, логічно вважати, що юний вік може бути найголовнішим кофактором підвищеного ризику розвитку ДЗП. Зі збільшенням терміну виживання ризик смерті від ДЗП зменшується.

Юний вік під час встановлення діагнозу ЛГ становить головний чинник ризику наступного раку груді. Після радіотерапії гліом зорових шляхів відмічається істотне підвищення ризику ДЗП нервової системи в пацієнтів з нейрофіброматозом I.

Істотний ризик розвитку ДЗП встановлено після лікування в дитинстві ретинобластоми, злоякісних пухлин кісток, сарком м'яких тканин і ембріональних пухлин.

Хворі на ЛГ – «найкращий постачальник» матеріалу для вивчення ризику ДЗП, оскільки виживаність ЛГ становить близько 90%. Надлишковий ризик розвитку в майбутньому ДЗП після ЛГ у дівчаток становить 107, а у хлопчат – тільки 30. До того ж у дівчаток майже весь ризик припадає на рак грудної залози. Аналогічно, ризик розвитку ДЗП після лікування ЛГ в дитинстві чоловіки мають у 18 разів більший, ніж очікуваний в загальній популяції, тоді як жінки – у 57 разів. Підвищений ризик раку груді після ЛГ ідентифіковано як серйозний наслідок у вилікованих жінок.

Ризик ДЗП після негоджкінської лімфоми для всіх разом типів новоутворів збільшений в 1,3 разу, а для лейкемії і раку легені – у 8,8 і 1,6, відповідно.

Променевий рак шкіри – це малігнізація променевого ушкодження шкіри. Час від гострого опромінення до виникнення раку може становити від 5 до 60 років. При хронічному опромінюванні, яке спричинило врешті-решт хронічний дерматит чи виразку, злоякісна пухлина утворюється на тлі характерних гіперкератозних змін ушкодженої шкіри. Серед променевих пухлин шкіри переважає плоскоклітинний рак – 90% усіх випадків (з них 40% – зроговілий), а в 10% – інші форми раку. Дуже рідко на фоні променевого дерматиту виникає саркома.

Клінічно променеві пухлини шкіри являють собою різних розмірів занурені вглиб шкіри та підшкірної клітковини плями, місцями вкриті кірками, або зірчастої форми виразки з кіркою, що важко відділяється. Навколишня шкіра суха, густо пігментована, блискуча, атрофічна, малорухлива, позбавлена волосяного покриву.

Хворі на рак грудної залози, що довгочасно живі, мають ризик нового раку на 18% вище в порівнянні із загальним населенням. Другі солідні пухлини частіше виникають у молодих жінок, ніж у жінок у менопаузі. Ризик другого раку груді (контралатерального) становить 6 на 1000 жінок-років. Більш того, жінки, вилікувані від раку груді, мають більший ризик розвитку другого первинного раку контралатеральної груді, ніж загальна популяція жінок має ризик виникнення первинного раку залози, і ця різниця ризиків вища для жінок віком до 45 років під час їх початкового діагнозу, ніж для більш старших жінок.

Серед негрудних других онкозахворювань у жінок після лікування первинного раку груді – гінекологічні, шлунково-кишкові, голови і шиї, легені, щитоподібної залози і гематологічні. При гормональній профілактиці рецидиву раку грудної залози (прийом тамоксифену) статистично вищий ризик раків ендометрія і яєчників.

У хворих віком від 15 до 79 років, лікованих тільки хірургічно від аденокарциноми чи карциноми тіла матки, ризик розвитку ДЗП нижчий очікуваного в зага-

льній популяції. Після променевої терапії раку шийки матки виникає високий ризик раку тіла матки та прямої кишки по 13–18 роках.

Жінки з першим діагнозом злоякісної пухлини шийки матки, ендометрія чи яєчника мають підвищений ризик розвитку колоректального раку, особливо в молодому віці. Повний ризик колоректального раку збільшується серед жінок з попереднім раком яєчників приблизно у 1,4 разу, а для жінок до 50 років – у 3,7 разу. Ризик колоректального раку після лікування раку ендометрія також збільшується у 3,4 разу, якщо перший рак діагностовано у віці до 50 років.

Деякі анатомічні ділянки мають істотно підвищені частоти ДЗП після діагнозу цервікального інтраепітеліального злоякісного новоутвору 3-го ступеня злоякісності або раку шийки матки: відхідник – у 5,9 і 6,3 разу, відповідно, легені – у 1,8 і 2,5, вульва – у 4,4 і 1,9, піхва – у 18,5 і 8,0, нирки – у 1,6 і 1,9. Крім того, випадки раків прямої кишки, сечового міхура і сполучної тканини вірогідно підвищені після лікування інвазивного раку шийки матки.

Аналіз поширеності ДЗП у пацієнтів з *ректальним раком* засвідчив, що підвищений ризик другого раку виявляється в пацієнтів, лікованих радіотерапією в додаток до хірургії, але, парадоксально, що позитивний лікувальний ефект опромінення є переважаючим у сумарному ризику локальних рецидивів і ДЗП.

Анатомозалежність ДЗП пов'язана, головним чином, з локалізацією первинної пухлини і типом лікування, зокрема опроміненням навколишніх тканин і органів. Проте, не виключається розвиток ДЗП у віддалених від первинної пухлини анатомічних ділянках і навіть з певною специфічною перевагою, що можна, ймовірно, такі випадки пояснити синдромністю появи захворювань. Так, наприклад, після негоджкінської лімфоми ризик лейкемії і раку легені, як встановлено, збільшується у 8,8 і 1,6 разу, відповідно. Отже, пацієнти з негоджкінською лімфомою мають особливо підвищений ризик лейкемії і раку легені.

Стиль життя має певне значення щодо ризику ДЗП. Встановлено, що спадкова схильність і такі фактори як надлишкова маса тіла, паління, вживання алкоголь-

них напоїв 7 разів і більше на тиждень та репродуктивні фактори істотно впливають на ризик розвитку після раку грудної залози будь-якої ДЗП, що зумовлює необхідність вести просвітницьку роботу щодо зміни поведінки для запобігання другим раків після раку груді.

У чоловіків, живих після будь-якої первинної пухлини, встановлено асоційований з палінням ризик ДЗП легені. Ожиріння істотно асоціюється з високим ризиком колоректальної і генітоуринальної ДЗП. Пацієнти з високим рівнем сироваткової глюкози натщесерце мають підвищений ризик гепатопанкреатобіліарної ДЗП.

Радіотерапія з приводу збільшення тимуса в немовлят і раннього дитинства базувалася на непорозумінні відносно нормального діапазону розміру дитячих зобних залоз і можливості збільшеного тимуса провокувати status lymphaticus і задушення. Когорту осіб, яких опромінювали в дитинстві з приводу збільшення тимуса в Рочестері (штат Нью-Йорк) між 1926 і 1957 роками, і їх неопромінованих сіблінгів обстежували на рак. Встановлено, що жінки з опроміненою зобною залозою мали вищу в 3,6 разу частість раку груді, ніж неліковані жінки.

Після хемопроменевого лікування ЛГ часто спостерігаються ДЗП, що зумовлено тривалим й інтенсивним лікуванням ЛГ із застосуванням цитостатиків і значних доз опромінення. Пацієнтки віком до 20 років, яких лікували середніми дозами 40 Гр, у 40 років мали оцінену кумулятивну захворюваність на рак грудної залози 1 випадок на 8 подібних типових американських жінок, що живуть до 75 років. Знання цього збільшеного ризику розвитку раку груді й іншої захворюваності від радіотерапії вимагає в поточній практиці загалом обмежувати протягом дитинства сумарну дозу опромінення грудної клітки до 25 Гр або менше, що при застосуванні захисту зменшує дозу опромінення грудної залози до ~1,25 Гр (5% від 25 Гр).

Серед пацієнок з інвазивним раком груді, отримуваних радіотерапію у віці менше 50 років, підвищується ризик раку легені у порівнянні з загальною жіночою популяцією.

Жінки, хворі на рак грудної залози, що отримали хірургічне лікування з радіотерапією, мали порівняно з жінками загальної популяції вищий майже удвічі ризик розвитку других солідних пухлин плеври, стравоходу, кісток, м'яких тканин і другої груді в суміжних пухлинні ділянках, отримавших дозу опромінення в 1 Гр і більше. Частота ДЗП знизилась після 1993 р., коли було впроваджене точне планування радіотерапії і опромінення на лінійних прискорювачах. Це свідчить про те, що саме радіація є основним чинником бластотрансформації клітин навколишніх до лікованої пухлини тканин, і що запобігання такому фатальному ускладненню променевої терапії, яким є ДЗП, має, перш за все, ґрунтуватися на прецизійності підведення струменя радіації до пухлини і щадності нормальних тканин.

Клініцисти повинні вести догляд 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 нової пухлини. Оскільки ризик появи ДЗП залишається високим, рекомендується стратегія інтенсивного нагляду, під час якого необхідно з пацієнтами вести і просвітницьку роботу щодо корекції стилю життя, зокрема з жінками, що вижили після раку груді, особливо з такими факторами ризику як ожиріння, вживання алкоголю, паління і репродуктивні фактори.

Американське Товариство клінічної онкології і Загальнонаціональна ракова мережа (США) дають рекомендації щодо подальшого нагляду хворих на рак.

Хворим на рак груді рекомендується загальне фізикальне обстеження і обстеження груді виконувати кожні 3 місяці протягом 2 років і далі кожні 6 місяців протягом 5 років. Рекомендуються рутинна рентгенографія грудної клітки, КТ, остеосцинтиграфія, аналізи крові і тести на пухлинні маркери для виявлення рецидиву чи ДЗП.

Жінки з мутацією генів BRCA1 або BRCA2 мають обрати профілактичну двосторонню тотальну мастектомію. Профілактична двостороння мастектомія виключає ризик ДЗП груді у носіїв мутації, а ризик первинного раку яєчників надзвичайно низький після профілактичної двосторонньої сальпінго-офоректомії. Контралатеральна профілактична мастектомія може бути зважена після встановлення діагнозу первинного раку груді. Білатеральна сальпінго-офоректомія також редукує ризик наступного раку груді на ~50% і виключає ризик злоякісного утвору яєчника.

Пропонується для жінок після лікування ЛГ у ранньому віці скласти стратегію довгострокового нагляду для попередження раку груді.

Всі головні медичні організації світу рекомендують скринінгову мамографію для жінок віком старше 40 років. Скринінгова мамографія знижує смертність від раку грудної залози на 20–35% у жінок віком від 50 до 69 років і дещо менше серед жінок віком від 40 до 49 років. На 100 тисяч жінок, кожна з яких отримала дозу в 3.7 мГр на обидві груді від щорічної скринінгової мамографії віком від 40 до 55 років і далі двічі на рік до 74 років, передбачається виникнення 86 індукованих раків груді й 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 відмови від мамографічного скринінгу в жінок старше 40 років. Отже, до програми скринінгу других раків грудної залози має включатися мамографія.

Після променевої терапії раку шийки матки рекомендується колоноскопія протягом 1–3 років 2 рази на рік.

Для запобігання задоволенню рецидиву колоректального раку після хірургічної резекції пухлини II і III стадії рекомендується проведення щорічної колоноскопії та аналізу на приховану кров. За нормальних результатів дослідження першого року колоноскопії повторюють протягом 2–3 років. Для пацієнтів без за-

лишків пухлини рекомендується анамнестичне і фізикальне обстеження кожні 3 місяці протягом перших двох років і далі кожні 6 місяців протягом 5 років.

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

Рекомендації щодо нового первинного раку простати менш чіткі, але після променевої терапії моніторинг рівня простатспецифічного антигену рекомендується кожні 6 місяців протягом перших 5 років і надалі – щороку. Бажано проводити щорічну ректоскопію для раннього виявлення ДЗП прямої кишки.

Пацієнтам з вилікуваним недрібноклітинним раком легені має проводитися рутинне фізикальне обстеження з рентгенографією грудної клітки кожні 4 місяці протягом перших 2 років, а потім – кожні 6 місяців протягом 3 років, і в подальшому – щорічно. КТ рекомендується після операції раз на 4–6 місяців, і далі 1 раз на рік. КТ більш чутлива порівняно з рентгенографією. Має бути надана порада кинути паління для покращення якості життя. Дослідження можливостей КТ у скринінгу раку легенів показали її перспективність з більш ніж 80%-вою частістю виявлення раку легені I стадії.

Чоловікам, живим після будь-якої первинної пухлини, необхідний ґрунтовний догляд і скринінг на ДЗП. При ожирінні проводиться скринінг на колоректальний рак, при палінні – на рак легені, а у пацієнтів з високим рівнем натщесерце сироваткової глюкози – на гепатопанкреатобіліарну ДЗП.

Хоча ризик ДЗП після немеланомного раку шкіри високий, не рекомендують поглиблено обстежувати хворих через економічну недоцільність.

Живі після лікування лімфогрануломатозу, ретинобластоми, сарком кісток, сарком м'яких тканин чи ембріональних пухлин повинні бути під наступним постійним наглядом.

Хемопрфілактика (ХП) має метою використання лікарських засобів, біологічних або харчових добавок для затримки чи інвертування канцерогенного процесу. Застосування як профілактичного засобу неорганічного антиоксиданта селену, незамінного мікроелемента, дало розчарування. Селен виявився мінімально ефективним в осіб з нормальним вихідним рівнем селену в плазмі крові. Але доповнення селен-збагаченими продуктами харчування в регіонах, де є дефіцит селену, зменшує ризик раків простати, легені і прямої кишки. Доповнення селеном асоціюється із значним зменшенням ризику колоректальних аденом, але лише серед осіб з низьким базовим рівнем селену та серед актуальних курців.

Інший приклад, де базовий статус харчування, заснований на харчовій речовині, змінює негативні ефекти хемотерпії. У осіб з попередніми колоректальними аденоматозними поліпами прийом кальцію (3 г/доб) значно знижує ризик рецидивних аденом.

Ще одним засобом ХП другого раку є тамоксифен, але при його тривалому застосуванні можливий розвиток раку ендометрія. Новий препарат цієї групи – ралоксифен може знайти ширше застосування. Перспективні також інгібітори ароматази анастрозол и дестрозол. Прикладом молекулярноцільових засобів, ефективність яких у профілактиці раку та його рецидивів доведена, є трастузумаб (герцептин), але тільки для HER-2 позитивних пухлин. Тамоксифен знижує ризик наступного РГЗ приблизно на 50%, а інгібітори ароматази, зорема анастрозол, більш ефективні в попередженні других раків грудної залози.

Виявлено перспективність для запобігання і терапії раку епідермального рецептора фактора росту.

Відомо, що ретиноїди, клас аналогів природного і синтетичного вітаміну А, відіграють роль у регулюванні клітинної проліферації, диференціації і гомеостазу.

Ретиноїди визнаються як перспективні засоби запобігання ДЗП при первинних раках голови та шиї.

У контрасті до каротиноїдів і ретиноїдів вітамін С дає помітне зменшення раку простати у чоловіків.

ДЖЕРЕЛА

1. Abrahamsen A. F., Andersen A. Nome O, et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: The influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol.*, 2002; 13: 1786–1791.
2. Alm el-din M. A., et al. Breast cancer after treatment of hodgkin's lymphoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2009; 73, 69–74.
3. Anderson K., et al. Cost-effectiveness of preventive strategies for women with a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Ann Intern Med*, 2006; 144: 397–406.
4. Armstrong G.T., et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 2328–2338.
5. ATOC rialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Lancet*, 2002; 359: 2131–2139.
6. Baron J.A., Beach M., Mandel J.S., et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 1999; 340: 101–107.
7. Bhatia S., et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 4386–4394.
8. Bhojani N., Capitanio U., Suardi N., et al. The rate of secondary malignancies after radical prostatectomy versus external beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; 76: 342–348.
9. Birgisson H., et al. Occurrence of Second Cancers in Patients Treated With Radiotherapy for Rectal Cancer. *J clin oncol*, 2005; 23: 6126–6131.
10. Boorjian S., Cowan J.E., Konety B.R., et al. Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer. *J Urol*, 2007; 177: 883–887.
11. Brennan P., et al. Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br J Cancer*, 2000; 82: 1344–1347.
12. Brenner D.J., et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*, 2000; 88: 398–406.
13. Chaturvedi A. K., et al. Second Cancers After Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *J. clin oncol*, 2009; 27: 967–973.
14. Chavaudra J., et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer*, 2004; 110: 87–93.
15. Cohen R.J., et al. The risk of developing second cancers among survivors of childhood soft tissue sarcoma. *Cancer*, 2005; 103: 2391–2396.
16. Cuzick J. Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer*, 2008; 15: 10–16.
17. de Gonzalez D. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer*, 2010; 102: 220–226.
18. Dignam J.J., et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 2003; 95: 1467–1476.

19. Dores G.M., Metayer C., et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 3484–3494.
20. Duffield-Lillico A.J., Reid M.E., Turnbull B.W., et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11: 630–639.
21. Elmore J.G., Armstrong K., Lehman C.D., Fletcher S.W. Screening for breast cancer. *JAMA*, 2005; 293: 1245–1256.
22. Efrid J.T., et al. Risk of subsequent cancer following invasive or in situ squamous cell skin cancer. *Ann Epidemiol*, 2002; 12: 469–475.
23. Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 2002; 39: 311–314.
24. Evans H.S., et al. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2003; 90: 131–136.
25. Fowble B., et al. Second cancers after conservative surgery and radiation for stages I-II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51: 679–690.
26. Gao X., Fisher S.G., Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 56: 1038–1045.
27. Garber J.E., Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 276–292.
28. Guerin S., et al. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 2833–2839.
29. Guibout C., et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 197–204.
30. Gustavsson A., et al. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*, 2003; 42: 605–619.
31. Hjalgrim H., et al. Nonmelanoma skin cancer may be a marker of poor prognosis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*, 2000; 85: 639–642.
32. Jenkinson H.C., et al. A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. *British Journal of Cancer*, 2007; 97: 695–699.
33. Jonat W, Hilpert F, Maass N. The use of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005; 56 Suppl 1: 32–38.
34. Kenney L.B., Yasui Y., Inskip P.D., et al. Breast cancer after childhood cancer. *Ann Intern Med*, 2004; 141: 590–597.
35. Kim J.S., Lee H., Kim H., et al. Promoter methylation of retinoic acid receptor beta 2 and the development of second primary lung cancers in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 17–25.
36. Kirsh V.A., Hayes R.B, Mayne S.T., et al. Supplemental and dietary vitamin E, β -carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98: 245–254.
37. Knight J.A., Bernstein L., Largent J., et al: Alcohol intake and cigarette smoking and risk of a contralateral breast cancer. *Am J Epidemiol*, 2009; 169: 962–968.
38. Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al: Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet*, 1997, 350: 91–95
39. Lawless S.C., Verma P., Green D.M., et al. Mortality experiences among 15 year survivors of childhood and adolescent cancers. *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 48: 333–338.
40. Lee K-D., Chen S.-C., Chan C. H., et al. Increased Risk for Second Primary Malignancies in Women with Breast Cancer Diagnosed at Young Age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17: 2647–2655.
41. Li C.I., Malone K.E., Porter P.L., Daling J.R. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer*, 2003; 89: 513–518.
42. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L., et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 5312–5318.

43. Lippman S.M., Lee J.J., Karp D.D., et al. Isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93: 605–618.
44. Mayne S.T., Cartmel B. Chemoprevention of second cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15: 2033–2037.
45. Meadows A.T. Second tumors. *Eur J Cancer*, 2001; 37: 2074–2079.
46. Møller M., Friis S., Olsen J.H., et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 2285–2292.
47. Meijers-Heijboer H., Geel B., van Putten W.L.J., et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*, 2001; 345: 159–164.
48. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P., et al. Late mortality experience in 5 year survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 3163–3172.
49. Moon K., Stukenborg G.J., Keim J., et al. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*, 2006; 107: 991–998.
50. Mudie N. Y., Swerdlow A. J., Higgins C. D., et al. Risk of second malignancy after non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1568–1574.
51. Narod S.A., Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1656–1663.
52. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2006. Prostate cancer early detection [last accessed 2006 March 27].
53. Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E., et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy. *Blood*. 2002; 100: 1989–1996.
54. Park S. M., Lim M. K., Jung K. W., et al. Prediagnosis Smoking, Obesity, Insulin Resistance, and Second Primary Cancer Risk in Male Cancer Survivors: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 4835–4843.
55. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1659–1672.
56. Pignone M., Rich M., Teutsch S., et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk. *Ann Intern Med*, 2002; 137: 132–141.
57. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1616–1622.
58. Reid M.R., Duffield-Lillico A.J., Sunga A., et al. Selenium supplementation and colorectal adenomas. *Int J Cancer*, 2006; 118: 1777–1781.
59. Rex D.K., Johnson D.A., Lieberman D.A., et al. Colorectal cancer prevention 2000. *Am J Gastroenterol*, 2000; 95: 868–877.
60. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho A.P., et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975– 2005. MD http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
61. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1673–1684.
62. Rosenberg C.A., Greenland P., et al. Association of nonmelanoma skin cancer with second malignancy. *Cancer*, 2004; 100: 130–138.
63. Schaapveld M., Visser O., et al. Risk of new primary nonbreast cancers after breast cancer treatment. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1239–1246.
64. Schonfeld S.J., Gilbert E.S., Dores G.M., et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98: 215–218.
65. Sharif S., Ferner R., Birch J.M., et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2570–2575.

66. Smith T.J., Davidson N.E., Schapira D.V., et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 1080–1082.
67. Soerjomataram I., et al. Primary malignancy after primary female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 93: 91–95.
68. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V., et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 498–509.
69. Travis L.B., Hill D., Dores G.M., et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 1428–1437.
70. Travis L.B. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2020–2026.
71. Vaittinen P., Hamminki K.. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer*, 2000; 88: 998–1002.
72. Yadav B. S., Sharma S. C., Patel F.D., et al. Nonbreast second malignancies after treatment of primary breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2009, 73, 1489–1492.
73. Yu G.P., Schantz S.P., Neugut A.I., Zhang Z.F. Incidences and trends of second cancers in female breast cancer patients. *Cancer Causes Control*, 2006; 17: 411–420.