

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 II. Чинники ризику

Second malignant tumors
Part II. Factors of risk

Надумку Travis L.B. [1], групи других раків (ДР) забезпечують унікальний ключ до розуміння етіології механізмів раку.

Другі раки можуть бути пізніми наслідками лікування, як і дії чинників стилю життя, екологічного впливу, спадкових факторів і комбінованих впливів, зокрема генної природи і ген-генної взаємодії. Чинниками, що, можливо, сприяють розвитку полінеоплазій, вважають також гормональний фактор, спадковість (полінеоплазії в загальній популяції онкологічних хворих становлять 3,4%, а в «мультиплекс»-родинах — 12,0%) і вплив використовуваних у протоколах лікування першої пухлини (ПП) радіації і цитостатиків [2]. Можливо, що переважна більшість дослідників вважають ДР у хворих з тривалою виживаністю — визнаним пізнім наслідком специфічної терапії і генетичної схильності [3–10].

Travis et al. [11] згрупували ДР у три головні категорії за домінантними етіологічними впливами: а) синдромні; б) пов'язані з лікуванням і в) пов'язані з поєднаними етіологічними чинниками, роблячи наголос на невинятковості цих груп.

Подальше вивчення причин ДР, які включають вплив віку, стилю життя, хемотерапії (ХТ), радіотерапії (РТ) і генетичну схильність, вимагає продовження дослідження великої кількості хворих, що вижили після пухлин при широкому спектрі лікування [12, 13].

Вік

Виживання після лікування дитячого раку за останні десятиріччя значно поліпшилось, і 75% хворих дітей виживають як мінімум 5 років [14]. Проте живі впродовж тривалого часу після дитячих і юнацьких раків підвладні істотній додат-

ковій смертності, рецидивам первинної хвороби і ДР, котрі стають найчастішими причинами смерті [15, 16]. Вочевидь, що ПП в дітей і підлітків переважно є наслідком особливостей геному захворілої дитини, які, ймовірно, зберігаються і після її вилікування. Зважаючи на особливу чутливість тканин дитини до дії радіації і цитостатиків [17–21], є підстави вважати, що юний вік може бути найголовнішим кофактором підвищеного ризику розвитку ДР.

Молодий вік на час діагнозу раку грудної залози (РГЗ) є предиктором збільшеного ризику ДР [22]. У багатьох дослідженнях показано, що юний вік під час встановлення діагнозу лімфоми Годжкіна (ЛГ) становить головний чинник ризику наступного РГЗ, а у віці до 14 років — він найвищий [23–29]. У Франції і Англії вивчено 4230 випадків 5-річної виживаності після солідних пухлин дитячого віку. По 28 роках нагляду виникло 134 смертельних випадки ДР порівняно з очікуваними 13,3 для загальної популяції [30]. Аналіз SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program cancer registries) [31] стосовно радіоіндукованих солідних пухлин у хворих на РГЗ (328691 випадок першого РГЗ) показав, що солідні ДР частіше виникали у молодих жінок, ніж у жінок у менопаузі. Жінки з РГЗ мають більший ризик розвитку другого первинного РГЗ (ДРГЗ), ніж загальна популяція. Здається, що ця різниця ризиків вища для жінок віком до 45 років під час їх початкового діагнозу РГЗ, ніж для більш старших жінок [32–36].

Оцінено довготривалий ризик ДР після радіотерапії (РТ) гліом зорових шляхів (ГЗШ), пов'язаних з нейрофіброматозом I (НФ1) [37]. Встановлено істотне підвищення ризику ДР нервової

системи в пацієнтів з НФ1, які отримували РТ ГЗШ у дитинстві.

Дехто пропонує клініцистам використовувати вік для коригування лікування, призначаючи дітям раннього віку терапію іншу, ніж підліткам. Проте Constine et al. [38] показали, що вік, менший 12 років не є предиктором зростання ризику. Отже така стратегія може бути неефективною.

Анатомозалежність

Анатомозалежність ДР пов'язана, головним чином, з локалізацією ПП і типом лікування, зокрема опроміненням навколишніх тканин і органів. Проте, не виключається розвиток ДР у віддалених від ПП анатомічних ділянках і навіть з певним специфічним переважанням, так що можна, ймовірно, такі випадки пояснити синдромією появи захворювань.

У великому дослідженні [39] аналізовані дані реєстру Національного інституту раку США. Відібрані хворі на аденокарциному чи карциному тіла матки. Лікування проводилося хірургічне з РТ або без неї. У 12,2 % хворих, що вижили щонайменше 1 рік, виявлені ДР. Для деяких анатомічних ділянок кількість його випадків була підвищеною: товста кишка (SIR 1,25), пряма кишка (SIR 1,27), сечовий міхур і сечовід (SIR 1,78), позаорганна саркома (SIR 1,76), гостра лімфоцитарна лейкемія (SIR 1,55). Деякі анатомічні ділянки мають істотно підвищені частоти ДР після цервікального інтраепітеліального раку або раку шийки матки: відхідник — у 5,9 і 6,3, відповідно, легені — у 1,8 і 2,5, вульва — у 4,4 і 1,9, піхва — 18,5 і 8,0, нирки — у 1,6 і 1,9 [40].

Після негоджкінської лімфоми (НГЛ) було оцінено довготривалий анатомоспецифічний ризик ДР [41]. Обстежено когорту у 2456 пацієнтів з НГЛ, і кількість випадків ДР серед них зіставлено з очікуваною кількістю в загальній популяції для Англії і Велса. Відносний ризик для всіх разом новоутворів був істотно збільшений — RR 1,3, а для лейкемії і раку легені — 8,8 і 1,6, відповідно. Отже, пацієнти з НГЛ мають особливо підвищений ризик лейкемії і раку легені.

Генетичні і синдромні

Декілька чинників було досліджено у відношенні ризику раку контралатеральної ГЗ (РКГЗ), зокрема генетична схильність, родинний анамнез [32, 34, 36, 42–44] і расова приналежність

[45]. Для хворих на РГЗ ризик РКГЗ був підвищений у 2–3 рази і сягав 30–50 % усіх ДР цих пацієнтів [43, 46–50]. З погляду генетики, ризик виникнення злоякісних новоутворів, зокрема множинних, зумовлюється як інтенсивністю впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, так і ступенем спадкової схильності до розвитку пухлин [51, 52]. За даними деяких авторів [53], у 25 % хворих з ДР на рак хворіли й інші члени родини. За даними аналізу Шведського канцер-реєстру і Шведського статистичного реєстру поколінь, існує збільшення ризику ДР, асоційоване з кількістю родичів з онкологічним анамнезом: за наявності 1 родича ризик становив 3,01; при 2 і більше — 3,45 [54]. Значення генетичної схильності як фактора розвитку ДР відмічено в роботі [12]. Стверджуються, що ДР, які виникають у пацієнтів з великим терміном виживаності, можливо є спорадичними, які сталися б так чи інакше завдяки зовнішнім чи генетичним чинникам [55], або є визнаним пізнім наслідком специфічної терапії раку і генетичної схильності [3–9].

Хворі з генетичною схильністю, як наприклад, при спадковій ретинобластомі [56–59], нейрофіброматозі 1-го типу [37, 60, 61] та синдромі Лі-Фраумена [62, 63], мають підвищений ризик будь-якого ДР.

Проте, були доведені незалежні від генетичних факторів асоціації між специфічним типом ПП і типом ДР, наприклад, РГЗ [25, 26, 64–69], рак щитоподібної залози [65, 66] і лейкоз [65, 70] після ЛГ, злоякісна пухлина кістки після такої ж пухлини [57, 71, 72] чи після саркоми м'яких тканин [63, 71].

Декілька генетичних синдромів збільшують ризик другого РГЗ (ДРГЗ), злоякісних пухлин яєчників і пухлин інших локалізацій (РГЗ у чоловіків, первинно-множинний РГЗ, рак яєчника із сімейним анамнезом РГЗ або яєчника, РГЗ і рак яєчника в однієї жінки, двосторонній РГЗ, єврейська спадковість Ашкеназі). Знання цих синдромів має поліпшувати стратегію своєчасної діагностики ДРГЗ у такого контингенту підвищеного ризику [73]. У хворих на ДРГЗ ризик виникнення раку ендометрія підвищується на 12 % [73]. Дослідження статевих відмінностей у рівнях ризику виникнення других пухлин після лікування ЛГ у дитинстві засвідчило, що чоловіки

мали захворюваність на них у 18 разів більшу, ніж очікувана в загальній популяції, тоді як жінки — у 57 разів [74].

Стиль життя

Обстежено 58068 пацієток з діагнозом інвазивного РГЗ у порівнянні з загальною голландською жіночою популяцією [75]. Встановлено, що спадкова схильність і такі фактори, як надлишкова маса тіла, паління, репродуктивні фактори істотно впливають на ризик розвитку будь-якого ДР після РГЗ, що зумовлює, як відмічають автори, необхідність вести просвітницьку роботу щодо запобігання ДР після РГЗ.

Асинхронний РКГЗ є важливою обставиною для пацієток з РГЗ, що вижили, позаяк ризик розвитку в них РКГЗ у 2–6 разів вищий, ніж ризик розвитку першого РГЗ у жінок загальної популяції [32]. У двох дослідженнях не встановлено залежності між ожирінням і РКГЗ [42, 76], у чотирьох пізніших дослідженнях такий зв'язок встановлено [77–80]. Дані відносно вживання алкоголю і паління дозволяють говорити про деякий підвищений ризик [42, 76]. Проте Trentham-Dietz et al. [79] не знайшли зростання ризику при вживанні алкоголю і палінні, у роботі Knight et al. [81] не встановлено зв'язку між палінням і ризиком РКГЗ, а Li et al. повідомили про відсутність зв'язку між ризиком РКГЗ і вживанням алкоголю [80]. В подальших опублікованих великих дослідженнях методом «випадок-контроль» було показано, що регулярне вживання алкоголю збільшує ризик РКГЗ на 30%, а паління — не збільшує [81]. Деякі інші дані отримано в дослідженні [82], в якому теж оцінювали зв'язок між ожирінням, вживанням алкоголю та палінням і ризиком інвазивних РКГЗ. В дослідження включено 365 пацієток з інвазивними РГЗ з наявними естрогенними рецепторами і РКГЗ, і 726 контрольних випадків — тільки з першим РГЗ і також позитивними естрогенними рецепторами. Ожиріння, вживання 7 разів на тиждень і більше алкогольних напоїв і поточне паління всі прямо корелювали з ризиком РКГЗ: ці фактори збільшують ризик такого раку в 7,2 разу.

Автори Li et al. в своїй публікації [82] зробили припущення, що підвищена маса тіла збільшує ризик РКГЗ через зміни рівня естрогену. Це особливо вражає, оскільки в їх дослідженні 39% осіб досліджуваної групи і 30% контрольної ніколи

не отримували будь-якої гормональної терапії після ПРГЗ, і тільки 14,5% хворих першої групи і 18,5% контролю повністю завершили рекомендований 5-тирічний курс ад'ювантного гормонального лікування.

Увагу багатьох дослідників привертало з'ясування зв'язку репродуктивного анамнезу і ризику РКГЗ. Деякі з них повідомляли, що пізня вагітність [34, 83, 84] і мала кількість пологів чи їх відсутність [34, 43, 76, 85] асоційовані зі збільшеним ризиком РКГЗ, тоді як інші не знайшли жодних істотних асоціацій між цими чинниками і ризиком РКГЗ [35, 42, 86]. Ідентифікація чинників, асоційованих зі збільшеним ризиком асинхронного РКГЗ, важлива для розвитку стратегії його раннього виявлення. Аби вирішити деякі з неузгодженостей попередніх досліджень стосовно взаємовідношення репродуктивного анамнезу і ризику РКГЗ, було проведено дослідження методом «випадок-контроль» серед великої кількості пацієнтів з РГЗ у п'яти профільних канцер-регістрах, щоб визначити, чи змінюють спостережувані асоціації інші чинники ризику [87]. Було встановлено, що збільшення кількості доношених вагітностей істотно зворотно асоціює з ризиком РКГЗ ($P = 0,001$). Жінкам з раннім менархе (до 13 років) властивий підвищений ризик РКГЗ ($RR = 1,26$). Вік першої доношеної вагітності, анамнез грудного годування і вік менопаузи невірогідно асоціюють з ризиком РКГЗ. Отже, вік менархе і аналогічні фактори ризику для ПРГЗ, асоціюють також і з РКГЗ, тоді як інші репродуктивні фактори ризику, пов'язані з ПРГЗ, є маловажливими чинниками розвитку РКГЗ [87].

У чоловіків, які вижили після будь-якої ПП, досліджено залежність ризику ДР від паління, ожиріння та інсулінорезистентності. Другий рак легені був істотно асоційованим з палінням. Ожиріння істотно асоціювалося з високим ризиком колоректального і генітоурінального ДР. Пацієнти з високим рівнем сироваткової глюкози натщесерце мали підвищений ризик гепатопанкреатобіліарного ДР [88].

Рак шийки матки (РШМ) зустрічається у двох гістологічних формах: як плоскоклітинний рак (ПКР) і аденокарцинома (АК) [89], що спричиняються людською папіломавірусною (HPV) інфекцією за участю кількох кофакторів ризику,

зокрема особливостей сексуальної поведінки [90–94]. Оцінено ризик ДР серед хворих на РШМ [95–100], що вижили. Підвищений ризик ДР є результатом впливу кількох факторів, зокрема РТ, HPV-інфекції, паління і гормональних чинників. Ризик для курців сигарет був істотно підвищений в обох групах тільки для раку легені.

Хірургія

Хворі, що отримали хірургічне лікування з приводу недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) ранньої стадії, мають високий ризик розвитку ДР, які є однією з головних причин низького рівня виживаності [101]. Після радикальної простатектомії рецидив раку настає протягом 2 перших років приблизно у 45 % чоловіків; у 77 % — протягом перших 5 і у 96 % — 9 років. Дані щодо ДР простати менш чіткі [40].

Хемотерапія

Найбільше досліджень щодо значення хемотерапії (ХТ) першої пухлини як чинника розвитку ДР було проведено серед жінок, вилікуваних від РГЗ, та хворих, що вижили після ЛГ.

Роль РТ, ХТ і гормональних факторів в етіології виникнення ДР після лікування ЛГ викладено Travis [1]. Ризик зростає як після ХТ, так і після РТ (переважно після ХТ). Пік захворюваності після ХТ припадає на 5–10 років. Основний фактор ризику розвитку гострого мієлолейкозу (ГМЛ) — алкілюючі агенти. Доза препарату збільшує ризик; 5-річна виживаність усього 4,9 %. Ризик ГМЛ після РТ ЛГ у 2 рази менший, ніж після ХТ. Після лікування ЛГ мустаргеном, дакарбазином і циклофосфаном збільшується вірогідність захворювання на рак легені, сечового міхура і остеосаркому. Обстежено 58068 пацієнток з діагнозом інвазивного РГЗ в порівнянні із загальною жіночою популяцією, Schaapveld M. et al. [75]. Абсолютний надлишковий ризик ДР після інвазивного РГЗ становив 13,6 випадку на 10000 людино-років. Серед пацієнток, які отримували ХТ, був підвищений ризик меланоми і раку матки. В дослідженні Kirova Y. M. et al. [55] проаналізовано дані 16705 виживших хворих на РГЗ, лікованих у Curie Institute різними режимами ХТ і/або гормонотерапією (2–5 років тамоксифен). Обчислено стандартизований коефіцієнт ризику (SIR) для кожного типу ДР на основі даних для загальної популяції 5 регіональних реєстрів Франції. Медіана послідовного нагля-

ду 10,5 року, протягом яких у 709 пацієнток розвинувся ДР. Найбільше підвищення ризику було для лейкемії (SIR: 2,07), раку яєчника (SIR: 1,6) і гінекологічного (шийка/ендометрій) раку (SIR: 1,6). Підвищення ризику лейкемії було чітко пов'язане з ХТ, а для гінекологічних раків — з гормонотерапією. Встановлено, що ад'ювантна гормонотерапія дозволяє знизити ризик РКГЗ на 47 % [102], а використання тамоксифену при лікуванні РГЗ асоціюється зі зростанням ризику ДР матки [103–107].

Деякі автори повідомили, що ліковані ХТ, особливо алкілюючими засобами в поєднанні з РТ при ЛГ, зазнавали зниженого ризику РГЗ [66, 108–110]. Дія алкілюючих засобів на функцію яєчників з можливою індукцією передчасної менопаузи, а також зменшення полів опромінення, асоційоване із застосуванням ХТ, можуть пояснити цей знижений ризик. Але Travis et al. [66] пишуть про те, що зниження ризику РГЗ, пов'язаного з ХТ, може бути обмежене жінками Європи з причини превалювання і дієвості гормональної терапії в Північній Америці, яка протидіє захисному ефекту ХТ [66]. Hancock et al. [23] повідомили, що хворі, ліковані тільки РТ з приводу ЛГ, мали знижений ризик порівняно з лікованими комбінованою терапією. Проте, ефект ХТ зникав при наступному нагляді протягом більше 15 років. Alm el-Din M. A. et al. [111] відзначають, що додавання ХТ як з алкілюючими засобами, так і без них, не спричиняє істотної редукції ризику РГЗ серед тих, хто вижив після ЛГ.

У жінок з ЛГ, лікованих у віці до 41 року, що вижили, із застосуванням антиестрогенної ХТ і РТ на ділянку таза, ризик радіогенного РГЗ був нижчий у зв'язку з більш раннім настанням менопаузи [67, 109]. Проте у тих з них, хто вижив після дитячої ЛГ, цей захисний ефект антиестрогенної ХТ не був явним, тоді як ефект РТ на ділянку таза мав місце [25, 112]. Показано високий ризик РГЗ після ЛГ (RR 7,01) і незалежність цього надлишку ризику від ХТ [113].

Прогноз хворих на рак яєчка і ЛГ істотно поліпшився із застосуванням сучасної ХТ і РТ. Утім, ті, хто вижив при цих захворюваннях, піддаються ризику виникнення других солідних злоякісних утворів, починаючи з 10–15 років після встановлення діагнозу [67, 114–124].

Діти, яких лікували алкілюючими агентами, епі-подофілотоксинами і антиметаболітами з приводу пухлини, зазнають збільшеного ризику розвитку ДР [12, 70, 125–129].

Згідно зі спостереженнями [130], ризик розвитку ДР після перенесеного лікування істотно зростає внаслідок впливу мутагенної та імуносупресивної дії ХТ, наявності у частини пацієнтів генетичних або спадкових синдромів. Відомо, що тією чи іншою мірою лейкозогенна дія властива таким препаратам: алкілюючі агенти, інгібітори топоізомерази та препарати платини. Під захворюваності на гострі мієлолейкози припадає на 5–10-й роки після ХТ першої пухлини.

Оцінено ризик розвитку ангіосаркоми після РТ і ХТ серед усіх пацієнтів з РГЗ, раком шийки матки, тіла матки, легені, яєчників, простати і прямої кишки, а також лімфомами, діагностованими у Фінляндії протягом 1953–2003 рр. Під послідовним наглядом було 1,8 млн людино-років, розвинулось 19 ангіосарком, усі — після РГЗ чи гінекологічних раків. Надлишковий розвиток ангіосарком при РТ без ХТ $SIR = 6,0$, а після комбінованого лікування РТ + ХТ $= 100$ [131].

Ризик лейкемії був суттєво збільшеним після ХТ ($RR\ 10,5$) негоджкінської лімфоми (НГЛ) [41]. Встановлено також збільшення ризиків після ХТ для раку легені ($RR\ 1,9$) і товстої кишки ($RR\ 2,1$). Отже, ХТ надає схильність до підвищення ризику лейкемії, можливо, колоректального раку і раку легені.

У деяких дослідженнях [132–136], але не всіх [137–141], повідомлялося про підвищений ризик ДР, наступного за НГЛ. Більшість дослідників виявили збільшений ризик лейкемії, особливо гострої нелімфоцитарної лейкемії (ГНЛЛ) [133, 136, 141–144], асоційованої з алкілюючою ХТ як єдиним методом лікування чи комбінованим з опроміненням [145, 146]. Збільшений ризик раку сечового міхура після НГЛ був пов'язаний з накопиченими дозами циклофосфаміду [147, 148]. Ризик ДР після НГЛ відповідно до лікування оцінено також Mudie N. Y. et al. [41]. Відносний ризик (RR) для всіх разом новоутворів був збільшеним ($RR\ 1,3$), ризик лейкемії — суттєво збільшеним після ХТ ($RR\ 10,5$) і змішаного типу лікування ($RR\ 13,0$).

Стандартизоване відношення смертності (СВС) у тих, хто вижив протягом щонайменше 5 років після солідних дитячих пухлин, було одна-

ковим для однієї тільки РТ чи ХТ, проте при їх поєднаному застосуванні величина показника була вищою. Впродовж нагляду СВС знижувалося, а абсолютний надлишок істотно зростав щонайменше протягом 25 років. Ця часова особливість характерна як для окремих РТ і ХТ, так для їх поєднаного застосування. Особливо високий ризик був у тих, кого лікували алкілюючими препаратами [30].

Радіотерапія

Призначення радіотерапії з приводу збільшення тимуса в немовлят і протягом раннього дитинства ґрунтувалося на непорозуміннях відносно діапазону норми розміру дитячих зобних залоз і страху, що збільшений тимус міг призвести до *status lymphaticus* і задушення [149, 150]. Когорту осіб, яких лікували від цього стану в Рочестері (штат Нью-Йорк) між 1926 і 1957 роками, і їх нелікованих сіблінгів обстежували на рак [17]. Встановлено, що жінки з опроміненою зобною залозою мали у 3,6 разу вищий ризик РГЗ, ніж неліковані.

Після хемопроменевого лікування ЛГ часто спостерігаються ДР, зумовлені тривалим і інтенсивним лікуванням із застосуванням цитостатиків і значних доз опромінення [151, 152]. Радіація — відомий чинник ризику виникнення РГЗ, особливо коли опромінення відбулося в молодому віці [153, 154]. Вірогідне свідчення цього отримано з досліджень жінок з ЛГ, що вижили [23, 25, 66, 108, 119, 155–159]. Пацієнтки, ліковані у віці до 20 років, з середніми дозами ~ 40 Гр мають оцінену кумулятивну захворюваність на РГЗ 1 на 8 у віці 40 років, подібно до типової американської жінки, що живе до 75 років [25, 112, 156]. Знання цього збільшеного ризику РГЗ й іншої захворюваності від РТ вимагає в поточній практиці загалом обмежувати протягом дитинства сумарну дозу опромінення грудної клітки 25 Гр або менше, що при застосуванні захисту дає $\sim 1,25$ Гр (5% з 25 Гр) на ГЗ. Проте, ця межа встановлена відносно недавно, так що її вплив на захворюваність на РГЗ залишається значною мірою невідомим.

У когорті 3-річних дівчинок, які вижили після лікування ЛГ у восьми центрах Франції і Англії, зібрано дані щодо застосування РТ [113]. Середня доза на залозу становила 5,06 Гр, підведених в середньому за 20 фракцій. Після РТ у 13 пацієн-

ток розвинувся РГЗ. Кумулятивний ризик за 30 років після першого раку становив 2,8%, а за 40 років — 5,1%. Дані підтверджують високий ризик РГЗ після ЛГ (RR 7,01) і незалежність цього надлишку ризику від дози радіації.

Значно підвищений ризик РГЗ після РТ з приводу ЛГ істотно впливає на виживаність жінок при цьому захворюванні [8, 68, 120, 160–163]. Зокрема, значно підвищений ризик РГЗ після РТ був ідентифікований як серйозний наслідок для тих жінок, що вижили [23, 25, 28, 156, 164]. У двох дослідженнях встановлено, що ризик РГЗ протягом перших 5–10 років після РТ-лікування ЛГ значно підвищений [26, 111]. Зі збільшенням терміну після опромінення ризик зростає протягом 15 років і більше [23, 24, 26, 28, 111]. Дослідження також демонструють збільшений ризик РГЗ аж до 30 і більше років після лікування у жінок, що мали РТ у молодому віці [25, 29, 65, 120, 123]. Чим молодше пацієнт під час РТ, тим вищий ризик, а найвищий відзначено у пацієнтів, молодших 14 років. Вірогідно найвищий ризик спостерігається по 15 і більше років після мантійного опромінення [29], а за даними дослідження [111], ризик РГЗ не залежить від методики опромінення. Канцерогенний ефект починається вже з дози 10 Гр, тому всі хворі потрапляють після РТ до групи ризику. Після ЛГ ризик РГЗ пов'язують, головним чином, з опроміненням уражень, локалізованих вище діафрагми. Жінки, що отримували опромінення у формі мантії, зазнають ризик РГЗ у 30 разів вищий, ніж жінки в загальній популяції [165]. Travis et al. [66] повідомили про зростання ризику РГЗ від підвищення дози. В інших дослідженнях також був показаний вищий ризик РГЗ у пацієток, які отримали 40 Гр чи більше протягом лікування ЛГ порівняно з тими, яким було відпущено нижчі дози [23, 156, 166]. Недавні тривалі дослідження пацієток з ЛГ [66, 109], яких піддавали РТ, показали високий ризик радіогенного раку в ділянках, опромінених у дозі 40 Гр. Залежність «доза-ефект» доведена для поглинутої дози в ділянці груді, в якій розвинулася пухлина [67, 109]. Аналогічно Tinger et al. [166] приписують підвищену частість РГЗ в ранній період лікування практиці переднього мантійного поля і пов'язаній з цим високої дози на ГЗ. У дослідженні Koh et al. [167] відмічено істотне відносне зниження ризику РГЗ при переході від мантійно-

го опромінення в дозі 35 Гр до опромінення в тій же дозі зі складного поля. Мантійне поле опромінення (аксиллярні, середостінні і шийні вузли) було пов'язано з підвищеним у 2,7 разу ризиком порівняно з опроміненням у таких же дозах (36–44 Гр) тільки середостіння [168]. Жінки з інтактною оваріальною функцією ≥ 20 років після РТ у молодому віці (< 31 року) зазнавали більшого ризику, ніж з меншою 10 років інтактною функцією яєчників. Зменшення об'єму опромінення проявлялося в зниженні ризику РГЗ після ЛГ.

Ризик розвитку ДР після лікування ЛГ у дівчинок становить 107, а у хлопчиків тільки 30. До того ж, у дівчинок майже весь ризик припадає на РГЗ. Чи варто знижати дози РТ при лікуванні ЛГ заради зменшення ризику ДР? Ні, оскільки «на компенсацію» зниження ризику другого раку зростає ризик рецидиву ЛГ. Стурбовані клініцисти бачать розв'язання проблеми ДР у виключенні РТ з програм лікування ЛГ. Проте Constine et al. [38] показали, що вік, менший 12 років, не є предиктором зростання, отже, така стратегія може бути не ефективною. Інші дослідники пропонують виключати РТ з протоколів для дівчинок-підлітків, яким необхідне опромінення грудної клітки. Але найчастіший підтип ЛГ, класична ЛГ, зазвичай проявляється ураженням середостіння в дівчинок-підлітків і часто великого об'єму. Це саме та клінічна ситуація, за якої опромінення необхідне.

Серед пацієток із інвазивним РГЗ, які отримували РТ у віці менше 50 років, був підвищений ризик раку легені порівняно із загальною жіночою популяцією [75].

Жінки з РГЗ, що отримали хірургічне лікування з РТ, мали порівняно з жінками загальної популяції вищий майже вдвічі ризик солідних ДР пухлин плеври, стравоходу, кісток, м'яких тканин і другої груді — у місцях, що отримали дозу опромінення від РТ в 1 Гр і більше. Частота ДР знизилася після 1993 р., коли було впроваджено точне планування РТ і опромінення на лінійних прискорювачах [31].

У праці [55] досліджено ризик ДР у тих, хто вижив, після лікування РГЗ відповідно до отриманої терапії. Істотний вплив на виникнення лейкемії і гінекологічних раків мала РТ. Підвищений ризик сарком і раку легені був властивий РТ. Проте абсолютний ризик малий.

Рандомізовані дослідження та дослідження на базі канцер-реєстру показали, що РТ значно скорочує ризик рецидиву і смертності у хворих на РГЗ, але також збільшує ризик других раків — легені, стравоходу, м'якої тканини, протилежної грудної залози та лейкомії [10, 45, 169–171].

Аналізовані дані SEER стосуються радіоіндукованих солідних пухлин у хворих на РГЗ [31]. Із 328691 клінічного випадку першого РГЗ, внесеного до SEER з 1973 по 2000 р., відібрано 182057 хворих, що прожили 5 і більше років. З них 38% проведено лікування в обсязі операція + РТ, а 62% — тільки хірургічне. Солідний ДР розвинувся у 15498 осіб (8,5%), зокрема в 6491 випадку — РКГЗ. Хворі, що отримали хірургічне лікування з РТ, мали порівняно з жінками загальної популяції вищий майже вдвічі ризик розвитку ДР плеври, стравоходу, кісток, м'яких тканин і другої ГЗ — у місцях, що отримали дозу опромінення в 1 Гр і більше. Частіше ДР виникають у молодих жінок, ніж у жінок у менопаузі. Частота других пухлин знизилася після 1993 р., коли було впроваджено точне планування РТ і опромінення на лінійних прискорювачах. Оскільки зараз у всьому світі використовують у ризик-адаптованих протоколах низькі дози, обмежені поля опромінення і ХТ у лікуванні більшості дітей з ЛГ, можемо припустити, що ризик послідовних других злоякісних пухлин після ЛГ знижуватиметься в прийдешні роки [172].

Оцінено ризик розвитку ангіосаркоми після РТ серед усіх пацієнтів з раком ГЗ, шийки матки, тіла матки, легені, яєчників, простати і прямої кишки, а також лімфом. Під послідовним наглядом було 1,8 млн людино-років, розвинулося 19 ангіосарком, усі — після РГЗ чи гінекологічних раків. Надлишковий розвиток ангіосарком при РТ SIR становив порівняно з контрольною групою 6,0, а після РТ + ХТ — 100. Щодо підвищеного ризику розвитку ангіосарком як ДР, встановлено, що зв'язок їх появи з РТ непевний [131].

Гліоми зорових шляхів (ГЗШ) — найпоширеніші пухлини ЦНС у хворих на нейрофіброматоз I (НФ I). Оцінено тривалий ризик других пухлин після РТ ГЗШ [37]. Існує істотне підвищення ризику ДР нервової системи в пацієнтів, які отримували РТ ГЗШ, особливо, якщо лікування проводилося в дитинстві. Отже, РТ у дітей із ГЗШ може бути використано тільки за умови її абсо-

люотної необхідності. Також повідомлялося про підвищений ризик гліом не-ЗТ і злоякісних пухлин оболонки периферичних нервів після РТ [173]. Взагалі пілоїдні (волосоподібні) астроцитомизберігають свій доброякісний стан протягом багатьох років, але є поодинокі приклади малігнізації, в основному в пацієнтів з попередньою РТ [174]. Оцінка результатів РТ щодо ДР таза — раку передміхурової залози, яєчка, шийки і тіла матки підтвердила концепцію підвищеного ризику ДР серед пацієнтів, лікованих РТ [97, 175–179].

Проаналізовано поширеність ДР у пацієнтів з ректальним раком, лікованих додатково до хірургії зовнішньою РТ [180]. Преоперативну РТ призначали в усіх стадіях, а постоперативну — у II і III (фінські дані), або проводили тільки хірургічне лікування. Загалом розвинулось 122 других раки у 115 пацієнтів (7%) із 1599 лікованих від першого раку. Більше ДР виникло в хворих, які приймали РТ (відносний ризик RR 1,85). Істотно вищий ризик ДР у групі таких пацієнтів спостерігався для органів у об'ємі опромінення або суміжних з ним, але не за його межами. Локальний рецидив або ДР мали 20,3% пацієнтів з РТ, порівняно з 30,7% хворих без РТ. Підвищений ризик ДР виявляється у пацієнтів, лікованих РТ додатково до хірургії ректального раку, проте позитивний ефект опромінення видається домінуючим, як показує редукція сумарних ризиків локальних рецидивів і других пухлин.

Оцінено роль дози радіації, ХТ та інших факторів у розвитку раку шлунка в пацієнтів після лікування раку яєчка (РЯ) чи ЛГ [181]. Виникнення раку шлунка істотно залежало від дози опромінення при РТ. Рекомендують у всіх випадках проводити лікування якнайменшими дозами або взагалі без РТ, але ж без шкоди самому лікуванню. Особливо це важливо для наймолодших пацієнтів, позаяк їх чутливість до канцерогенної дії радіації вища і, крім того, вони будуть відносно молодими в момент можливого розвитку другого первинного раку шлунка через 10–25 років. Видається, що ризик раку шлунка зростає зі збільшенням дози опромінення. Утім, немає жодної інформації відносно нахилу кривої «доза–ефект» для доз, вищих за 15 Гр [182–184].

Підвищує ризик ДР РТ на ділянку таза: коло-ректального, сечового міхура, а також лейкомії

[96, 185–188]. При РТ раку шийки матки виникає великий ризик виникнення раку тіла матки та прямої кишки через 13–18 років після лікування [72].

Зі всіх ключових публікацій, що стосуються ДР після РТ з приводу локалізованого раку простати, шість показали невелике, але статистично істотне збільшення ризику [189–194]. Найнадійніші дані й висновки отримано в SEER на основі випадкових спостережень ДР. Останні включали ДР пухлини сечового міхура, прямої кишки, легені тощо. Серед дослідників Neugut et al. [194] були першими, хто продемонстрував статистично істотне збільшення частоти виникнення ДР сечового міхура після РТ з приводу раку простати. Moon et al. [190] дослідили найбільшу когорту пацієнтів ($n = 144162$) і підтвердили дані Neugut et al.

Travis L.B. [1] встановив, що РТ є чинником ризику для саркоми кісток і м'якої тканини.

Література

1. Travis L.B. // *Acta. Oncol.* – 2002. – Vol. 41. – P. 323–333.
2. Бехтерева С.А., Важенин А.В. // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 103–108.
3. Meadows A.T., Strong L.C., Li F.P. et al. // *Cancer.* – 1980. – Vol. 46. – P. 2603–2606.
4. Mike V., Meadows A.T., D'Angio G.J. // *Lancet.* – 1982. – Vol. 2. – P. 1326–1331.
5. Meadows A.T., Baum E., Fossati-Bellani F. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 532–538.
6. Olsen J.H., Garwicz S., Hertz H. et al. // *Br. Med. J.* – 1993. – Vol. 307. – P. 1030–1036.
7. de Vathaire F., Francois P., Hill C. et al. // *Br. J. Cancer.* – 1989. – Vol. 59. – P. 792–796.
8. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 618–629.
9. Meadows A.T. // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P. 2074–2079.
10. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
11. Travis L.B., Rabkin C., Brown L.M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 15–25.
12. Kony S.J., de Vathaire F., Chompret A. et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 91–95.
13. Jenkinson H.C., Winter D.L., Marsden H.B. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 97. – P. 695–699.
14. Toms J.R. (ed) *Cancer Stats Monograph*. London: Cancer Research UK, 2004.
15. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3163–3172.
16. Lawless S.C., Verma P., Green D.M. et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2007. – Vol. 48. – P. 333–338.
17. Hildreth N.G., Shore R.E., Dvoretzky P.M. // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1281–1284.
18. Lundell M., Mattsson A., Karlsson P. et al. // *Radiat. Res.* – 1999. – Vol. 151. – P. 626–632.
19. Modan B., Chetrit A., Alfandary E., Katz L. // *Lancet.* – 1989. – Vol. 151. – P. 629–631.
20. Myrden J.A., Hiltz J.E. // *CMAJ.* – 1969. – Vol. 100. – P. 1032–1034.
21. Miller A.B., Howe G.R., Sherman G.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 1285–1289.
22. Kuan-Der Lee, Shin-Cheh Chen, Chunhuang Hubert Chan et al. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 10. – P. 2647–2655.
23. Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – P. 25–31.
24. Travis L.B., Curtis R.E., Boice J.D. Jr. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 352–353.
25. Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 745–751.
26. Metayer C., Lynch C.F., Clarke E.A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2435–2443.
27. Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E. et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1989–1996.
28. Wahner-Roedler D.L., Nelson D.F., Croghan I.T. et al. // *Mayo. Clin. Proc.* – 2003. – Vol. 78. – P. 708–715.
29. 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.
30. Tukenova M., Diallo I., Hawkins M. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 707–715.
31. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102. – P. 220–226.
32. Chen Y., Thompson W., Semenciw R. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 1999. – Vol. 8. – P. 855–861.
33. Chen Y., Semenciw R., Kliever E. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2001. – Vol. 67. – P. 35–40.
34. Vaittinen P., Hamminki K. // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 998–1002.
35. Li C.I., Malone K.E., Porter P.L., Daling J.R. // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89. – P. 513–518.
36. Fowble B., Hanlon A., Freedman G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 51. – P. 679–690.
37. Sharif S., Ferner R., Birch J.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2570–2575.
38. Constine et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 24–33.
39. Lonn E.S., Gilbert E., Ron S.A., Smith M., Stovall R.E. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 464–474.
40. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2006. Prostate cancer early detection* [last accessed 2006 March 27].
41. Mudie N.Y., Swerdlow A.J., Higgins C.D. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 10. – P. 1568–1574.
42. Horn P.L., Thompson W.D. // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – Vol. 128. – P. 309–323.
43. Cook L.S., White E., Schwartz S.M. et al. // *Cancer Caus. Control.* – 1996. – Vol. 7. – P. 382–390.
44. Bernstein J.L., Thompson W.D., Risch N., Holford T.R. // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 937–948.
45. Gao X., Fisher S.G., Emami B. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 56. – P. 1038–1045.
46. Harvey E.B., Brinton L.A. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – Vol. 985. – P. 68:99–112.
47. Volk N., Pompe-Kirn V. // *Cancer Caus. Control.* – 1997. – Vol. 8. – P. 764–770.
48. Storm H.H., Jensen O.M. // *Br. J. Cancer.* – 1986. – Vol. 54. – P. 483–492.
49. Evans H.S., Lewis C.M., Robinson D. et al. // *Ibid.* – 2001. – Vol. 84. – P. 435–440.
50. Soerjomataram I., Louwman W.J., de Vries E. et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 93. – P. 91–95.
51. Чиссов В.И. и др. *Первично-множественные злокачественные опухоли.* – М., 2000. – С. 18–20.
52. Акуленко Л.В., Глазкова Т.Г., Кошечев В.А., Чудина А.П. // *Вопр. онкол.* – 1986. – Т. 36, № 8. – С. 61–65.
53. Kagami J., Sakurai T., Harcaama M. et al. // *Jap. J. Cancer Clin.* – 1980. – Vol. 26, № 9. – P. 896–899.
54. Andersson A., Enblad G., Tavelin B. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 98. – P. 1001–1005.
55. Kirova Y.M., De Rycke Y., Gambotti L. et al. // *Ibid.* – P. 870–874.
56. Wong F.L., Boice J.D. Jr., Abramson D.H. et al. // *JAMA.* – 1997. – Vol. 278. – P. 1262–1267.
57. Hawkins M.M., Wilson L.M., Burton H.S. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol. 88. – P. 270–278.

58. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2272–2279.
59. Moll A.C., Imhof S.M., Bouter L.M. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 67. – P. 515–519.
60. Little M.P., de Vathaire F., Shamsaldin A. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 78. – P. 269–275.
61. Matsui I., Tanimura M., Kobayashi N. et al. // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72. – P. 2746–2754.
62. Hisada M., Garber J.E., Fung C.Y. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 606–611.
63. Cohen R.J., Curtis R.E., Inskip P.D. et al. // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 2391–2396.
64. Guibout C., Adjad E., Rubino C. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197–204.
65. Green D.M., Hyland A., Barcos M.P. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1492–1499.
66. Sankila R., Garwicz S., Olsen J.H. et al. // *Ibid.* – 1996. – Vol. 14. – P. 1442–1446.
67. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M. et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 465–475.
68. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., van't Veer M.B. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 487–497.
69. Wolden S.L., Lamborn K.R., Cleary S.F. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 16. – P. 536–544.
70. Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L. et al. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4386–4394.
71. Le Vu B., de Vathaire F., Shamsaldin A. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P. 370–377.
72. Garwicz S., Anderson H., Olsen J.H. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 88. – P. 672–678.
73. Vogel V.G. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2027–2032.
74. Tarbell N.J., Gelber R.D., Weinstein H.J. et al. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1428–1432.
75. Schaapveld M., Visser O., Louwman M.J. et al. // *Based Study J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 8. – P. 1239–1246.
76. Bernstein J.L., Thompson W.D., Risch N. et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 136. – P. 925–936.
77. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1467–1476.
78. Dignam J.J., Wieand K., Johnson K.A. et al. // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2006. – Vol. 97. – P. 245–254.
79. Trentham-Dietz A., Newcomb P.A., Nichols H.B. et al. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 105. – P. 195–207.
80. Li C.I., Malone K.E., Porter P.L. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89. – P. 513–518.
81. Knight J.A., Bernstein L., Largent J. et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 962–968.
82. Li Ch. I., Daling J.R., Porter P.L. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 32. – P. 5312–5318.
83. Kelsey J.L., Gammon M.D. // *Cancer J. Clin.* – 1991. – Vol. 41. – P. 146–165.
84. Liu Q., Wu J., Mambe M. et al. // *Cancer Caus. Control.* – 2002. – Vol. 13. – P. 299–305.
85. Storm H.H., Andersson M., Boice J.D. Jr. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1992. – Vol. 84. – P. 1245–1250.
86. Boice J.D. Jr., Harvey E.B., Blettner M. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 781–785.
87. Largent J.A., Capanu M., Bernstein L. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2007. – Vol. 16. – P. 906–911.
88. Park S.M., Lim M.K., Jung K.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 30. – P. 4835–4843.
89. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 1035–1044.
90. Berrington de Gonzalez A., Sweetland S., Green J. // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 1787–1791.
91. Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 303–315.
92. Hildesheim A., Berrington dG. // *Ibid.* – P. 292–293.
93. Appleby S., Beral V., Berrington dG. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118. – P. 1481–1495.
94. Lacey J.V. Jr., Frisch M., Brinton L.A. et al. // *Cancer Causes Control.* – 2001. – Vol. 12. – P. 153–161.
95. Parikh S., Brennan P., Boffetta P. // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 105. – P. 687–691.
96. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 1634–1643.
97. Storm H.H. // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61. – P. 679–688.
98. Kleinerman R.A., Kosary C., Hildesheim A. New malignancies following cancer of the cervix uteri, vagina, and vulva // Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al (eds): *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000.* Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2006.
99. Boice J.D., Day N.E., Andersen A. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1985. – Vol. 74. – P. 955–975.
100. Kleinerman R.A., Boice J.D. Jr, Storm H.H. et al. // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 442–452.
101. Kim J.S., Lee H., Kim H. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 17.
102. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1451–1467.
103. van Leeuwen F.E., Benraadt J., Coebergh J.W. et al. // *Ibid.* – 1994. – Vol. 343. – P. 448–452.
104. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomklao T. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 645–651.
105. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. // *Ibid.* – 1998. – Vol. 90. – P. 1371–1388.
106. Bernstein L., Deapen D., Cerhan J.R. et al. // *Ibid.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1654–1662.
107. Bergman L., Beelen M.L., Gallee M.P. et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 881–887.
108. Gervais-Fagnou D.D., Girouard C., Laperriere N. et al. // *Oncol.* – 1999. – Vol. 57. – P. 224–231.
109. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Stovall M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 971–980.
110. Salloum E., Doria R., Schubert W. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2435–2443.
111. Alm el-Din M.A., el-Badawy S.A., Taghian A.G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. Vol. 72, № 5. – P. 1291–1297.
112. Kenney L.B., Yasui Y., Inskip P.D. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 590–597.
113. Guibout C., Adjad E., Rubino C. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 197–204.
114. Van Leeuwen F.E., Stiggelbout A.M., van den Belt-Dusebout A.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 415–424.
115. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1429–1439.
116. Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Kanz L. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 83. – P. 860–863.
117. Robinson D., Moller H., Horwich A. // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 96. – P. 529–533.
118. Gustavsson A., Osterman B., Cavallin-Stahl E. // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 605–619.
119. Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E. et al. // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1989–1996.
120. Dores G.M., Metayer C., Curtis R.E. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 3484–3494.
121. Abrahamsen A.F., Andersen A., Nome O. et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1786–1791.
122. Schonfeld S.J., Gilbert E.S., Dores G.M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 215–218.
123. Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 498–509.
124. van den Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A. et al. // *Ibid.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4370–4378.
125. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. et al. // *Ibid.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2328–2338.
126. Tucker M.A., Meadows A.T., Boice J.D. Jr. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1987. – Vol. 78. – P. 459–464.
127. Hawkins M.M., Wilson L.M., Stovall M.A. et al. // *Br. Med. J.* – 1992. – Vol. 304. – P. 951–958.
128. Relling M.V., Rubnitz J.E., Rivera G.K. et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 34–39.
129. Mertens A.C., Lui Q., Neglia J.P. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1368–1379.
130. Островская А.В., Тюкалова Н.Р., Новичкова Г.А. и др. // *Соврем. онкол.* – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 25–30
131. Virtanen A., Pukkala E.A., Auvinen A. // *Brit. J. of Cancer.* – 2007. – Vol. 97. – P. 115–117.
132. Greene M.H., Wilson J. // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 191–217.

133. Travis L.B., Curtis R.E., Boice J.D. Jr. et al. // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 2002–2009.
134. Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – P. 1932–1937.
135. Brennan P., Coates M., Armstrong B. et al. // *Br. J. Cancer*. – 2000. – Vol. 82. – P. 1344–1347.
136. Dong C., Hemminki K. // *Br. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 85. – P. 997–1005.
137. MacDougall B.K., Weinerman B.H., Kemel S. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48. – P. 1299–1301.
138. Storm H.H., Prener A. // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 389–409.
139. Lavey R.S., Eby N.L., Prosnitz L.R. // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66. – P. 80–88.
140. Lishner M., Slingerland J., Barr J. et al. // *Hematol. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 169–179.
141. Andre M., Mounier N., Leleu X. et al. // *Blood*. – 2004. – Vol. 103. – P. 1222–1228.
142. Greene M.H., Young R.C., Merrill J.M. et al. // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43. – P. 1891–1898.
143. Pedersen-Bjergaard J., Ersboll J., Sorensen H.M. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 103. – P. 195–200.
144. Travis L.B., Curtis R.E., Stovall M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 1450–1457.
145. Travis L.B., Weeks J., Curtis R.E. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 565–571.
146. Hosing C., Munsell M., Yazji S. et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 450–459.
147. Pedersen-Bjergaard J., Ersboll J., Hansen V.L. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1028–1032.
148. Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 524–530.
149. Friedlander A. // *Arch. Pediatr.* – 1907. – Vol. 24. – P. 491–501.
150. Saenger E.L., Silverman F., Sterling T. et al. // *Radiol.* – 1960. – Vol. 74. – P. 904.
151. Покровская Н.Н., Васыгова Н.Ф., Пендхаркар Д.Я. и др. // *Вопр. онкол.* – 1983. – Т. 29, № 9. – С. 26–33.
152. Шишкин И.П. // *Мед. радиол.* – 1984. – Т. 29, № 8. – С. 24–28.
153. Preston D.L., Mattsson A., Holmberg E. et al. // *Radiat. Res.* – 2002. – Vol. 158. – P. 220–235.
154. Ronckers C.M., Erdmann C.A., Land C.E. // *Breast. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 7. – P. 21–32.
155. van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 312–325.
156. Travis L.B., Hill D., Dores G.M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1428–1437.
157. Hill D.A., Gilbert E., Dores G.M. et al. // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P. 3358–3365.
158. Basu S.K., Schwartz C., Fisher S.G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 34–40.
159. Tubiana M. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 91. – P. 4–15.
160. Donaldson S.S., Hancock S.L. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 792–794.
161. Goss P.E., Sierra S. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 338–347.
162. Wolden S.L., Hancock S.L., Carlson R.W. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 18. – P. 765–772.
163. Wolf J., Schellong G., Diehl V. // *Eur. J. Cancer*. – 1997. – Vol. 33. – P. 2293–2294.
164. Aisenberg A.C., Finkelstein D.M., Doppke K.P. et al. // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1203–1210.
165. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1489–1497.
166. Tinger A., Wasserman T.H., Klein E.E. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P. 865–870.
167. Koh E.S., Tran T.H., Heydarian M. et al. // *Radiat. Oncol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 13.
168. De Bruin M. L., Sparidans J., van't Veer M. B. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 26. – P. 4239–4246.
169. Huang J., Mackillop W.J. // *Cancer*. – 2001. – Vol. 92. – P. 172–180.
170. Zablotska L.B., Neugut A.I. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1404–1411.
171. Zablotska L.B., Chak A., Das A., Neugut A.I. // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 161. – P. 330–337.
172. Donaldson S.S., O'Brien M.M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 4–5.
173. Evans D.G., Baser M.E., McGaughan J. et al. // *J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 39. – P. 311–314.
174. Burger P.C. *Pilocytic astrocytoma, in Kleihues P., Cavanee W.K. (eds): World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics: Tumors of the Nervous System.* – Lyon, France: IARC Press, 2000. – P. 45–51.
175. Penn I. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1982. – Vol. 5. – P. 83–96.
176. Zarrabi M.H., Rosner F. // *Am. J. Hematol.* – 1979. – Vol. 7. – P. 357–367.
177. Fossa S.D. // *Acta Oncol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1–8.
178. Kleinerman R.A., Curtis R.E., Boice J.D. Jr. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1982. – Vol. 69. – P. 1027–1033.
179. Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al. // *Acta Radiol. Oncol.* – 1985. – Vol. 24. – P. 145–151.
180. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 25. – P. 6126–6131.
181. van den Belt-Dusebout A.W., Aleman B. M. P., Besseling G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 75, № 5. – P. 1420–1429.
182. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S. et al. // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 168. – P. 1–64.
183. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). *UNSCEAR 2000 report to General Assembly, with scientific annexes, sources and effects of ionizing radiation.* – New York: United Nations; 2000.
184. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. et al. // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 167. – P. 12–42.
185. Boice J.D., Engholm G., Kleinerman R.A. et al. // *Radiat. Res.* – 1988. – Vol. 116. – P. 3–55.
186. Curtis R.E., Boice J.D., Stovall M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 1315–1324.
187. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation). *Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly.* – New York: United Nations. 2008. – Volume 1 with scientific annexes.
188. Curtis R.E., Freedman D.M., Ron E. et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000.* Bethesda MD: National Cancer Institute. – NIH Publ. № 05–5302, 2006.
189. Bostrom P.J., Soloway M.S. // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 973–982.
190. Moon K., Stukenborg G.J., Keim J. et al. // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 991–998.
191. Brenner D.J., Curtis R.E., Hall E.J. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 88. – P. 398–406.
192. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C/G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66. – P. 669–673.
193. Boorjian S., Cowan J.E., Konety B.R. et al. // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 883–887; discussion 887–888.
194. Neugut A.I., Ahsan H., Robinson E. et al. // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1600–1604.

Надходження до редакції 20.06.2011.

Прийнято 20.06.2011.

Адреса для листування:

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