

Некоторые закономерности развития радиоиндуцированных метакронных опухолей

А.В. Важенин¹, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии;
Н.А. Шаназаров¹, д. м. н., профессор кафедры онкологии;
Е.Л. Шунько², к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии, урологии и рентгенологии

¹ ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Воровского, 64, Челябинск, 454092, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023, Российская Федерация

Some patterns of development of radio-induced metachronous tumors

A.V. Vazhenin¹, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnosis and Radiotherapy;

N.A. Shanazarov¹, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology;

E.L. Shun'ko², MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases with a Courses of Endoscopy, Urology and Radiology

¹ South Ural State Medical University, Ministry of Health of the RF,
ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;

² Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the RF,
ul. Odesskaya, 54, Tyumen, 625023, Russian Federation

Цель исследования – определить особенности развития метакронных опухолей и выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли.

Материал и методы. Материалом исследования являются архивные данные Челябинского областного онкологического диспансера по лечению 232 больных, у которых после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли.

Результаты. Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 60,23 (95% ДИ 58,75–61,72) года. Временной интервал от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил 91,81 (95% ДИ 80,57–103,05) мес. В среднем пациенты прожили 129,41 (95% ДИ 116,55–142,28) мес от момента установления диагноза первой опухоли и 37,64 (95% ДИ 31,92–43,35) мес от момента появления второй опухоли. В целом после лучевой терапии первой опухоли пациенты прожили в среднем 127,03 (95% ДИ 114,02–140,03) мес. Были выделены три подгруппы метакронных опухолей: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – у 16,0% больных, системные опухоли и опухоли парных органов – у 15,5% больных, несистемные множественные опухоли различных органов – у 68,5% больных.

Заключение. Для больных с мультицентрическими метакронными множественными опухолями в одном органе характерны более молодой возраст, наиболее короткий интервал времени от момента диагностики первой опухоли до появления второй опухоли и от начала лучевой терапии, а также наибольшая выживаемость от момента установления диагноза первой опухоли, от выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии. Для лиц с несистемными множественными опухолями различных органов характерны более старший возраст, наиболее продолжительный интервал времени от момента диагностики первой опухоли до появления второй опухоли, наименьшая выживаемость.

Objective: to determine the specific features of the development of metachronous tumors and survival rates in patients with metachronous primary and multiple cancers after radiotherapy for the first tumor.

Material and methods. The archival data of the Chelyabinsk Regional Oncology Dispensary on the treatment of 232 patients, in whom metachronous primary and multiple tumors occurred after radiotherapy for primary tumor, were studied.

Results. The patients' mean age at the diagnosis of the first tumor was 60.23 years (95% CI 58.75–61.72). The time from the first tumor to the second one averaged 91.81 months (95% CI 80.57–103.05). The patients survived for an average of 129.41 months (95% CI 116.55–142.28) after the diagnosis of the first tumor and 37.64 months (95% CI 31.92–43.35) after the occurrence of the second tumor. Overall, the patients survived for an average of 127.03 months (95% CI 114.02–140.03) following radiotherapy for the first tumor. According to the classification, the authors identified three metachronous tumor subgroups: multicentric multiple tumors in one organ (16.0%), systemic tumors and tumors of paired organs (15.5%), and nonsystemic multiple tumors of different organs (68.5%).

Conclusion. Patients with multicentric metachronous multiple tumors in one organ are younger and have the shortest time from the diagnosis of the first tumor to the emergence of the second one and the longest survival after the diagnosis of the first tumor, that after the detection of the second tumor and that after the initiation of radiotherapy. Patients with nonsystemic multiple tumors in different organs are older and have the longest time from the diagnosis of the first tumor to the occurrence of the second one and the shortest survival.

Ключевые слова:

первично-множественные метакронные злокачественные опухоли, лучевая терапия

Index terms:

metachronous primary and multiple malignant tumors, radiotherapy

Введение

Наблюдаемые во всем мире в последние два десятилетия улучшения результатов лечения онкологических больных с применением лучевой терапии, повышение их выживаемости и одновременно увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у пациентов после лучевой терапии (ЛТ) обуславливают актуальность проблемы индуцированного лечением рака [1–7]. Совсем недавно наблюдения за больными раком было ограничено периодом 5–10 лет, в течение которого ПМЗО развиваются редко, в связи с чем заболеваемость ПМЗО недооценивалась и не вызывала тревоги. Между тем исследования показали, что период времени между облучением первой опухоли и появлением радиоиндуцированной второй опухоли редко составляет меньше 10 лет и может достигать 50–60 лет [7, 8].

В настоящее время не вызывает сомнений, что лучевая терапия снижает риск рецидива рака, способствует повышению контроля опухоли и улучшает выживаемость [9]. Тем не менее с увеличением выживаемости проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важной. Например, в США ПМЗО у перенесших лечение рака в настоящее время составляют 18% всех онкологических диагнозов [5], а заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше по сравнению с заболеваемостью раком населения в целом [10]. A. Berrington de Gonzales et al. и S. Lonn et al. в ходе исследований по оценке относительного риска развития ПМЗО пришли к выводу, что около 5–6% вторых раков могут быть связаны с лучевой терапией первой опухоли [11, 12]. В другом своем исследовании A. Berrington de Gonzales et al. оценили риск развития второй опухоли, связанной с лучевой терапией, для 15 локализаций рака, при ко-

торых обычно выбирают лучевую терапию [5]. После лучевой терапии 647 672 больных раком находились под наблюдением в среднем 12 лет, и у 60 271 (9%) развилась вторая опухоль. В целом риск был самым высоким для органов, которые обычно получают дозу более 5 Гр, уменьшается он с увеличением возраста на момент постановки диагноза и возрастает со временем (с момента установления диагноза).

По данным исследования EBCTEG [13], в котором участвовали 42 000 женщин, включенных в 78 рандомизированных клинических исследований, заболеваемость ПМЗО у облученных пациенток на 20% выше, чем у не получивших лучевую терапию (SIR=1,20). Существовал значительный риск развития второй опухоли для легких (SIR=1,61), пищевода (SIR=2,06), а также саркомы мягких тканей (SIR=2,34) и лейкоза (SIR=1,71). R. Roychoudhuri et al. сравнили частоту появления вторых опухолей у 305 861 больного раком молочной железы, из которых 115 165 лечили с использованием ЛТ [14]. S.C. Darby et al. сообщили о риске (RR) RR=1,6 для рака легких, RR=1,2 для миелоидной лейкемии и RR=2,2 для рака пищевода [15]. L.M. Brown et al. изучили итоги лечения 375 000 больных раком молочной железы: согласно полученным ими результатам, впоследствии у 23 000 были диагностированы ПМЗО [16]. Аналогичные данные получены в других исследованиях [13, 17] и для других локализаций рака [18, 19], в том числе у детей [20, 21].

Фундаментальные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, послужили главным источником новых знаний в области изучения радиоиндуцированного рака. Они показали высокий риск развития ПМЗО при достижении порога 20–100 мГр для острого облучения и около 500 мГр – для фракционированного облучения [7]. В связи с этим при планирова-

нии ЛТ должно быть оптимизировано распределение дозы облучения, и единственным способом достижения этой цели является изучение риска ПМЗО в ходе дальнейших исследований [22]. Одним из таких исследований стал проект ALLEGRO, инициированный с целью анализа рисков для здоровья, включая риск второй злокачественной опухоли, которая может возникнуть в результате применения уже испытанных и новых методов лучевой терапии [4].

Тем не менее в литературе нет никаких конкретных ориентиров для организации скрининга ПМЗО, общих принципов скрининга рака и рекомендаций выжившим пациентам с диагнозом первично-множественной злокачественной опухоли для раннего выявления и снижения частоты тяжелых осложнений [6]. При этом авторы подчеркивают, что, несмотря на высокий риск развития ПМЗО, лечение должно оставаться агрессивным, так как в большинстве случаев преимущества агрессивной терапии в значительной степени перевешивают риски [23].

Таким образом, в настоящее время риск развития индуцированных лечением ПМЗО представляет собой серьезную проблему для лучевой терапии, в частности, для таких категорий больных, как дети и взрослые моложе 65 лет. В связи с этим сегодня чрезвычайно актуальны исследования, направленные на решение проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению больных, подвергшихся лучевой терапии.

Цель нашего исследования – определить особенности развития метакронных опухолей и выживаемость больных первично-множественным метакронным раком после лучевой терапии первой опухоли.

Материал и методы

Материалом исследования являются архивные данные по лечению больных в Челябинском

областном клиническом онкологическом диспансере. Мы выделили группу из 232 больных, у которых после лучевой терапии первой опухоли впоследствии возникли первично-множественные метастатические опухоли. Для классификации первично-множественных опухолей мы использовали классификацию С.М. Слинчака [24], согласно которой были выделены три подгруппы метастатических множественных опухолей в одном органе – 16,0% (37 больных), системные опухоли и опухоли парных органов – 15,5% (36 больных), несистемные множественные опухоли различных органов – 68,5% (159 больных). Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 60,23 (95% ДИ 58,75–61,72) года, для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 57,68 (95% ДИ 53,14–62,21) года, для системных опухолей и опухолей парных органов – 58,53 (95% ДИ 54,61–62,45) года, для несистемных множественных опухолей различных органов – 61,21 (95% ДИ 59,51–62,92) года. При анализе возрастных характеристик на момент установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ($p = 0,138$), что свидетельствует об однотипности групп по данному показателю и возможности их сравнения. По результатам проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что диспер-

сия между средними показателями возраста всего в 1,905 раза больше, чем внутригрупповая дисперсия (критерий равенства дисперсий Фишера (F) = 1,905; $p = 0,151$).

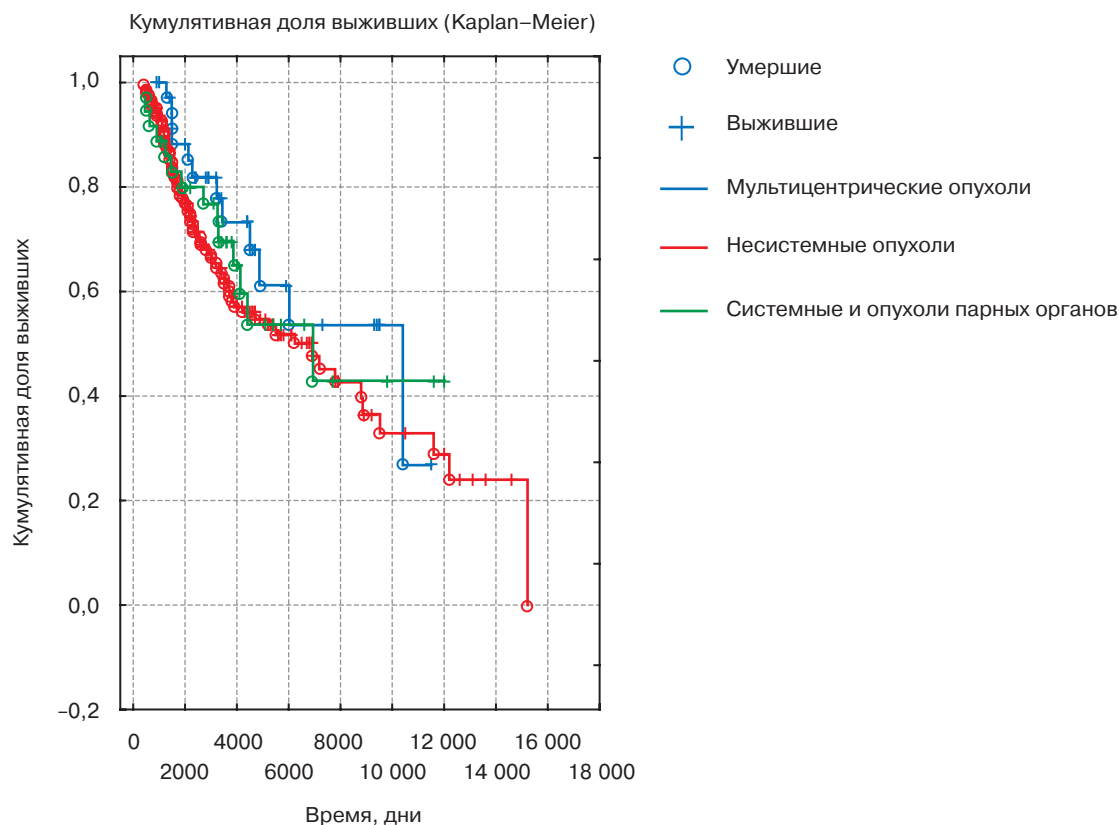
Временной интервал от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил 91,81 (95% ДИ 80,57–103,05) мес, для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 86,03 (95% ДИ 60,18–111,88) мес, для системных опухолей и опухолей парных органов – 91,00 (95% ДИ 61,67–120,33) мес, для несистемных множественных опухолей различных органов – 93,34 (95% ДИ 79,3–107,35) мес. При анализе сроков возникновения второй опухоли от момента появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ($p = 0,819$). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от момента появления первой опухоли всего в 0,107 раза больше, чем внутригрупповая дисперсия ($F = 0,107$; $p = 0,898$).

В группах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных временной промежуток от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил соответственно 97,05 (95% ДИ 81,98–112,11) мес и 75,42 (95% ДИ 58,58–92,25) мес. По результатам анализа сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий между группами не было ($p = 0,156$). Как показал однофакторный дисперсионный анализ, дисперсия между средними значениями срока

развития второй опухоли от начала лучевого лечения всего в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая ($F = 3,545$; $p = 0,061$).

В среднем в группе пациентов, получивших лучевую терапию первой опухоли, пациенты прожили 129,41 (95% ДИ 116,55–142,28) мес от момента установления диагноза и 37,64 (95% ДИ 31,92–43,35) мес от момента появления второй опухоли. От момента установления диагноза первой опухоли пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе прожили 140,05 (95% ДИ 107,79–172,32) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 128,69 (95% ДИ 96,78–160,61) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 127,10 (95% ДИ 111,18–143,02) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от момента установления диагноза первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ($p = 0,732$). По результатам проведенного однофакторного дисперсионного анализа дисперсия между средними значениями выживаемости от появления первой опухоли всего в 0,254 раза выше, чем внутригрупповая ($F = 0,254$; $p = 0,776$).

От момента появления второй опухоли пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе прожили 54,24 (95% ДИ 34,19–74,29) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 37,69 (95% ДИ 26,40–48,98) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 33,76 (95% ДИ 27,29–40,23) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от момента установления диагноза второй опухоли по критерию однородности дис-



Оценка общей выживаемости больных с различными метакронными опухолями.

персий (статистика Ливиня) были получены достоверные различия в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов ($p = 0,031$). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что дисперсия между средними значениями выживаемости от момента появления второй опухоли в 3,286 раза выше, чем внутригрупповая ($F = 3,286$; $p = 0,039$).

Анализ риска неблагоприятного исхода после лучевого лечения больных в зависимости от вида и способа лучевой терапии показал, что при бета-терапии риск повышался в интервалах 36–48 и 96–108 мес, при гамма-терапии – в интервалах 0–12, 24–36, 36–48 и 84–96 мес, при фотонной рентгеновской терапии – в интервалах 24–36, 60–72 и 108–120 мес. Риск неблагоприятного исхода при близкофокусной лучевой терапии несколько

повышался в интервалах 24–36 и 60–72 мес, при внешнем аппликационном облучении – в интервале 36–48 мес, при внешнем дистанционном облучении – в интервале 192–204 мес, при внутриволостной терапии – в интервале 84–96 мес, при сочетании внутриволостной терапии и дистанционного облучения – в интервале 24–36 мес, при сочетании дистанционной и внутритканевой терапии – в интервалах 0–12 и 108–120 мес.

В целом от начала лучевой терапии первой опухоли пациенты прожили в среднем 127,03 (95% ДИ 114,02–140,03) мес: пациенты с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе – 141,89 (95% ДИ 109,09–174,69) мес, с системными опухолями и опухолями парных органов – 126,22 (95% ДИ 94,46–157,98) мес, с несистемными множественными опухолями различных органов – 123,78 (95% ДИ 107,68–139,89) мес. При анализе показателя выживаемости пациентов от начала лучевой те-

рапии по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверных различий в группах пациентов с мультицентрическими множественными опухолями в одном органе, системными опухолями и опухолями парных органов, несистемными множественными опухолями различных органов получено не было ($p = 0,768$). По данным однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями выживаемости от начала лучевой терапии всего в 0,482 раза выше, чем внутригрупповая ($F = 0,482$; $p = 0,618$).

Нами также была рассчитана общая выживаемость – от времени начала лечения до наступления смерти больного от любой причины. Общая выживаемость больных после лучевой терапии первой опухоли в зависимости от вида метакронных опухолей представлена на рисунке.

Согласно полученным данным, медиана общей выживаемости в целом оказалась равной

3225,50 дня (105,75 мес). Достоверных различий между изучаемыми подгруппами не было (медиана составила 3348,00; 2891,00; 3499,5 дня соответственно в подгруппах мультицентрических, несистемных и системных метастатических опухолей при соответствующих средних значениях 4262,919; 3869,170; 3916,639 дня), критерий χ^2 показал незначимое различие показателей ($\chi^2 = 2,752$; $p = 0,253$).

Заключение

Для больных с мультицентрическими метастатическими опухолями в одном органе характерны более молодой возраст, наиболее короткий интервал времени до появления второй опухоли от диагностики первой опухоли и от начала лучевой терапии. При этом в данной группе наблюдались наибольшие показатели выживаемости от момента установления диагноза первой опухоли, от момента выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии. По сравнению с этой группой для лиц с несистемными множественными опухолями различных органов характерны более старший возраст, наиболее продолжительный интервал времени до появления второй опухоли от момента диагностики первой опухоли, наименьшая выживаемость от момента установления диагноза первой опухоли, от момента выявления второй опухоли и от начала лучевой терапии.

Кроме того, наше исследование показало, что в целом наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метастатическими опухолями отмечается в группах с применением бета- и гамма-терапии с внешним дистанционным облучением первой опухоли, а наименьшая – в группе больных с глубокой фотонной рентгенотерапией и близкофокусной терапией первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода (развитие второй метастатической опухоли) после лучевого ле-

чения зависит от вида и способа лучевой терапии, что, в свою очередь, требует обязательного диспансерного наблюдения за этой категорией больных в определенные интервалы времени после лучевой терапии.

Литература

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф; 2000.
2. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.04.2015).
3. Athar B.S., Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 87–92.
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B. et al. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. *Radiother. Oncol.* 2012; 105: 122–6.
5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 353–60.
6. Shin D.W., Baik Y.J., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: a qualitative study. *Patient Educ. Counsel.* 2011; 85: 74–8.
7. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 4–15.
8. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1634–43.
9. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
10. Fraumeni J.F. Jr, Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: 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: 1–7.
11. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 220–6.
12. Lonn S., Gilbert E.S., Ron E., Smith S.A., Stovall M., Curtis R.E. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 9: 464–74.
13. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366: 2087–106.
14. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit. J. Cancer.* 2004; 91: 568–72.
15. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 557–65.
16. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 106: 439–51.
17. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: 1404–11.
18. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dorres G.M. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1489–9.
19. Koh E.J., Tran T.H., Heydari M. A comparison of mantle versus involved-field radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiation. Oncol.* 2007; 2: 13.

20. Cardis E., Kesminienne A., Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005; 97: 724–32.
21. Scott B., Cardis E., Kesminienne A. Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 561.
22. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 193–241.
23. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. Second malignant neoplasms in fiveyear survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 618–29.
24. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. Киев: Здоровье; 1968.
- adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 353–60.
6. Shin D.W., Baik Y.J., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W. et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: a qualitative study. *Patient Educ. Counsel.* 2011; 85: 74–8.
7. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. *Radiother. Oncol.* 2009; 91: 4–15.
8. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1634–43.
9. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
10. Fraumeni J.F. Jr, Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A. Introduction. In: 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: 1–7.
11. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br. J. Cancer.* 2010; 102: 220–6.
12. Lonn S., Gilbert E.S., Ron E., Smith S.A., Stovall M., Curtis R.E. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 9: 464–74.
13. Clarke M., Collins R., Darby S. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005; 366: 2087–106.
14. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit. J. Cancer.* 2004; 91: 568–72.
15. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 557–65.
16. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007; 106: 439–51.
17. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. *Cancer.* 2003; 97: 1404–11.
18. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dorres G.M. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1489–9.
19. Koh E.J., Tran T.H., Heydari-an M. A comparison of mantle vesus involvedfield radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. *Radiation. Oncol.* 2007; 2: 13.
20. Cardis E., Kesminienne A., Ivanov V. Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005; 97: 724–32.
21. Scott B., Cardis E., Kesminienne A. Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006; 98: 561.
22. Xu X.G., Bednarz B., Paganetti H. A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 193–241.
23. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. Second malignant neoplasms in fiveyear survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 618–29.
24. Слинчак С.М. Multiple malignancies. Киев: Zdorov'e; 1968 (in Russian).

References

1. Vazhenin A.V., Bekhtereva E.I., Bekhtereva S.A., Gyulov Kh.Ya. Essays primary multiplicity of malignant tumors. Chelyabinsk: Ieroglif; 2000 (in Russian).
2. Shun'ko E.L. Problem risk of developing primary multiple cancer following radiotherapy and chemotherapy first tumor in modern english literature (literature review). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/120-16901> (accessed 16.04.2015) (in Russian).
3. Athar B.S., Paganetti H. Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans. *Radiother. Oncol.* 2011; 98: 87–92.
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B. et al. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007. *Radiother. Oncol.* 2012; 105: 122–6.
5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in

Поступила 23.04.2015