

Для цитирования: Шапошников А.В., Кит О.И., Дженкова Е.А., Легостаева К.В. Онкогенная диагностика и терапия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(4): 146–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151
For citation: Shaposhnikov A.V., Kit O.I., Dzhenkova E.A., Legostaeva K.V. Cancer-induced diagnostic and therapeutic interventions. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(4): 146–151. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151

ОНКОГЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

А.В. Шапошников¹, О.И. Кит¹, Е.А. Дженкова¹, К.В. Легостаева²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия¹
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63. E-mail: alexshap@donpac.ru¹
ФГБ ОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия²
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29²

Аннотация

Представлен систематизированный анализ мировой литературы, посвященной механизмам возникновения и развития «*de novo*» опухолевых очагов, вызванных негативными воздействиями физических и медикаментозных агентов на этапах профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований различной локализации. Проведен поиск доступных источников, опубликованных за последние 5–6 лет в базах данных Medline, Elibrary, Pubmed, из которых 34 включено в настоящий обзор. Компьютерная томография в диагностике и лучевая терапия в лечении злокачественных новообразований увеличивают риск возникновения вторых первичных опухолевых очагов в 1,5–3 раза. Высоким канцерогенным потенциалом обладают многие препараты для лечения хронических неопухолевых заболеваний. Онкогенность химиотерапевтических средств, особенно в многолетней перспективе, является значимой. Инвазивные диагностические и лечебные методы также потенциально туморогенны. Часть описанных негативных эффектов различных методов диагностики и лечения в онкологии следует отнести к «неизбежным онкоатрофиям», обусловленным спецификой злокачественного процесса, вследствие чего их применение требует взвешенного подхода и разумного ограничения.

Ключевые слова: ятрогения, постлучевая и медикаментозная канцерогенность, онкогенные негативы инвазивных вмешательств.

CANCER-INDUCED DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC INTERVENTIONS

A.V. Shaposhnikov¹, O.I. Kit¹, E.A. Dzhenkova¹, K.V. Legostaeva²

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia¹
63, 14 Line Street, 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alexshap@donpac.ru¹
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia²
29, Nakhchivansky lane, 344037, Rostov-on-Don, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze facts and mechanisms of the development of second malignancies after radiodiagnostic and radiotherapy procedures as well as after different medicamental treatments. The search for relevant articles published over the last 6 years was carried out using Medline, Elibrary, Pubmed databases, and 34 publications were included in this review. The risk of second malignancies from CT scans and radiation therapy is increased by 1.5–3 times in cancer patients. Some drugs for treatment of chronic non-oncology diseases and many chemotherapeutic agents possess high carcinogenic potential in longtime period. Invasive diagnostic and treatment methods, especially organ transplantations, have protumorigenic effects. Some of the diagnostic and treatment methods used in oncology should be considered as «inevitable oncoiatrogenic». Applications of these methods require reasonable limitations.

Key words: iatrogenia, post-radiation malignancy, medicamental carcinogenicity, second-primary tumors.

Современная концепция общего канцерогенеза постулирует определенную последовательность ряда онкогенных этапов: туморогенная окружающая среда → дестабилизированные различными патологическими процессами организм в целом и его подсистемы → органы-мишени → клетки-мишени и их протекторно-туморогенное тканевое микроокружение → молекулярно-генетические альтерации, ведущие к возникновению злокачественного роста.

Количество потенциально генотоксических, мутагенных агентов приближается к 150 000, однако изучено из них менее 3 % [1]. Среди экзогенных факторов выделяют «природные» (космические, террагенные, инфекционные, химические, пищевые). Они составляют основную массу канцерогенов. Существенное значение придается антропогенным онкогенам, которые включают в себя группы, обусловленные как деятельностью промышленных предприятий, индукцией радиоизлучения, так и сельскохозяйственной активностью.

Вместе с тем все большее значение приобретают негативные последствия воздействия на человеческий организм результатов медицинской деятельности, понимаемой достаточно широко: радиационные влияния в ходе диагностики и лечения; токсические и биологические эффекты фармпрепаратов (изменения микробиоты, иммуносупрессия, мутации генов и др.). В общей клинической практике эти последствия часто трактуются как негативные последствия медицинской деятельности, т.е. ятрогенные. В онкологии этой проблеме также отводится значительное место, но «онкогенная ятрогения» имеет свои специфические особенности. С нашей точки зрения, целесообразно выделить три группы онкогенных медицинских воздействий:

- 1) вызывающие возникновение первичных, ранее не существовавших злокачественных новообразований (ЗНО) на профилактическом, диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах среди пациентов с неонкологической патологией;
- 2) индуцирующие рост и метастатическое распространение уже имеющихся ЗНО;
- 3) способствующие возникновению новых опухолевых процессов другой локализации у больных ЗНО.

Из этого списка наиболее часто обсуждаются негативные влияния радиационной нагрузки на этапах диагностики и лечения ЗНО. Величина облучения, получаемого пациентами при различных методах диагностики, зависит от изучаемой площади тела. Так, при выделительной урографии средняя доза радиации равняется 3 mSv, при КТ грудной полости – 6 mSv, при КТ брюшной полости – 8 mSv, при КТ-ангиографии – 16 mSv [2].

Накопилось достаточно большое количество данных, подтверждающих туморогенное влияние

низких диагностических доз радиации для отдельных органов. Проведенные сравнительные когортные исследования 12 068 821 пациента, подвергшихся и не подвергавшихся КТ-исследованию, показали возрастание риска развития рака: для молочной железы – в 2,32; щитовидной железы – в 2,19; миелоидной лейкемии – в 2,14 раза [3]. По данным Y.H. Shao et al. [4], через 6 лет после КТ риск развития рака щитовидной железы и лейкемии возрастает в 3,1 и 1,8 раза соответственно. Имеется прямая связь между полученной дозой облучения и увеличением риска. Так, при дозе 1–15 mSv относительный риск равен 3,0, тогда как с нагрузкой более 30 mSv – 11. Негативная роль низких доз радиации подтверждена экспериментально. Исследование A.N. Zelensky et al. [5] выявило их мутагенность на клетках культуры тканей. Облучение здоровых мышей, эквивалентное трем компьютерным исследованиям, приводит к увеличению количества клеток с мутациями гена p53 в слизистой оболочке пищевода [6]. Однако существуют и более оптимистичные данные. Метаанализ 62 публикаций по рассматриваемой проблеме показал, что КТ и другие источники низкодозной радиации с кумулятивной дозой до 100 mSv (приблизительно 10 сканирований) не увеличивают риск возникновения рака [7]. Разработка новых аппаратов с меньшим излучением не снижает остроту проблемы – необходимости уменьшения количества КТ-исследований, т.е. частоты их применения с одновременным повышением степени информативности.

Более ярко пострадиационная туморогенность проявляется в результате лучевой терапии ЗНО различных локализаций. Облучение органов малого таза по поводу рака предстательной железы, мочевого пузыря, эндометрия, яичников через 6 лет увеличило риск рака прямой кишки до 1,72 [8]. Изолированная лучевая терапия рака предстательной железы увеличивает риск появления других ЗНО: в мочевом пузыре – на 67 %; толстой и прямой кишки – на 79 % [9]. После лучевой терапии рака молочной железы через 5, 10 и 15 лет риск вторичного рака пищевода равен 1,53, 1,56 и 2,17, а рака легких – 1,39, 1,59 и 1,66 соответственно [10].

Не менее важной частью онкогений является влияние фармацевтических препаратов, в том числе и применяемых в онкологии, на возникновение ЗНО. В диагностических, профилактических и лечебных целях применяются сотни препаратов. Лекарственные средства используются как в монорежиме, так и в сочетаниях, сроки их применения составляют месяцы и годы, а иногда оно является пожизненным. Они подвергаются тщательной многолетней проверке на токсичность, мутагенность, однако все побочные эффекты и индивидуальные последствия предусмотреть невозможно. Необходимо различать онкогенные влияния разнообразных средств, используемых в кардиологии,

гастроэнтерологии, гепатологии и других разделах медицины и опухолевые риски химиотерапевтических препаратов в онкологии. Канцерогенность некоторых непротивоопухолевых препаратов известна давно, однако в последние годы список онкогенных лекарств пополнился. Выяснилось, что применение стандартных доз мочегонного препарата гидрохлортиазида увеличивает риск возникновения меланомы кожи за счет повышения фоточувствительности кожи [11].

Широко применяющиеся в гастроэнтерологической практике ингибиторы протонной помпы (ИПП) увеличивают риск развития рака желудка. При постоянном приеме более одного года он равен 5,04, более 2 лет – 6,65, более 3 лет – 8,34. Обнаружены их гено- и цитотоксические эффекты, индукция атрофии слизистой оболочки, формирование фундальных полипов [12]. Кроме того, применение ИПП стимулирует вероятность возникновения рака поджелудочной железы (РПЖ). Когортный анализ длительного (более 1 года) приема ИПП 796 422 пациентами Швеции выявил риск РПЖ, равный 2,22. При приеме у лиц моложе сорока лет риск был намного выше (8,90). Интересно, что применение антагонистов H_2 -рецепторов не ассоциировалось с РПЖ [13].

Недавно стало известно, что блокаторы ангиотензин-рецепторов (валсартан, ирбесартан, лозартан) также обладают онкогенными свойствами. Рассматриваются различные причины такого эффекта – сама структура исходного вещества или загрязнение онкотоксикантом в процессе производства препарата, в частности N-нитро-зодиэтиламин. По той же причине с рынка США отозван антисекреторный препарат ранитидин [14–16]. Пиоглитазон, применяющийся для лечения сахарного диабета 2-го типа в течение 4–7 лет, увеличивает риск рака мочевого пузыря в 1,6 раза [17].

Гормональная контрацепция различными эстроген-прогестинными контрацептивами увеличивает относительный риск возникновения рака молочной железы (до 1,38 при приеме более 10 лет) [18]. Среди женщин в возрасте 50–69 лет, принимавших в течение пяти лет эстрогены и/или прогестерон, риск возникновения рака молочной железы колебался в пределах 6,3–8,3 % на протяжении 20 лет жизни [19].

Однако основная масса данных об онкогенности лекарств приходится на препараты, используемые для лечения ЗНО. Так, бусульфан, циклофосамид, этопозид могут вызывать миелоидный лейкоз, хлорнафазин – рак мочевого пузыря, тамоксифен – рак эндометрия, азатиоприн – рак кожи [20]. Химиотерапия солидных опухолей может десятикратно повышать риск возникновения миелодиспластического синдрома и острой миелоидной лейкемии [21]. По некоторым данным, частота вторых первичных опухолей после химиотерапии достигает 18,9 % [22].

Особое внимание привлекает опасность возникновения новых злокачественных новообразований через много лет после завершения химиотерапии. В частности, после лечения лимфомы Ходжкина риск рака различных органов остается высоким даже спустя 30 лет и более. Общая кумулятивная заболеваемость ЗНО после такой терапии равна 33,2 % (среди населения в целом – 9,6 %). Стандартизированные риски для органов в 3–15 раз превышают среднюю расчетную заболеваемость: рака пищевода – в 9,5; рака желудка – в 7,4; рака поджелудочной железы – в 5,7; рака легких и бронхов – в 6,4; рака щитовидной железы – в 14,0; саркомы мягких тканей – в 12 и т.д. [23]. Химиотерапия у детей и молодых (до 21 года) повышает риск возникновения ЗНО на протяжении жизни в 2,8 раза [24].

В последние годы значительное распространение получила группа препаратов, объединенная общим термином – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Однако на общем фоне получаемых благоприятных результатов отмечен и ряд негативных явлений. В частности, применение моноклональных антител – блокаторов экспрессии рецепторов программированной клеточной смерти (PD-1) – в лечении рака желудка вызвало гиперпрогрессию опухолевого роста. Тот же эффект был обнаружен и при терапии немелкоклеточного рака легких [25].

Кроме известных прямых и косвенных онкогенных последствий некоторых фармпрепаратов, существует ниша поддельных лекарств («fake-drugs»). Данные ВОЗ за 2017 г. говорят о 10,5 % таких препаратов из общего числа. Наиболее часто фальсифицируются антибиотики (16,9 %), препараты для химиотерапии в онкологии (6,8 %), сердечные средства (5,1 %), всевозможные БАДы (8,5 %) и др. [26]. Выявить их опухолевый потенциал чрезвычайно трудно.

Рассматривая ятрогенные-протуморогенные влияния химио-иммунотерапии, необходимо выделить несколько аспектов проблемы. Различные группы препаратов могут вызывать парадоксальные ответы «хозяина»-носителя опухоли, действуя на отдельные звенья канцерогенеза – иммунологические, ангиогенные, пролиферативные и/или метастатические. Так, 5-фторурацил иммуносупрессивен; оксалиплатин, паклитаксел и сорафениб – ангиогенны, сунитиниб способен стимулировать пролиферацию опухолевых клеток. Показано, что положительные результаты воздействия на одно звено канцерогенеза могут быть нивелированы негативными эффектами на другие его составляющие. Итогом такой терапии может явиться возникновение резистентности и дальнейшее распространение злокачественного процесса [25].

Следует отметить, что приведенные данные вполне ожидаемы, поскольку любые терапевти-

ческие действия в отношении злокачественных новообразований в принципе не могут быть изолированными. Их эффекты нередко выходят за рамки воздействия только на опухолевые клетки, находящиеся в постоянном контакте с микроокружением, в состав которого входит множество клеток, прежде всего иммунных. В частности, в механизме метастазирования, индуцированного химиотерапией, имеет место феномен цитокинового шторма [27]. Цитостатики, вызывая гибель опухолевых клеток, одновременно стимулируют освобождение ряда проинфламационных цитокинов и биоактивных липидов (тумор-некротизирующий фактор TNF- α , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – GCSF и др.), которые, в свою очередь, влияют на тумор-ассоциированные макрофаги (ТАМ), секретирующие ангиогенный протеин UKL-39. Происходят также функциональные альтерации эндотелиальных и мезотелиальных клеток, а также стволовых, вовлеченных в метастазирование. Эти эффекты более характерны для паклитаксела и гемцетабина.

К ятрогенным влияниям на опухолевый рост и метастазирование следует отнести и последствия инвазивных вмешательств. Биопсии и операции относятся к «золотому стандарту» в диагностике и лечении ЗНО. Однако стандартная колоноскопия с биопсией полипов и опухолей несет в себе риск контаминации злокачественных клеток и их имплантации по кишке – до 16 % случаев. Чаше это происходит при неполной полипэктомии [28]. Также не исключен риск переноса опухолевых клеток во время пункционной биопсии. При биопсии образований легких и печени он равен 1 и 4 % соответственно, однако для молочной железы он значительно выше (до 22 %) [29]. Не только пункции опухолей, но и их удаление не являются абсолютно безопасными методами. Операции оказывают ангиогенное действие, вызывают локальную иммуносупрессию с изменением «поведения» опухолевых клеток, острое воспаление, миграцию опухолевых клеток, что может приводить к росту опухоли и/или развитию местных и отдаленных метастазов. Кроме этого, хирургические вмешательства ведут и к системным сдвигам. Главными из них являются нарушения врожденного и адаптивного иммунитета с иммуносупрессией NK-лимфоцитов, активности макрофагов, высвобождение воспалительных цитокинов в кровяное русло [30].

Трансплантация органов и последующая иммуносупрессивная терапия также значительно увеличивают риск возникновения новых злокачественных новообразований других локализаций, особенно лимфопролиферативных процессов, в 2–3 раза [31, 32].

Пристального внимания заслуживает оценка влияния трансфузий крови и ее компонентов на опухолевый рост. В онкологии данные манипуляции широко распространены и по ряду причин

практически неизбежны. Однако у них имеются негативные последствия. Показано, что после операций по поводу ЗНО урогенитальной локализации переливание эритромаcсы увеличивает частоту отдаленных метастазов в 1,5–2 раза. Общая продолжительность жизни у больных после вмешательств по поводу рака пищевода и желудка в сочетании с трансфузиями в 2,5 раза меньше по сравнению с пациентами, которым не потребовалась гемотрансфузия. Подобные негативные эффекты также наблюдаются при переливании тромбоцитарной массы, замороженной плазмы, криопреципитата [33].

Механизм онкогенных рисков трансфузий компонентов крови сложен. Переливание крови напрямую связано с иммуносупрессией, в том числе со снижением секреции интерлейкина 2 (IL-2), активности натуральных киллеров (NK-клеток), функции макрофагов, изменением индекса лимфоидных клеток CD4/CD8. Трансфузия тромбоцитов приводит к росту опухолевых клеток за счет освобождения сосудистого эндотелиального (VEGF), тромбоцитарного (PDGF) и трансформирующего (TGFB) факторов роста. Плазма и другие компоненты крови содержат большое количество микрочастиц, несущих продукты апоптотических клеток крови. Попадая в микроокружение опухоли, они становятся медиаторами ангиогенеза, опухолевого роста и способствуют метастазированию [33]. Следовательно, переливание крови и ее компонентов у онкобольных должно проводиться по строгим показаниям. Трансфузии должны быть отнесены к факторам риска появления метакронных новообразований и отдаленных метастазов.

Таким образом, анализ литературы выявил определенные опухолевые риски, вызванные диагностическими и/или лечебно-профилактическими агентами, применяемыми в онкологии и в других разделах клинической медицины. Лекарственные препараты могут обладать как моно-, так и сочетанными воздействиями, а вероятность появления новых опухолей сохраняется на протяжении всей жизни. С другой стороны, радио-, гормоно- и химиотерапия ведут к выраженному повреждению структур клеток, в том числе и к генетическим нарушениям, по сути, очень близким к процессам общего старения организма, следствием чего у 10–40 % «выздоровевших от рака пациентов» является возникновение хронических заболеваний, характерных для пожилых людей. Известно, что старение относится к основным факторам канцерогенеза [34].

Медикаментозный канцерогенез может развиваться по нескольким направлениям: прямое генотоксическое и мутагенное действие на опухолевые клетки; подавление тумор-супрессоров и/или активация протоонкогенов; токсическое воздействие на неопухолевые клетки с последующим воспалением, развитием оксидативного стресса,

антиапоптоза; изменение гормонального баланса; иммуносупрессия, приводящая к росту «спящих» опухолевых клеток, в том числе стволовых; стимуляция лекарственной резистентности имеющихся злокачественных клеток. Часть описанных не-

гативных последствий диагностики и терапии в онкологии могут быть отнесены к «неизбежным онкогениям». Однако это не снижает важности проблемы в целом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Madia F., Worth A., Whelan M., Corvi R.* Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environ Int.* 2019 Jul; 128: 417–429. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.067.
2. *What are the Radiation Risks from CT?* [Internet]. URL: <https://www.fda.gov/radiation-emitting-products/medical-x-ray-imaging/what-are-radiation-risks-ct> (cited 22.05.2020).
3. *Hong J.Y., Han K., Jung J.H., Kim J.S.* Association of Exposure to Diagnostic Low-Dose Ionizing Radiation With Risk of Cancer Among Youths in South Korea. *JAMA Netw Open.* 2019 Sep 4; 2(9): e1910584. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10584.
4. *Shao Y.H., Tsai K., Kim S., Wu Y.J., Demissie K.* Exposure to Tomographic Scans and Cancer Risks. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Nov 14; 4(1): pkz072. doi: 10.1093/jncics/pkz072.
5. *Zelensky A.N., Schoonakker M., Brandsma I., Tijsterman M., van Gent D.C., Essers J., Kanaar R.* Low dose ionizing radiation strongly stimulates insertional mutagenesis in a γ H2AX dependent manner. *PLoS Genet.* 2020 Jan 16; 16(1): e1008550. doi: 10.1371/journal.pgen.1008550.
6. *Fernandez-Antoran D., Piedrafita G., Murai K., Ong S.H., Herms A., Frezza C., Jones P.H.* Outcompeting p53-Mutant Cells in the Normal Esophagus by Redox Manipulation. *Cell Stem Cell.* 2019 Sep 5; 25(3): 329–341.e6. doi: 10.1016/j.stem.2019.06.011.
7. *Schultz C.H., Fairley R., Murphy L.S., Doss M.* The Risk of Cancer from CT Scans and Other Sources of Low-Dose Radiation: A Critical Appraisal of Methodologic Quality. *Prehosp Disaster Med.* 2020 Feb; 35(1): 3–16. doi: 10.1017/S1049023X1900520X.
8. *Rombouts A.J.M., Hugen N., Elferink M.A.G., Poortmans P.M.P., Nagtegaal I.D., de Wilt J.H.W.* Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer.* 2020 Jan; 124: 142–151. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.022.
9. *Charas T., Taggar A., Zelefsky M.J.* Second malignancy risk in prostate cancer and radiotherapy. *Future Oncol.* 2017 Feb; 13(5): 385–389. doi: 10.2217/fon-2016-0503.
10. *Dracham C.B., Shankar A., Madan R.* Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J.* 2018 Jun; 36(2): 85–94. doi: 10.3857/roj.2018.00290.
11. *Potegård A., Pedersen S.A., Schmidt S.A.J., Hölmich L.R., Friis S., Gaist D.* Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med.* 2018 Aug 1; 178(8): 1120–1122. doi: 10.1001/jamainterm.2018.1652.
12. *Cheung K.S., Chan E.W., Wong A.Y.S., Chen L., Wong I.C.K., Leung W.K.* Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 2018 Jan; 67(1): 28–35. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314605.
13. *Brusselsaers N., Sadr-Azodi O., Engstrand L.* Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol.* 2020 Apr; 55(4): 453–461. doi: 10.1007/s00535-019-01652-z.
14. *Byrd J.B., Chertow G.M., Bhalla V.* Hypertension Hot Potato – Anatomy of the Angiotensin-Receptor Blocker Recalls. *N Engl J Med.* 2019 Apr 25; 380(17): 1589–1591. doi: 10.1056/NEJMp1901657.
15. *Manolis A.S.* Carcinogenic Impurities in Generic Sartans: An Issue of Authorities Control or a Problem with Generics? *Rhythmos.* 2019; 14(2): 23–6.
16. *FDA Requests Removal of All Ranitidine Products (Zantac) from the Market* [Internet]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market> (cited 22.05.2020).
17. *Leviton D.* FDA Warns of Bladder Cancer Risk From Diabetes Drug. [Internet]. URL: <https://www.cancernetwork.com/view/fda-warns-bladder-cancer-risk-diabetes-drug> (cited 22.05.2020).
18. *Morch L.S., Scovlund C.W., Hannaford P.C., Iversen L., Fielding S., Lidgaard O.* Contemporary Hormonal Conception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2228–2239. doi: 10.1056/NEJMoal70032.
19. *Collaboration Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.* Type and timing of menopausal hormone Therapy and breast cancer risk. *Lancet.* 2019; 394: 1150–1168. doi: 10.1016/S0140-6736 (19) 31709-X.
20. *Соленова Л.Г.* Вторые первичные опухоли у онкологических больных: эпидемиология, роль противоопухолевой терапии. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016; 3: 30–43. [Solenova L.G. Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy. *Advances in Molecular Oncology.* 2016; 3: 30–43. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805x-2016-3-3-30-43.
21. *Morton L.M., Dores G.M., Schonfeld S.J., Linet M.S., Sigel B.S., Lam C.J.K., Tucker M.A., Curtis R.E.* Association of Chemotherapy for Solid Tumors With Development of Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia in the Modern Era. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1; 5(3): 318–325. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5625.
22. *Белицкий Г.А., Лесовая Е.А., Кирсанов К.И., Якубовская М.Г.* Вторые первичные опухоли у онкологических больных: лекарственный канцерогенез в онкологии. *Успехи молекулярной онкологии.* 2016; 3: 44–55. [Belitskiy G.A., Lesovaya E.A., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G. Second primary malignancies of cancer patients: treatment-related carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology.* 2016; 3: 44–55. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-44-55.
23. *Schaapveld M., Aleman B.M., van Eggermond A.M., Janus C.P., Krol A.D., van der Maazen R.W., Roesink J., Raemaekers J.M., de Boer J.P., Zijlstra J.M., van Imhoff G.W., Petersen E.J., Poortmans P.M., Beijert M., Lybeert M.L., Mulder I., Visser O., Louwman M.W., Kruij L.M., Lugtenburg P.J., van Leeuwen F.E.* Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(26): 2499–511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.
24. *Turcotte L.M., Liu Q., Yasui Y., Henderson T.O., Gibson T.M., Leisenring W., Arnold M.A., Howell R.M., Green D.M., Armstrong G.T., Robison L.L., Neglia J.P.* Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1; 37(34): 3310–19. doi: 10.1200/JCO.19.00129.
25. *Shaked Y.* The pro-tumorigenic host response to cancer therapies. *Nat Rev Cancer.* 2019 Dec; 19(12): 667–685. doi: 10.1038/s41568-019-0209-6.
26. *WHO.* Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products. 2017. 73 p.
27. *Karagiannis G.S., Condeelis J.S., Oktay M.H.* Chemotherapy-Induced Metastasis: Molecular Mechanisms, Clinical Manifestations, Therapeutic Interventions. *Cancer Res.* 2019 Sep; 79(18): 4567–76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1147.
28. *Backes Y., Seerden T.C.J., van Gestel R.S.F.E., Kranenburg O., Ubink I., Schiffelers R.M., van Straten D., van der Capellen M.S., van de Weerd S., de Leng W.W.J., Siersema P.D., Offerhaus G.J.A., Morsink F.H., Ramphal W., Terhaar Sive Droste J., van Lent A.U.G., Geesing J.M.J., Vleggaar F.P., Elias S.G., Lacle M.M., Moons L.M.G.* Tumor Seeding During Colonoscopy as a Possible Cause for Metachronous Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2019 Nov; 157(5): 1222–1232.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.062.
29. *Shyamala K., Girish H.C., Murgod S.* Risk of tumor cell seeding through biopsy and aspiration cytology. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2014 Jan; 4(1): 5–11. doi: 10.4103/2231-0762.129446.
30. *Alieva M., van Rheejen J., Broekman M.L.D.* Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Apr; 35(4): 319–331. doi: 10.1007/s10585-018-9896-8.
31. *Mahale P., Engels E.A., Lynch C.F., Morton L.M.* Cancer risk following post-transplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients. *Br J Haematol.* 2019 Jul; 186(2): 347–351. doi: 10.1111/bjh.15828.
32. *Park B., Yoon J., Choi D., Kim H.J., Jung Y.K., Kwon O.J., Lee K.G.* De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep.* 2019 Nov 20; 9(1): 17202. doi: 10.1038/s41598-019-53163-9.
33. *Goubran H.A., Elemetry M., Radosevich M., Seghatchian J., El-Ekiaby M., Burnouf T.* Impact of Transfusion on Cancer Growth and Outcome. *Cancer Growth Metastasis.* 2016 Mar 13; 9: 1–8. doi: 10.4137/CGM.S32797.
34. *Cupit-Link M.C., Kirkland J.L., Ness K.K., Armstrong G.T., Tchknia T., LeBrasseur N.K., Armenian S.H., Ruddy K.J., Hashmi S.K.* Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO Open.* 2017 Dec 18; 2(5): e000250. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000250.

Поступила/Received 25.05.2020
Принята в печать/Accepted 22.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отделение общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Легостаева Каролина Вячеславовна, студентка 5 курса, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Шапошников Александр Васильевич: разработка концепции научной работы, получение, анализ, обработка и интерпретация данных.

Кит Олег Иванович: разработка концепции и анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Дженкова Елена Алексеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Легостаева Каролина Вячеславовна: дополнение данных литературы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Shaposhnikov, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General Oncology, National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: alexshap@don.ru. Author ID (Scopus) 7005752070.

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Centre of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena A. Dzhenkova, DSc, Associate Professor, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Karolina V. Legostaeva, student, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander V. Shaposhnikov: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Oleg I. Kit: study design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Elena A. Dzhenkova: concept design, data analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Karolina V. Legostaeva: assistance in a literature search.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.