

ЛУЧЕВАЯ И ХИМИОТЕРАПИЯ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

(обзор литературы)

Шунько Е.Л.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52), nasrulla@inbox.ru

В статье представлен обзор литературы по одной из наименее изученных проблем современной онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям. В качестве факторов риска развития полинеоплазий рассматриваются лучевая и химиотерапия первой опухоли. Каждый из этих методов подвергает организм больного мощному канцерогенному воздействию, что может приводить к развитию новой злокачественной опухоли или лейкоза, а в результате двойного канцерогенного и иммунодепрессивного воздействия при комбинированном химиолучевом лечении риск развития индуцированных опухолей выше, чем при каждом из этих методов лечения отдельно.

Ключевые слова: полинеоплазии, лучевое лечение, химиотерапия.

RADIATION AND CHEMOTHERAPY AS A PRIMARY DEVELOPMENT FACTORS-MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS (LITERATURE REVIEW)

Shunko E.L.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen

Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya str., 52) nasrulla@inbox.ru

Article provides a review of the literature on one of the least explored problems of modern oncology – precursor to multiple malignant tumors. As risk factors for development of polineoplazij are radiation and chemotherapy first tumor. Each of these methods exposes the body to powerful cancer effects that can lead to the development of a new tumor or leukemia, a cancer and immunodeprestion effects of chemoradiation combined treatment the risk of induced tumors than if each of these treatments alone.

Keywords: multiple malignant tumors, radiation treatment, chemotherapy.

Полинеоплазии относятся к одной из наименее изученных проблем современной онкологии, несмотря на то что первичная множественность злокачественных опухолей человека известна достаточно давно [1; 9; 12].

Большинство авторов, изучающих полинеоплазии, выбирают метод выделения отдельного органа, поражающегося при первично-множественном раке [24; 27; 40; 50; 53]. Другие ученые выбирают системный подход, позволяющий шире взглянуть на различные виды первично-множественных злокачественных новообразований (ЗНО) и определить частоту их сочетаний. Кроме того, ряд научных исследований по изучению первично-множественных опухолей, выполненных на большом клиническом материале, показал неслучайность сочетаний опухолей различных органов и систем [9; 34, 39].

В настоящее время в литературе широко обсуждаются причины роста заболеваемости полинеоплазиями [23; 26; 35; 37; 38]. При этом указывается, что риск развития вторых и последующих опухолей у пациентов с уже выявленными ЗНО примерно в 1,3 раза выше, чем в общей популяции [30; 39]. Представлены в литературе и

результаты исследований, указывающие на интенсивную лучевую и химиотерапию как факторы, обуславливающие возникновение второй опухоли [6; 10; 26; 34; 45; 56; 67; 68; 76].

Наблюдаемое сегодня увеличение продолжительности жизни радикально оперированных больных, применение более агрессивных схем лучевой, лекарственной и таргетной терапии, потенциально обладающих канцерогенным действием, неизбежно приводит к росту числа больных, у которых развиваются первично-множественные злокачественные новообразования [30; 31; 36; 37].

По литературным данным, частота постлучевых первично-множественных злокачественных опухолей составляет 0,34–0,52% всех онкологических заболеваний [48; 49]. Радиоиндуцированные опухоли развиваются в среднем через 10–15 лет после лучевого воздействия [13; 26; 28; 46; 65; 70], в связи с тем что для реализации канцерогенного воздействия необходим довольно длительный промежуток времени [13; 28; 74].

В настоящее время лучевая и химиотерапия широко и эффективно применяются в лечении ЗНО как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом и другими методами лечения. Каждый из этих методов подвергает организм больного мощному канцерогенному воздействию, что может приводить к развитию новой злокачественной опухоли или лейкоза [62], а в результате двойного канцерогенного и иммунодепрессивного воздействия при комбинированном химиолучевом лечении риск развития индуцированных опухолей выше, чем при каждом из этих методов лечения отдельно [69]. В России первая публикация о постлучевых первично-множественных опухолях появилась в 1962 году, в ней были представлены результаты наблюдения 13 больных со злокачественными опухолями, развившимися после проведенной гамма-терапии [12].

Первично-множественные опухоли, развившиеся после лучевой терапии первой опухоли, условно можно разделить на опухоли, развившиеся в зоне облучения и развившиеся вне зоны облучения. По опубликованным данным наблюдения 44 больных, после лучевого лечения рака молочной железы и гениталий у 21 больной – в зоне и у 23 – вне зоны облучения развились вторые злокачественные опухоли [20]. Опухоли в зоне облучения развиваются в связи с непосредственным повреждающим воздействием ионизирующего излучения на органы и ткани, расположенные в зоне облучения. Облучение больших объемов костного мозга (более 10%) и мягких тканей приводит к стойкой иммунодепрессии и способствует развитию опухолей вне зоны облучения [6; 9]. Также имеет значение рассеянное излучение [32] и индивидуальная

радиочувствительность организма и отдельных органов. Частота первично-множественных опухолей, развившихся после лучевой терапии, составляет 5–26% [20].

Показано, что в зоне облучения возникают более злокачественные опухоли по сравнению с общей популяцией рака женских половых органов. Из 41 больной у 3 (7,3%) в зоне облучения развились мягкотканые саркомы, у 2 (4,9%) – саркомы костей, у 5 (12,2%) – недифференцированные раки, у 11 (26,8%) – низкодифференцированные аденокарциномы, у 2 (4,9%) – слизистый рак низкой степени дифференцировки. Как правило, в зоне облучения развиваются менее дифференцированные опухоли [6; 9]. Похожие данные о гистологическом строении вторых опухолей, развившихся в зоне облучения в постлучевом периоде, приводят и другие авторы [15; 20].

Экспериментальные и клинические исследования лучевого канцерогенеза показали выраженный бластомогенный эффект всех видов ионизирующего излучения, основанный на двух проявлениях биологического действия ионизирующего излучения: мутагенности и вторичном пролиферативном влиянии. Каждый из этих факторов играет исключительную роль, но в большинстве случаев они дополняют друг друга [2].

Излучения, не вызывающие в ранние сроки видимых функциональных и морфологических изменений, в отдаленные сроки могут привести к развитию злокачественной опухоли. Хотя механизм радиационного канцерогенеза во многом неясен, предполагается, что при облучении происходит изменение наследственной структуры соматических клеток: повреждения ДНК, ведущие к мутации и трансформации, изменяют генетическую структуру клеток, способствуют увеличению пролиферативного пула. Не исключена также активация онкогенного фактора под влиянием радиации у лиц, получивших лучевое лечение по поводу рака [9]. Латентный период (величина его обратно пропорциональна дозе облучения) при лучевом лечении составляет 5–50 лет. При этом иммунодепрессия, развивающаяся во время лучевого лечения злокачественных опухолей, может явиться одной из основных причин развития метакронных первично-множественных опухолей [9; 29].

Существует мнение, что большинство опухолей развивается на фоне постлучевых изменений [20]. Одним из факторов, свидетельствующих о повышенной чувствительности больного к ионизирующему излучению и о риске развития постлучевой злокачественной опухоли, может быть ранняя или неадекватная лучевая реакция в процессе гамма-терапии. Так, у 58% больных с постлучевым раком прямой кишки наблюдали явления лучевого ректита во время лечения шейки и тела матки [46]. Некоторые авторы считают, что у больных ретинобластомой и пигментной ксеродермой имеется генетическая предрасположенность к лучевому раку [55]. В постлучевом периоде часто встречаются саркомы, лейкоз, рак прямой кишки и мочевого пузыря [14; 20; 41; 46; 58].

Ряд авторов указывают, что частота ранних лучевых реакций не зависит от суммарной дозы облучения, а риск развития поздних осложнений у больных с лучевыми реакциями в 2,5 раза выше, чем при их отсутствии. В связи с этим сделано предположение, что ранние лучевые реакции в определенной степени служат показателем индивидуальной радиочувствительности нормальных тканей. При этом ВДФ определяет риск возникновения лучевых осложнений, но не указывает на вероятность их развития у каждого больного [9; 11; 18; 57]. К факторам, снижающим толерантность здоровых тканей к лучевому воздействию на 20–30%, относят молодой или старческий возраст, повышенную радиочувствительность организма при сахарном диабете, ожирении, истощении, аллергии [21].

В настоящее время основной причиной развития лучевых осложнений и вторых злокачественных опухолей считается превышение толерантных доз, особенно при повторных курсах лучевой терапии. Определенное значение имеет и индивидуальная радиочувствительность отдельных тканей и всего организма [6; 9; 26]. Широко известны результаты наблюдения 6 женщин с множественными злокачественными опухолями половых органов, которые в момент ядерного взрыва в Хиросиме находились на расстоянии 0,8–2 километра от его эпицентра, в результате чего одновременно получили дозы от 0,25 до 4,15 Грей [73]. Я.В. Бохман [7] отмечает, что у всех наблюдаемых больных при возникновении второй опухоли при метакронном развитии отмечается превышение оптимальных суммарных доз в точках А и R. В постлучевом периоде после лечения рака шейки матки у 36 больных развился рак влагалища при превышении оптимальных доз, у 22 больных имели место индуцированные облучением опухоли эндометрия при среднем интервале 10,4 года. Автор указывает, что дистанционное облучение не увеличивает опасности возникновения метакронного рака с локализацией второй опухоли в прямой кишке, основную роль играет превышение оптимальных нагрузок от внутриволостного облучения и развитие в последующем постлучевых ректитов [7].

К настоящему времени в отечественной и мировой литературе накопилось достаточное количество наблюдений развития метакронных опухолей после проводимой ранее лучевой терапии, но они, как правило, носят единичный характер или основаны на анализе малочисленных групп больных [33; 47; 71; 75]. Так, в 1957 г. впервые сообщили о 9 больных аденокарциномой прямой кишки, развившейся после сочетанной лучевой терапии рака шейки матки [72]. В последующем, в 1970 г. были описаны 5 больных, у которых после лучевого лечения рака молочной железы развились саркомы в зоне облучения [52]. О 12 наблюдениях аденокарциномы эндометрия после лучевой терапии больных раком шейки матки при среднем интервале 10,8 года сообщили в 1974 году [49]. В зарубежной литературе представлен обзор 149 литературных источников об

индуцировании остеогенных сарком и других злокачественных опухолей лучевым лечением рака эндометрия и молочной железы [43]. В отечественной литературе описаны единичные случаи развития сарком в зоне облучения [5; 22; 26] и развитие рака прямой кишки в зоне максимальной лучевой нагрузки на прямую кишку при внутриволостной гамма-терапии у 26 больных после сочетанной лучевой терапии по поводу рака шейки матки [8]. В исследованиях последних лет необходимо отметить ретроспективный анализ 298 историй болезни больных с метастатическими и метастатическими опухолями шейки матки, эндометрия и влагалища [9]. Больным проводилась лучевая терапия, как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим лечением. У 41 больной развились опухоли в зоне облучения, что составляет 13,8%; к общей популяции больных раком женских половых органов, лечившихся в Челябинском областном онкологическом диспансере за период с 1969 по 1998 годы (11318 больных) эта величина составила 0,3%; к популяции больных, получавших лучевую терапию (8466 больных), этот показатель составил 0,5% [9]. В литературе представлены исследования метастатических полинеоплазий прямой кишки, влагалища и тела матки, возникшие через 5 и более лет после лучевого лечения рака шейки матки [26]. По отношению к 3812 лечившимся первичным больным РШМ, первично-множественные опухоли выявлены у 192 (5,0%) больных. К радиоиндуцированным опухолям отнесены 24 наблюдения рака прямой кишки (12,5% по отношению ко всем полинеоплазиям), 46 – рака влагалища (23,9%), 25 – рака тела матки (13,0%) и 12 – саркомы тела матки (6,7%) [26].

В онкологической практике широко используются цитостатические препараты, которые в большинстве являются мощными канцерогенами. Эффективность лекарственного лечения злокачественных опухолей возрастает, увеличивается продолжительность жизни больных, что позволяет проявиться канцерогенному действию цитостатических препаратов в полной мере. При этом в литературе представлено крайне ограниченное количество работ, посвященных изучению данной проблемы. Развитие второй опухоли у больных, получавших цитостатическую терапию, считается одним из осложнений химиотерапии [69]. По данным М.Н. Greene [51], после химиотерапии первично-множественные опухоли развились у 0,11% больных. Одни авторы наблюдали фибросаркомы, развившиеся после интенсивной химиотерапии [59; 79], другие – вторые злокачественные опухоли, развившиеся после успешного лечения лейкоза [60; 63; 78]. Кроме того, был диагностирован лейкоз, индуцированный цитостатической терапией мелкоклеточного рака легких, и сделан вывод о том, что злокачественные опухоли, развившиеся на фоне полихимиотерапии, обладают большей злокачественностью, чем другие [54; 64; 77].

В литературе представлены публикации о первично-множественных опухолях, развившихся на фоне комбинированного лечения [16]. При химиолучевом лечении риск развития индуцированных опухолей выше, чем при каждом из этих методов лечения отдельно за счет двойного канцерогенного и иммунодепрессивного воздействия [69]. Наиболее часто после комбинированного лечения развиваются вторичные лейкозы [4], протекающие очень злокачественно [61]. Часто индуцированные опухоли наблюдаются после химиолучевого лечения лимфогранулематоза, что обусловлено, с одной стороны, длительным и интенсивным лечением с применением цитостатиков и гамма-терапии с облучением большого объема тканей и костного мозга в течение длительного периода с подведением значительных доз, с другой – относительно благоприятным прогнозом [29; 41; 66].

В настоящее время в странах Западной Европы и США сочетанная химиолучевая терапия, в том числе с использованием режима гиперфракционирования, применяется все чаще вместо самостоятельной лучевой терапии, несмотря на увеличение количества осложнений. Возможно, такая терапия станет стандартом лечения больных неоперабельными формами ЗНО на ближайшее десятилетие [42], что неминуемо приведет к еще большему росту возникновения первично-множественных ЗНО.

В связи с вышеизложенным все исследования, направленные на решение проблемы выбора адекватных подходов к лечению и диспансерному наблюдению данной категории больных [25; 44], основанных на выявлении закономерностей развития вторых опухолей в зависимости от наличия факторов риска их развития и проведенной терапии предыдущей опухоли для повышения эффективности лечения и профилактики развития первично-множественных злокачественных новообразований, являются сегодня чрезвычайно актуальными.

Список литературы

1. Абдурасулов Д.М. Вопросы этиопатогенеза, эпидемиологии и клиники множественных опухолевых поражений. – Ташкент, 1997. – 353 с.
2. Александров С.Н. О бластомогенном действии ионизирующей радиации // Вопросы онкологии. – 1972. – Т. 18. – № 8. – С. 108–117.
3. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М. : Медицина, 1985. – 239 с.
4. Белугина З.Т. Лейкоз у больных при многолетнем течении лимфогранулематоза. З.Т. Белугина, З.И. Козырина, Р.С. Комарова // Мед. радиология. – 1975. – Т. 20. – № 5. – С. 29–32.
5. Бехтерева Е.И. Саркомы в зоне облучения после лучевой терапии рака шейки матки / Е.И. Бехтерева, И.С. Анищенко, А.В. Важенин и др. // Советская медицина. – 1986. – Т. I. – С. 104–106.
6. Бехтерева С.А. Первично-множественные опухоли женских половых органов. Роль лучевой терапии в развитии второй опухоли : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1999. – 16 с.
7. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л., 1989. – 464 с.

8. Бохман Я.В. Ассоциация четырех аденокарцином (эндометрия, яичников, молочной железы и толстого кишечника) в составе полинеоплазий как зеркальное отображение генетической предрасположенности к этим опухолям / Я.В. Бохман, Е.П. Рыбин, С.Я. Максимов и др. // Актуальные вопросы онкологии. – СПб., 1996. – С. 64–65.
9. Важенин А.В. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей / А.В. Важенин, Е.И. Бехтерева, С.А. Бехтерева и др. – Челябинск, 2000. – 169 с.
10. Важенин А.В. Вторые опухоли у больных, перенесших лучевую терапию по поводу рака / А.В. Важенин, О.Н. Ключина // Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов : материалы I Междунар. симп. – Челябинск, 1995. – С. 38–39.
11. Габелов А.А. Факторы, определяющие вероятность развития поздних лучевых повреждений смежных органов при раке шейки матки / А.А. Габелов, Г.М. Жаринов // Вопросы онкологии. – 1982. – № 6. – С. 72–77.
12. Грикуров Г.Г. Рак как последствие лучевой терапии. // Мед. радиология. – 1962. – Т. 7. – № 2. – С. 14–30.
13. Гусева Л.И. Саркома подвздошной кости, индуцированная облучением опухоли яичника / Л.И. Гусева, Р.Л. Гунько, А.И. Зарецкая и др. // Мед. радиология. – 1981. – Т. 26. – № 7. – С. 54–56.
14. Даниель-Бек К.В. Синхронное развитие рака и саркомы на месте лучевой язвы / К.В. Даниель-Бек, Л.В. Ягунова // Вопр. онкологии. – 1970. – Т. 16. – № 2. – С. 116–117.
15. Дмитрук И.М. Клинико-морфологические особенности первично множественных опухолей // Врач. дело. – 1980. – № 8. – С. 95–97.
16. Еремина Л.А. Случай вторичной саркомы большеберцовой кости развившейся через 19 лет после комбинированного лечения саркомы Юинга / Л.А. Еремина, В.Ф. Маренич, Ю.И.Жаров и др. // Вопр. онкологии. – 1983. – Т. 29. – № 12. – С. 96.
17. Жаринов Г.М. Учет поздних лучевых повреждений, возникающих после лечения рака шейки матки // Мед. радиол. – 1986. – № 2. – С. 31–34.
18. Жаринов Г.М. Прогнозирование поздних лучевых повреждений мочевого пузыря и прямой кишки у больных раком шейки матки // Мед. радиология. – 1986. – № 12. – С. 70–72.
19. Заболотская Е.Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в условиях индустриального центра : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2003. – 16 с.
20. Зисман И.Ф. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований / И.Ф. Зисман, Г.Д. Кириченко. – Кишинев : Штиинца, 1978. – 148 с.
21. Иваницкая В.И. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. / В.И. Иваницкая, В.А. Кисличенко, Н.Г. Геринштейн и др. – Киев, 1988. – 180 с.
22. Коваленко В.Л. Случай постлучевой рабдомиосаркомы / В.Д. Коваленко, В.Ф. Маренко, Е.В. Виноградова // Клини. медицина. – 1972. – Т. 50. – № 9. – С. 138–139.
23. Леонов О.В. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов / О.В. Леонов, В.Т. Долгих, Е.И. Копыльцов и др. // Онкоурология. – 2010. – № 2. – С. 56–60.
24. Леонов О.В. Первично-множественный рак с поражением мочеполовых органов (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, 2011. – 43 с.
25. Леонов О.В. Результаты диспансерного наблюдения за больными первичным первично-множественным раком / О.В. Леонов, В.Т. Долгих, В.И. Широкоград и др. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, 2004. – Т. 1. – С. 236.
26. Максимов С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10. – № 2. – С. 117–123.
27. Малишевская Н.П. Первично-множественные злокачественные новообразования кожи / Н.П. Малишевская, Е.В. Бакуров // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 3. – С. 39–44.

28. Орлова А.Л. Клиническое излечение рака культи влагалища, возникшего через 19 лет после комбинированного лечения рака шейки матки // *Вопр. онкологии.* – 1974. – Т. 20. – № 11. – С. 105.
29. Покровская Н.Н. Вторая опухоль у больных лимфогранулематозом / Н.Н. Покровская, Н.Ф. Васыгова, Д.Я. Пендхаркар и др. // *Вопр. онкологии.* – 1983. – Т. 29. – № 9. – С. 26–33.
30. Попова Н.О. Клинический случай длительного лечения и наблюдения пациента с метастатическим раком легкого / Н.О. Попова, В.А. Шаталова, Е.И. Симолина и др. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2011. – № 4 (46). – С. 75–77.
31. Привалов А.В. Первично-множественные злокачественные новообразования после комбинированного лечения / А.В. Привалов, А.В. Важенин // *Российский онкологический журнал.* – 2004. – № 2. – С. 47–49.
32. Рудерман А.И. Распределение энергии ионизирующего излучения в организме больного при рентгенотерапии / А.И. Рудерман, Р.Г. Мамин, Б.М. Алиев // *Труды VII Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов.* – Москва, 1961. – С. 283–287.
33. Свиридов А.А. Рак желудка в аспекте синхронных первично-множественных злокачественных новообразований / А.А. Свиридов, В.Ю. Сельчук, Т.Н. Попова и др. // *Высокие технологии в онкологии : материалы V Всерос. съезда онкологов.* – Казань, 2000. – С. 149–151.
34. Сельчук В.Ю. Первично-множественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития) : дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, 1994. – 386 с.
35. Сидорова Л.Л. Случай первично-множественного злокачественного новообразования / Л.Л. Сидорова, А.А. Спасская, А.П. Казмирчук и др. // *Therapia.* – 2009. – № 9 (39). – С. 38–40.
36. Скоропад В.Ю. Метастатические злокачественные опухоли у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка // В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, И.Г. Козлов // *Сибирский онкологический журнал.* – 2010. – № 6 (42). – С. 5–11.
37. Сметанина В.Д. Заболеваемость первично-множественными опухолями населения республики Саха (Якутия) / В.Д. Сметанина, П.М. Иванов, П.Д. Каратаев // *Якутский медицинский журнал.* – 2008. – № 3. – С. 12–14.
38. Федоров В.Э. Особенности течения и трудности диагностики множественных злокачественных новообразований / В.Э. Федоров, В.Ю. Барсуков, Т.Н. Попова и др. // *Медицинский альманах.* – 2011. – № 2 (15). – С. 157–160.
39. Чиссов В.И. Первично-множественные злокачественные опухоли : руководство для врачей / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг. – М. : Медицина, 2000. – 336 с.
40. Чойнзонов Е.Л. Первично-множественные злокачественные новообразования области головы и шеи / Е.Л. Чойнзонов, И.В. Терещенко, З.Д. Кицманю // *Вопросы онкологии.* – 1992. – Т. 38. – С. 1362–1364.
41. Шишкин И.П. Вторые злокачественные опухоли у больных лимфогранулематозом после лечения // *Мед. радиология.* – 1984. – Т. 29. – № 8. – С. 24–28.
42. American society of clinical oncology // *Материалы ежегодной конференции ASCO, 2007.*
43. Belpomme D. Les cancers d'origine thérapeutique / D. Belpomme, P. Blondel, G. Mathe // *Vie med. can. franc.* – 1972. – V. 1. – N. 2. – P. 140–150.
44. Bittorf B. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. / B. Bittorf, H. Kessler, S. Merkel et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 27 (3). – P. 302–313.
45. Bokemeyer C. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors / C. Bokemeyer, H.I. Schomoll // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1703–1709.
46. Castra E.B. Carcinoma of large intestine in patients irradiated for carcinoma of cervix and uterus / E.B. Castra, P.P. Rosen, S.H.Q. Quan // *Cancer.* – 1973. – Vol. 31. – N. 1. – P. 45–52.

47. Curtis R.E. Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut / R.E. Curtis, R.N. Hoover, R.A. Kleinerman et al. // *Natl. Cancer Instr. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 113–137.
48. Czesnin K. Second malignancies of the irradiated area in patient treated for uterine cervix cancer / K. Czesnin, Z. Wroukowski // *Ginecol. Oncol.* – 1978. – N. 4. – P. 309–315.
49. Fehr P.E. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix / P.E. Fehr, A. Bemk // *Amer. J. Obstet. and Gynecol.* – 1974. – Vol. 119. – N. 5. – P. 685–692.
50. Fukagai T. Multiple primary malignant neoplasms associated with genitourinary cancer. / T. Fukagai, M. Ishihara, K. Funabashi et al. // *Hinyokika Kiyo.* – 1996. – Vol. 42. – P. 181–185.
51. Greene M.H. Acute non Lymphocytic leukemia after ovarian cancer. / M.H. Greene, I.D. Boice, B.E. Greer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – N. 23. – P. 1416–1421.
52. Hatfield P.M. Postradiation sarcoma including 5 cases after X-ray therapy of breast carcinoma / P.M. Hatfield, M.D. Schulz // *Radiology.* – 1970. – V. 96. – N. 3. – P. 593–602.
53. Hordiyh Y. Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer / Y. Hordiyh, M.A. Jonge // *J. Zaryngol. et Otol.* – 1983. – V. 97. – N. 7. – P. 619–621.
54. Jacqui M.C. Leucémies aiguës et tumeurs solides dans l'évolution de la maladie de Hodgkin. / M.C. Jacqui, G. Auclere, M. Weil et al. // *Bull. Cancer.* – 1983. – V. 70. – N. 1. – P. 61–66.
55. Ihara T. Multiple primary malignant neoplasms in female genital organs. A report of six cases Hiroshima / T. Ihara, M. Yamashita, K. Egawa et al. // *J. Med. Sci.* – 1976. – Vol. 25. – N. 1. – P. 15–21.
56. Inskip P.D. Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer / P.D. Inskip, M. Stovall, J.T. Flannery // *J. Natl. Cancer Instr.* – 1994. – Vol. 86. – P. 983–988.
57. Kagan A. A new staging system for irradiation injuries following treatment for cancer of the cervix uteri / A. Kagan, H. Hussbaum, H. Gilbert et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1979. – N. 7. – P. 166–175.
58. Kapp D.S. Subsequent malignancies associated with carcinoma of the uterine cervix including an analysis of the effects of patient and treatment parameters on incidence and sites of metachronous malignancies / D.S. Kapp, D. Fisher, K.J. Grady et al. // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 139. – N. 6. – P. 1250.
59. Klein F.A. Fibrosarcoma associated with intensive chemotherapy for advanced germ cell testicular tumor / F.A. Klein, H.W. Herr, D. Vurgin // *J. Surg. Oncol.* – 1983. – Vol. 23. – N. 1. – P. 5–7.
60. Lampert F. Zweittumor nach geheilter Leukämie // *Radiat. Prax.* – 1982. – Bd. 26. – N. 3. – S. 606.
61. Lederlin P. Leucémies aiguës post-thérapeutiques dans trois cas de lymphomes malins. / P. Lederlin, F. Witz, J.P. Aymard et al. // *Ann. Med. Nancy.* – 1980. – V. 19. – P. 59–62, 64.
62. Legros K. Cancers multiples et multicentriques genitaux et mammaires de la femme / K. Legros, A. Legros // *Rev. franc. gynecol. et obstet.* – 1976. – Vol. 71. – N. 10. – P. 547–564.
63. Mosijczuk A.D. Second malignancy in lymphocytic leukemia. / A.D. Mosijczuk, F.B. Peimann // *Amer. J. Dis. Child.* – 1981. – Vol. 135. – N. 4. – P. 313–316.
64. Mukherji B. Acute leukemia developing after intensive chemotherapy for small cell cancer of the lung. / B. Mukherji, H.T. Yamase // *Cancer Treat. Repts.* – 1983. – Vol. 67. – N. 1. – P. 100–101.
65. O'Connor T.W. Late development of colorectal cancer subsequent to pelvic irradiation. / T.W. O'Connor, J.L. Rombeau, Y.S. Levine et al. // *Dis. Colon and Rectum.* – 1979. – Vol. 27. – N. 2. – P. 123–128.
66. Pekic B. Sekundarni malignomi udruzeni s primarnom Hodgkino vom bolescu. / B. Pekic, A. Dujic, M. Popovic et al. // *Libri oncol.* – 1981. – V. 10. – N. 1. – P. 41–51.
67. Penn I. Second neoplasms following radiotherapy or chemotherapy for cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1982. – Vol. 5. – P. 63–96.

68. Platz E.A. Second cancer / E.A. Platz, H.H. Nelson, K.T. Kelsey // *Cancer medicine* / Eds. S.F. Holland, R.C. Bast et al. - 4-th ed. – Philadelphia: William and Wilkins, 1997. – Vol. 2. – P. 3283-3300.
69. Reimer R.R. Opinion risk of a second malignancy related to the use of cytotoxic chemotherapy // *Cancer*. – 1982. - Vol. 32. – N. 5. - P. 286-292.
70. Rushforth G.F. Osteosarcoma of the pelvis following radiotherapy for carcinoma of the cervix. // *Brit. J. Radiol.* – 1974. - Vol. 47. – N. 555. - P. 149-152.
71. Sellami M. Sarcomes postradiques / M. Sellami, G. Auclerc, F. Sellami et al. // *Sem. Nopp. Paris*. – 1993. – Vol. 69. – N. 6. – P. 150.
72. Slaungher D.P. Mucosal carcinomas as a result of irradiation / D.P. Slaungher, H.W. Southwicn // *Arch. Surgery (Chicago)*. - 1957. – N. 6. - P. 420-429.
73. Suemasu K. Multiple primary neoplasms / K. Suemasu, C.C. Harris // *Cancer Res.* – 1983. - Vol. 43. – N 11. - P. 5629-5630.
74. Takahashi T. / T. Takahashi, S. Izumoi, N. Matsubara et al. // *Jap. J. Can. Cer. clin.* – 1975. - Vol. 21. – N. 13. - P. 1209-1216.
75. Travis L.B. Second cancer following non – Hodgkin's lymphoma / L.B. Travis, R.E. Curtis, J.D. Boice et al. // *Cancer*. – 1991. – Vol. 67. – P. 2002-2009.
76. Trivedi M.N. High grade, synchronous colon cancers after renal transplantation: were immunosuppressive drugs to blame? / M.N. Trivedi, S. Agrawal, M.S. Muscato et al. // *Am. J. Gastroenterol.* - 1999. - Vol. 94. - P. 3359-3361.
77. Vogelzang N. Leukemia occuring after treatment of small cell lung cancer./ N.J. Vogelzang, D. Arthur, B.J. Kennedy // *Cancer Treat. Repts.* – 1982. - Vol. 66. – N. 8. - P. 1683-1684.
78. Wündisch G.F. Osteosarkomals maligne Zweiterkrankung nach akuter lymphoblastischer leukose / G.F. Wündisch, P. Sachtleben // *Padiat. Prax.* – 1982. - Vol. 26. – N. 3. - P. 449-454.
79. Zaalberg O.B. A simple method for defecting single antibody-forming cells. // *Naturale*. – 1964. - Vol. 202. – N. 4938. - P. 131-131.

Рецензенты:

Гладков О.А., д.м.н., профессор, заведующий отделением химиотерапии Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, г. Челябинск.

Зотов П.Б., д.м.н., профессор, заведующий центром паллиативной помощи Тюменского областного онкологического диспансера, г. Тюмень.