

ПРОБЛЕМА РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ОПУХОЛИ В СОВРЕМЕННОЙ АНГЛОЯЗЫЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

Шунько Е.Л.

ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 52), e-mail: e.shunko@mail.ru

В статье представлен обзор современной англоязычной литературы по одной из наименее изученных проблем современной онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям. Увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей у пациентов после лучевой терапии и химиотерапии первой опухоли стало главной проблемой последнего десятилетия во всем мире. Лечение злокачественных новообразований становится все более агрессивным, результатом такой тактики лечения стало улучшение выживания больных. При этом проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важным. Несколько крупных исследований, результаты которых представлены в обзоре, свидетельствуют о заметном увеличении первично-множественных злокачественных новообразований в результате последовательного применения лучевой и химиотерапии или их сочетания. Целью обзора является представленная в англоязычной литературе оценка риска развития второй опухоли, индуцированной лучевой и (или) химиотерапией первой опухоли.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные опухоли, риск второй опухоли, лучевая терапия, химиотерапия.

PROBLEM RISK OF DEVELOPING PRIMARY MULTIPLE CANCER FOLLOWING RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY FIRST TUMOR IN MODERN ENGLISH LITERATURE

Shunko E.L.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia (625023, Tyumen, Odesskaya str., 52) e-mail: e.shunko@mail.ru

The article presents an overview of modern English literature, one of the least studied problems of modern oncology - primary multiple malignancies. Increased incidence of multiple primary tumors in patients after radiotherapy and chemotherapy of tumor was the first major challenge last decade worldwide. Treatment of malignant tumors is becoming more aggressive, the result of such a treatment strategy has been to improve the survival of patients. The problem of long-term risks of radiation therapy, including the risk of developing a second tumor, is becoming increasingly important. Several large studies, the results of which are presented in this review show a marked increase multiple primary malignant tumor a sequential application of radiotherapy and chemotherapy, or a combination thereof. The purpose of the review is presented in English literature assessing the risk of second tumors induced by radiation and (or) chemotherapy first tumor.

Keywords: multiple primary malignant tumor, the risk of the second tumor, radiation therapy, chemotherapy.

Увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) у пациентов после лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) первой опухоли стало главной проблемой последнего десятилетия во всем мире [4; 6; 40; 44].

Не вызывает сомнений, что лучевая терапия снижает риск рецидива рака, способствует повышению контроля опухоли и улучшает выживаемость [26]. Тем не менее с улучшением выживания проблема долгосрочных рисков от лучевой терапии, в том числе риск развития второй опухоли, становится все более важным. ПМЗО у оставшихся в живых после лечения рака в настоящее время составляют 18% всех онкологических диагнозов в

США [6], являясь третьим наиболее распространенным диагнозом рака, заболеваемость индуцированным лечением раком на 14% выше в сравнении с населением в целом [19]. В двух исследованиях [5; 29] с использованием канцер-реестров для оценки относительного риска ПМЗО пришли к выводу, что около 5-6% вторых раков после рака молочной железы [5] и 11% после рака эндометрия [29] могут быть связаны с лучевой терапией первой опухоли. Эти результаты в целом согласуются с другими исследованиями, которые сообщили, что у пациентов, подвергнутых лучевой терапии, есть небольшая (RR 1.1-1.4) повышенная опасность второго рака по сравнению с теми, кто не подвергался лучевой терапии [5; 29].

В исследовании [6] также оценили риск развития второй опухоли, связанной с лучевой терапией. Использовали девять канцер-реестров для систематического анализа 15 локализаций рака, для лечения которых обычно выбирают лучевую терапию (рта и глотки, слюнных желез, прямой кишки, ануса, гортани, легких, мягких тканей, молочной железы, шейки матки, эндометрия, предстательной железы, яичек, глаза и орбиты, головного мозга и центральной нервной системы, щитовидной железы). После ЛТ 647 672 больных раком были под наблюдением в среднем 12 лет (SD 4.5, диапазон 5-34); у 60 271 (9%) развилась вторая опухоль. Для каждой локализации рака относительный риск развития второй опухоли, связанной с лучевой терапией, превышал 1 и варьировал от 1.08 (95% CI 0.79-1.46) для рака глаза и орбиты до 1.43 (1.13-1.84) для рака яичек. В целом риск был самым высоким для органов, которые обычно получают дозу более 5 Гр, уменьшается с увеличением возраста на момент постановки диагноза и возрастает со временем (с момента установления диагноза).

Улучшение результатов лечения с применением ЛТ и ХТ и увеличение выживаемости больных поднимает вопрос об индуцированном лечением раке [3; 6; 40; 44]. Совсем недавно заболеваемость ПМЗО недооценивалась и не вызывала тревоги вследствие того, что наблюдение за больными раком было ограничено периодом 5-10 лет, в течение которого ПМЗО развиваются редко. В исследованиях показано, что период времени между облучением первой опухоли и появлением радиоиндуцированной второй опухоли редко составляет меньше 10 лет и может достигать 50-60 лет [12; 44].

Индуцированные лечением ПМЗО являются одной из основных причин смертности, в связи с этим возникает острая необходимость уменьшения риска развития индуцированных лечением опухолей. Особенно это актуально для некоторых видов рака (например, лимфомы, в частности, лимфомы Ходжкина) и некоторых опухолей в педиатрической практике, когда ПМЗО вызывает большее количество смертей, чем первая опухоль [44].

В США общая 5-летняя выживаемость среди онкологических больных составляет около 65% [23], из них более 10 миллионов человек с ПМЗО, примерно один из 30

выживших [22]. Около 8% всех оставшихся в живых страдают от ПМЗО, и 10% всех новых случаев рака диагностируется у оставшихся в живых после лечения первой опухоли [23; 46; 48]. В Корее уровень заболеваемости раком увеличился на 2,6% ежегодно с 1999 по 2005 год. Общая 5-летняя выживаемость для всех видов рака увеличилась с 41,2% в 1993-1995 годах до 57,1% в 2003-2007 гг. [40]. В 1999-2001 годах в Корее около 2% всех новых случаев рака были диагностированы повторно, число ПМЗО увеличилось в связи с улучшением выживаемости [2; 9]. Не вызывает сомнений, что скрининг может снизить смертность от рака путем раннего выявления на стадии, когда возможно эффективное лечение рака [31; 39; 41]. Тем не менее в литературе нет никаких конкретных ориентиров для организации скрининга ПМЗО, общих принципов скрининга рака и рекомендаций выжившим пациентам с диагнозом ПМЗО для раннего выявления и снижения частоты тяжелых осложнений [2; 40].

В современной иностранной литературе достаточно подробно описаны механизмы развития индуцированного рака после лучевой терапии первой опухоли [32; 43]. По представленным в литературе данным, ПМЗО в основном наблюдаются в тканях, получивших поглощенную дозу выше 2 Гр (фракционного облучения) [11; 45], и заболеваемость ПМЗО увеличивается с дозой. Тем не менее у детей рак щитовидной железы и молочной железы наблюдаются при таких низких дозах, как 100 мГр, у взрослых рак легких был зарегистрирован при дозах 500 мГр (возможно, из-за употребления табака) [44]. Тем не менее канцерогенное действие низких доз (<100 мГр) или очень низких доз (<10 мГр) является спорным [1; 35]. Этот вопрос имеет важное значение для радиотерапевтов, потому что излучение за счет утечки через коллиматоры и рассеянного излучения обеспечивает низкие дозы на все тело, эти дозы облучения колеблются в широких пределах в зависимости от типа ускорителя или гамма-установки [44].

Исследование EBCTEG [13] было выполнено на 42 000 женщин, включенных в 78 рандомизированных клинических исследований. Было показано, что заболеваемость ПМЗО у облученных женщин на 20% выше, чем у женщин, не получивших лучевую терапию (SIR=1,20). Существовал значительный риск развития второй опухоли для легких (SIR=1,61), пищевода (SIR=2,06), саркомы мягких тканей (SIR=2,34) и лейкоза (SIR=1,71). В другом исследовании [36] сравнили частоту вторых опухолей у 305 861 пациента с раком молочной железы, из них 115 165 лечили ЛТ. Исследователи сообщили о риске (RR) RR=1,6 для рака легких, RR=1,2 для миелоидной лейкемии и RR=2,2 для рака пищевода [14]. В исследовании [8] изучили итоги лечения 375 000 больных раком молочной железы, в последующем у 23 000 были диагностированы ПМЗО. Аналогичные данные получили в других исследованиях [13; 49] и для других локализаций рака [21; 25; 28; 30], в том числе у детей [10; 16; 17; 37; 38].

В клиническом рандомизированном исследовании EORTC по изучению канцерогенного воздействия винбластина не было отмечено увеличения частоты лейкоза, несмотря на относительно большие поля облучения [42]. В других исследованиях наблюдали небольшое увеличение частоты острого миелобластного лейкоза, но риск лейкемии было намного больше, когда ЛТ сопровождалась приемом цитотоксических лекарственных средств и риск развития ПМЗО изменялся в зависимости от применения конкретного цитотоксического препарата [21; 25]. Популяционные исследования показывают, что суммарная частота ПМЗО, связанных с ЛТ или ХТ, заметно изменяется с типом лечения и типом облученных тканей; после нескольких десятилетий наблюдения она колеблется от 5% до более 20% [25].

Несколько крупных исследований свидетельствуют о заметном увеличении ПМЗО в результате последовательного применения ЛТ и ХТ или их сочетания. Исследователи [15] проанализировали влияние лучевой терапии на риск ПМЗО на 4 400 живых 3-летних пациентах, получавших лечение в 8 центрах во Франции и Великобритании, 3 109 из которых получили ЛТ. Для 2 831 из этих детей была вычислена индивидуальная доза облучения [18], основываясь на индивидуальном плане лечения. У 113 пациентов развились вторые злокачественные опухоли. Уровень риска возрастал со временем от 5 до 8% через пять лет и далее в течение 25 лет после лечения [7; 24]. Среди ПМЗО преобладали опухоли молочной железы, головного мозга, костей, мягких тканей и щитовидной железы. В другом исследовании [33] изучили когорту 13 581 ребенка, зарегистрированных в США, которые прожили более 5 лет после лечения, с медианой наблюдения 15 лет. Риск лейкемии достиг своего пика между 5 и 8 годами наблюдения; в дальнейшем наибольший риск развития наблюдался для рака молочной железы, рака щитовидной железы и рака ЦНС. 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. В исследовании [34] также изучался риск развития опухоли мозга и саркомы в когорте 14 372 детей. Риск развития глиомы был наиболее высоким у детей, облученных менее чем 5 лет назад. Развитие саркомы происходило более чем через 11 лет после облучения. Авторы связывают это не только с высокими дозами ЛТ, но и с высокими дозами антрациклинов.

При исследовании влияния химиолучевой терапии [20] обнаружили, что при одновременном применении ЛТ и ХТ наблюдается более высокий риск индуцированных лечением ПМЗО, чем при их последовательном применении. Результаты исследований показывают, что заболеваемость ПМЗО постепенно увеличивается с повышением дозы

облучения. Некоторые данные указывают на существование после фракционированного облучения порога в 0,6 Гр у взрослых [27] и острого облучения у детей в 0,1 Гр [16].

Фундаментальные исследования в течение последнего десятилетия были главным источником прогресса в области изучения радиоиндуцированного рака. Они показали высокую вероятность порога риска развития ПМЗО между 20 и 100 мГр для острого облучения и около 500 мГр для фракционированного облучения [44]. В связи с этим при планировании лучевой терапии должно быть оптимизировано распределение дозы, и единственным способом достижения этой цели является изучение риска ПМЗО в ходе дальнейших исследований [47]. Одним из таких исследований стал проект ALLEGRO, инициированный с целью анализа рисков для здоровья, включая риск второй злокачественной опухоли, которые могут возникнуть в результате применения уже испытанных и новых методов лучевой терапии [4].

Таким образом, в настоящее время риск развития индуцированных лечением ПМЗО представляет собой серьезную проблему для лучевой и химиотерапии, в частности для таких категорий больных, как дети и взрослые моложе 65 лет. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для оценки канцерогенного эффекта дозы облучения и цитотоксических препаратов и определения следственной связи развития индуцированных ПМЗО в различных тканях и органах после проведенной лучевой и химиотерапии.

Список литературы

1. Academie Nationale de Medecine, Institut de France – Academie des Sciences (March 30, 2005) Joint Report no. 2. In: Tubiana M., Aurengo A., Averbeck D., Bonnin A., Le Guen B., Masse R., Monier R., Valleron A.J., de Vathaire F., editors. Dose-effect relationships and the estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation. (English Translation) (www.academiemedecine.fr/actualites/rapports.asp) (Paris Nucleon 2005) ISBN 2-84332-018-6.
2. Annual report of the Korea Central Cancer Registry. Seoul: Ministry of Health, Welfare, and Family Affairs, Korea Central Cancer Registry; 2008.
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. - Vol. 98. - 87-92.
4. Bartkowiak D., Humble N., Suhr P., Hagg J., Mair K., Polivka B., Schneider U., Bottke D., Wiegel T. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007 // *Radiotherapy and Oncology.* - 2012. - Vol. 105. - P. 122-126.

5. Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries // *Br. J. Cancer*. - 2010. - Vol. 102. - P. 220–226.
6. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F., Gilbert E., Lamart S., Berg Ch.D., Stovall M., Ron E. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // *Lancet Oncol*. - 2011. - Vol. 12. - P. 353-360.
7. Bhatia S., Landier W. Evaluating survivors of pediatric cancer // *Cancer J*. - 2005. - Vol. 11. - P. 340-354.
8. Brown L.M., Chen B.E., Pfeiffer R.M. et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2007. - Vol. 106. - P. 439-451.
9. Cancer facts and figures in Korea. Goyang, Korea: National Cancer Center. 2009.
10. Cardis E., Kesminienne A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to I131 in childhood // *J. Nat. Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 97. - P. 724-732.
11. Carnes B.A., Groer P.G., Kotec T.J. Radium dial workers: issues concerning dose response and modeling // *Radiat. Res.* - 1997. - Vol. 147. - P. 707-714.
12. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S. et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2007. - Vol. 99. - P. 1634-1643.
13. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. 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. - Vol. 366. - P. 2087-2106.
14. 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. - Vol. 6. - P. 557-565.
15. de Vathaire F., Hawkins M., Campbell S. et al. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment // *Br. J. Cancer*. - 1999. - Vol. 79. - P. 1884-1893.
16. de Vathaire F. Annexe 4: Les donnees epidemiologiques. In: Rapport conjoint no. 2 Academie Nationale de Medecine, Institut de France – Academie des Sciences (30 mars 2005) (M. Tubiana, A. Aurengo, D. Averbeck et al.) La relation dose-effet et l'estimation des effets cancerogenes des faibles doses de rayonnements ionisants (Edition Nucleon). - 2005. - P. 147-168.
17. Detours V., Delys L., Libert F. et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers // *Br. J. Cancer*. - 2007. - Vol. 97. - P. 818-825.

18. Diallo I., Lamon A., Shamsaldin A., Grimaud E., de Vathaire F., Chavaudra J. Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy // *Radiother. Oncol.* - 1996. - Vol. 38. - P. 269-271.
19. 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. - P. 1-7.
20. Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. et al. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study // *Int. J. Cancer.* - 2007. - Vol. 120. - P. 96-102.
21. Hodgson D.C., Gilbert E.S., Dores G.M. et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* - 2007. - Vol. 25. - P. 1489-9.
22. Horner M.J., Ries LAG, Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Howlander N. et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2006*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
23. Jemal A., Clegg L.X., Ward E., Ries L.A., Wu X., Jamison P.M. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer.* - 2004. - Vol. 101. - P. 3-27.
24. Jenkinson H.C., Hawkins M.M., Stiller C.A. et al. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain // *Br. J. Cancer.* - 2004. - Vol. 91. - P. 1905-1910.
25. Koh E.J., Tran T.H., Heydari M. et al. A comparison of mantle versus involvedfield radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk // *Radiation. Oncol.* - 2007. - Vol. 2. - P. 13.
26. Lawrence T.S., Ten Haken R.K., Giaccia A. Principles of radiation oncology // DeVita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
27. Le Pogam M.A., Rubino C., Diallo I. et al. Radiation dose fractionation and second cancer risks after breast cancer treatment // *Rad. Prot. Dosimetry*, in press.
28. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2006. - Vol. 66. - P. 669-673.
29. 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. - Vol. 9. - P. 464-474.
30. M'Kacher R., Bennaceur-Griscelli A., Girinsky T. et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma

prior to any treatment and predictive of second cancers // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2007. - Vol. 68. - P. 465-471.

31. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R., Snover D.C., Bradley G.M., Schuman L.M. et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota colon cancer control study // *N. Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 328. - P. 1365-1371.

32. Monier R., Tubiana M. Cancerogenese: accroissement des connaissances et evolution des concepts // *Oncologie.* - 2008. - Vol. 10. - P. 319-347.

33. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. Second malignant neoplasms in fiveyear survivors of childhood cancer: Childhood cancer survivor study // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2001. - Vol. 93. - P. 618-629.

34. Neglia J.P., Robison L.L., Stovall M. et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancers. A report from the childhood cancer survivor study // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2006. - Vol. 98. - P. 1528-1537.

35. Rothkamm K., Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2003. - Vol. 100. - P. 5057-5062.

36. Roychoudhuri R., Evans H., Robinson D., Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer // *Brit. J. Cancer.* - 2004. - Vol. 91. - P. 568-572.

37. Schneider A.B., Sarne D.H. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* - 2005. - Vol. 1. - P. 82-91.

38. Scott B. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. Response Cardis E., Kesminienne A. // *J. Nat. Cancer. Inst.* - 2006. - Vol. 98. - P. 561.

39. Shapiro S., Strax P., Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer // *J. Amer. Med. Assoc.* - 1971. - Vol. 215. - P. 1777-1785.

40. Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W., Oh J.H., Chung Ki-W., Kim S.W., Lee W.-Ch., Yun Y.H., Cho J. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study // *Patient Education and Counseling.* - 2011. - Vol. 85. - P. 74-78.

41. Timonen S., Pyorala T. Cervical cancer, mass screening, incidence and mortality in Finland // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* - 1977. - Vol. 67. - P. 13-19.

42. Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer.* - 1979. - Vol. 15. - P. 645-657.

43. Tubiana M., editor. *Radiobiologie. Hermann / Medecine: Paris; 2008.* - 502 pages.

44. Tubiana M. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review // *Radiotherapy and Oncology.* - 2009. - Vol. 91. - P. 4-15.

45. Van Kaick G., Dalheimer A., Hornik S. et al. The German thorostrast study: recent results and assessment of risks // Radiat. Res. - 1999. - Vol. 152. - P. 64-67.
46. Weir H.K., Thun M.J., Hankey B.F., Ries L.A., Howe H.L., Wingo P.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control // J. Natl. Cancer. Inst. - 2003. - Vol. 95. - P. 1276-1299.
47. 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. - Vol. 53. - R. 193-241.
48. Yabroff K.R., Lawrence W.F., Clauser S., Davis W.W., Brown M.L. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample // J. Natl. Cancer Inst. - 2004. - Vol. 96. - P. 1322-1330.
49. Zablotska L., Neugut A. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma // Cancer. - 2003. - Vol. 97. - P. 1404-1411.

Рецензенты:

Яйцев С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ», г. Челябинск;

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ», г. Челябинск.