

Вторые первичные опухоли у онкологических больных: эпидемиология, роль противоопухолевой терапии

Л.Г. Соленова

Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Лия Геннадьевна Соленова lsolenova@mail.ru

В последние годы в лечении онкологических больных достигнуты существенные успехи, которые привели к улучшению показателей выживаемости и более длительной продолжительности жизни. В связи с этим все большую актуальность приобретает изучение отдаленных результатов противоопухолевой терапии, особенно риска развития вторых первичных опухолей. Больные, получившие лечение по поводу первого злокачественного новообразования, остаются в группе повышенного риска развития второй опухоли на протяжении всей последующей жизни. В обзоре приведены данные аналитических эпидемиологических исследований, посвященных изучению вторых гемобластозов и солидных опухолей, обусловленных последствиями противоопухолевого лечения с использованием лучевой терапии, алкилирующих агентов. Рассмотрены данные, отражающие риск развития вторых опухолей, возникших после трансплантации стволовых клеток. В этиологии вторых опухолей не исключается роль и других значимых факторов риска: генетической предрасположенности, курения, употребления алкоголя, несбалансированного питания и др. В совокупности с последствиями противоопухолевого лечения они могут существенно влиять на вероятность развития вторых опухолей у онкологических больных, что необходимо учитывать при разработке профилактических мероприятий. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о необходимости кооперации специалистов разного профиля с использованием клинических, эпидемиологических, молекулярных подходов для изучения механизмов канцерогенеза первых и вторых опухолей, выбора эффективных, но наиболее щадящих методов противоопухолевой терапии для снижения риска ее отдаленных последствий и их профилактики.

Ключевые слова: онкологические больные, вторые опухоли, факторы риска, противоопухолевая терапия, алкилирующие агенты, таргетные препараты, профилактика

DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-30-43

Second primary malignancies in cancer survivors: epidemiology, role of anticancer therapy

L.G. Solenova

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

The recent years have seen considerable advancement in the therapy of oncology patients and hence better survival and longer lifespan. Thus, studies on the distant effects of antitumor therapy have become increasingly important. That particularly concerns the risk of development of the second primary tumors. The patients that received therapy for the first malignant neoplasm become a higher-risk group for the development of a second tumor for their entire subsequent life. The review represents the data of analytical epidemiological studies on the second leukemia and solid tumors caused by the aftereffects of antitumor therapy using alkylating agents. Data are also considered on the risk of the second tumors that developed upon transplantation of stem cells. The second tumor etiology includes other significant risk factors such as genetic predisposition, smoking, alcohol consumption, imbalanced diet, etc. In combination with the aftereffects of antitumor therapy they may influence significantly the probability of the development of the second tumors in cancer patients, which should be considered in developing preventive measures. The review data suggest the need for cooperation of specialists in various fields and the use of clinical, epidemiological and molecular approaches to study the carcinogenesis of the first and second tumors, the choice of efficient and the safest methods of antitumor therapy to reduce the risk of the development of distant aftereffects and their prevention.

Key words: cancer patients, second tumors, risk factors, anticancer therapy, alkylating agents, target therapy, prevention

Успехи в ранней диагностике и лечении злокачественных новообразований (ЗН) привели к более длительной продолжительности жизни онкологических больных, что является индикатором эффективности системы здравоохранения в целом. В России 5-летняя выживаемость онкологических больных выросла с 49,1 % в 1998 г. до 52,9 % в 2015 г. [1, 2]. Эти данные совпадают с европейскими, согласно которым средняя 5-летняя выживаемость в 1988–1999 гг. немного превышала 50 %

[3]. Данные самого большого кооперативного исследования в Европе (EUROCORE) свидетельствуют об изменении в диагностике, лечении ЗН, а также в реабилитации онкологических больных, что существенно повлияло на их выживаемость. С 1999–2001 по 2005–2007 гг. значительные успехи были достигнуты в выживаемости больных раком предстательной железы (81,7 %), неходжкинской лимфомой (НХЛ) (60,4 %), раком прямой кишки (57,6 %). Показатели сильно ва-

рыруют по разным странам и регионам [4]. В США с 1971 г. за 30 лет число выживающих больных увеличилось втрое при ежегодном приросте их числа 2 %. В 2001 г. их насчитывалось около 10 млн человек, что составило 3,5 % всего населения США. Показатель относительной 5-летней выживаемости среди всех онкологических пациентов США составлял 66 % [5]. Для сравнения: в 1974–1976 гг. в США этот показатель был равен 50 % [6].

Впоследствии у пациентов с онкологическими заболеваниями, прошедших курсы противоопухолевой терапии, могут возникнуть разные проблемы со здоровьем, наиболее серьезная из них — развитие повторных онкологических заболеваний. При описании этих опухолей в отечественной и зарубежной научной литературе наблюдаются терминологические расхождения. Используются термины: первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН) и вторые злокачественные опухоли, которые, по-существу, являются метакхронными ПМЗН с определенным временным интервалом между выявлением второй опухоли от момента диагноза первой опухоли. Оба термина означают процесс независимого возникновения и развития у одного больного 2 и более новообразований. При этом каждая опухоль имеет определенные признаки злокачественности, характерные для данной локализации, и не является рецидивом или метастазом предшествующей опухоли в случае вторых и последующих первичных опухолей. При рассмотрении этиологии метакхронных ПМЗН или вторых первичных опухолей указываются одни и те же факторы: генетическая обусловленность, экологические условия, факторы образа жизни, лучевое и химиотерапевтическое воздействие при лечении первых опухолей [7–15]. Национальный институт онкологии США в 1985 г. опубликовал монографию, посвященную первично-множественным опухолям в Коннектикуте и Дании в 1935–1982 гг. по данным популяционных канцер-регистров этих территорий. В ней термины «метакхронные ПМЗН» и «вторые опухоли» употребляются в одном и том же контексте, а именно, когда речь идет о последующем развитии и выявлении вторых первичных опухолей у онкологических больных [16]. По мнению некоторых авторов, различия между этими терминами носят семантический характер, в принципе не влияющий на показатели риска возникновения данных опухолей. Осложняют сравнительный анализ эпидемиологии ПМЗН различные временные критерии отнесения вторых опухолей к метакхронным, применяемые в разных канцер-регистрах и странах [17]. Согласно рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) к ним следует относить вторые первичные опухоли, выявляемые не ранее 2 мес после обнаружения первой опухоли [18]. По критериям, принятым в России, метакхронными условно считаются опухоли, выявляемые спустя 6 мес и более после обнаружения первой опухоли [13]. Эти разночтения могут сказываться на показателях

риска, снижая их в случае применения, например, более широкого временного интервала между выявлением первых и вторых опухолей [17].

В России в 2015 г. число впервые выявленных ПМЗН составило 39 195 случаев, из них 28 800 были метакхронными опухолями, что составило 4,9 % всех впервые выявленных ЗН. К сожалению, имеющаяся в отечественных официальных источниках информация об этих опухолях весьма ограничена для проведения детального анализа, касающегося нозологии опухолей, возраста заболевших и других характеристик [2]. С ростом продолжительности жизни онкологических больных такой анализ приобретает все большую необходимость, так как больные, получившие лечение по поводу первого ЗН, остаются группой риска развития второй опухоли на протяжении всей последующей жизни. Актуальность и остроту данной проблемы определяют следующие сопряженные между собой аспекты:

- эпидемиологическая оценка риска развития вторых опухолей при наличии первой опухоли;
- более глубокое понимание механизмов канцерогенеза как основы для создания новых противоопухолевых препаратов;
- разработка индивидуальных и популяционных мер профилактики, которая может включать применение более щадящих схем химиотерапии, скрининг и раннее выявление вторых опухолей, а также их лечение на ранних стадиях.

Таким образом, профилактика вторых опухолей представляет собой синтез результатов текущих исследований, которые охватывают весь спектр вопросов, относящихся к первым и вторым первичным опухолям и связям между ними [17].

Методы оценки риска вторых первичных злокачественных новообразований

Большинство исследований вторых первичных ЗН, связанных с лечением первых, выполнено с применением 2 классических эпидемиологических методов: когортного и случай–контроль. При использовании когортного метода в когорту включаются онкологические пациенты с точно верифицированным диагнозом, отвечающие определенным критериям, например, все больные спустя 1 год с момента постановки диагноза первого ЗН. Далее следует ретроспективное или проспективное прослеживание жизненного статуса пациентов. Источниками информации могут быть популяционные региональные или национальные канцер-регистры. Основным недостатком этой информации является то, что данные о лечении пациента в канцер-регистре часто ограничиваются первоначальным курсом терапии без его детализации, т. е. указания препаратов, доз и продолжительности лечения. В этом отношении госпитальные канцер-регистры и специальные клинические исследования, проводимые по протоколам, предоставляют больше информации, но есть опасность недостаточно длительного прослеживания пациентов.

Если же больных со вторыми опухолями прослеживают более тщательно, чем тех, у кого они не выявлены, то не исключено завышение показателей риска вторых ЗН. Как правило, при когортном исследовании для сравнения и расчета показателей риска возникновения вторых опухолей служат данные по заболеваемости общего населения. Показателем риска является стандартизованное отношение заболеваемости и его 95 % доверительный интервал (ДИ).

Исследования методом случай-контроль внутри когорты, или методом вложенной выборки (nested case-control), дают возможность изучить роль лечения в возникновении вторых ЗН и количественные дозо-ответные связи с кумулятивной дозой препаратов. При этом типе исследования случаи вторых опухолей выбираются из когорты живых онкологических больных. Из нее же подбираются случайным способом из стратифицированных групп и контрольные лица, не имеющие вторых опухолей, затем сравниваются методы лечения в обеих группах. Подбор направлен на обеспечение сопоставимости опытной (в данном случае лиц со вторыми опухолями) и контрольной групп по мешающим факторам. Возможны ситуации, когда уравниваемый мешающий фактор не является таковым, например стадия заболевания, определяющая характер терапии. Это ведет к возможному снижению статистической значимости выявленных связей. Таким образом, оба эпидемиологических метода имеют свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать при планировании, проведении и оценке исследований. Строгость подхода к отбору эпидемиологических данных продемонстрирована в работе по оценке риска возникновения вторых опухолей после первого рака молочной железы (РМЖ). Из 710 статей, опубликованных по этой проблеме к июню 2013 г., авторы отобрали 15, корректно отражающих результаты ретроспективных когортных исследований. Метаанализ объединенных результатов выявил повышенный на 17 % по сравнению со здоровыми женщинами риск вторых опухолей различных локализаций, за исключением РМЖ [19].

Факторы риска развития вторых опухолей у онкологических больных

В этиологии вторых первичных опухолей могут участвовать генетические, гормональные факторы, а также факторы образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем, несбалансированное питание) и окружающая среда. Существенная этиологическая роль отводится лучевому, гормональному лечению и химиотерапии первых опухолей [7]. Возможны различные комбинации и взаимодействие указанных факторов, в связи с этим ПМЗН могут представлять модель для понимания комплексной этиологии ЗН человека для создания и тестирования гипотез механизмов канцерогенеза [20].

Существуют наследственные синдромы, при наличии которых риск некоторых локализаций ЗН значи-

тельно повышен. Семейные раковые синдромы часто связаны не с одним, а с несколькими типами рака. При наличии синдрома Линча существует высокий риск развития рака толстой и прямой кишки, эндометрия, мочевого пузыря и некоторых других опухолей. Женщины с наследственным синдромом РМЖ, который ассоциирован с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, имеют высокий риск и РМЖ и рака яичников, а также некоторых других ЗН [15, 21, 22].

Известно, что у некоторых онкологических больных существует повышенный риск развития рака в том же или прилегающих органах. Это может объясняться тем, что в некоторых случаях весь орган (а иногда прилегающие к нему органы и ткани) подвергались воздействию канцерогенных факторов, приведших к развитию первого рака, т.е. вся эта область уже могла иметь ранние изменения, ведущие впоследствии к развитию другого рака. Явление получило название полей канцеризации, или опухолевого поля — образование протяженных районов, содержащих генетически измененные клетки. Существование полей канцеризации подтверждено для разных типов рака: толстой и прямой кишки, РМЖ, легкого, мочевого пузыря, желудка, головы и шеи, кожи [23, 24].

Хорошо изучена роль поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя, несбалансированное питание, репродуктивное поведение), наличия вируса папилломы человека в этиологии целого ряда ЗН. У больных раком гортани более высок риск развития рака и других локализаций: полости рта, глотки, пищевода, легкого, мочевого пузыря, — при которых ведущая этиологическая роль принадлежит курению. Например, при первом раке легкого, риск второго рака той же локализации при курении повышается в полтора раза, опухолей полости рта — в 2,5 раза; при первом раке гортани риск рака легкого повышается в 3,2 раза, опухолей ротовой полости — в 2,7 раза [7]. Показано, что курение — независимый фактор риска рака легкого у женщин, леченных по поводу РМЖ [25]. Метаанализ результатов 13 эпидемиологических исследований женщин с первым РМЖ выявил статистически значимое повышение риска развития второго первичного РМЖ, эндометрия, толстой и прямой кишки, связанное с повышенным индексом массы тела и тучностью женщин [26].

Существенная роль в возникновении вторых опухолей отводится терапии первых опухолей [27]. Развитие ЗН может занять многие годы, поэтому вторые опухоли лучше всего изучены для тех типов первых ЗН, лечение которых наиболее успешно и обеспечивает длительную выживаемость онкологических больных.

Лучевая терапия признана как потенциальная причина рака много лет назад. Наиболее частым негативным последствием имевшего место в прошлом ионизирующего облучения является развитие различных видов лейкоза, главным образом — острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лей-

коза, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). С этим же фактором связано развитие миелодиспластического синдрома (МДС), который со временем может перейти в острый лейкоз. В большинстве случаев эти опухоли возникают спустя несколько лет (пик заболеваемости — 5–9 лет после лучевой терапии). В противоположность лейкозам другие ЗН, главным образом солидные опухоли, имеют существенно более длительный период развития. Большинство из этих опухолей появляется спустя не менее 10 лет после облучения, а некоторые из них диагностируются через 15 лет и более. В наиболее масштабном международном когортном исследовании, объединившем данные 13 популяционных канцер-регистров из разных стран, были прослежены в течение 1943–2000 гг. 525 527 женщин с первичным РМЖ. За этот период у них было выявлено 31 399 случаев метакронных первичных ЗН. Показатель риска развития всех опухолей, за исключением контралатерального РМЖ, составил 1,25 (95 % ДИ 1,24–1,26). С действием лучевой терапии авторы предположительно связывают развитие вторых первичных опухолей пищевода, легкого, желудка, риск которых нарастал с длительностью наблюдения. Показательно 6-кратное повышение риска сарком мягких тканей в области грудной клетки и верхних конечностей, т. е. в области, прилегающей к месту облучения первого заболевания. Авторы не приводят собственных данных по показателям появления вторых опухолей в разные календарные периоды, которые могли существенно различаться методическими подходами и использованием лекарственных средств. Вместе с тем согласно некоторым источникам, приводимыми авторами, отмечена тенденция снижения риска развития этих опухолей после 1975 г. у больных с длительностью выживаемости 10 лет и более, что может отражать снижение лучевого воздействия на нормальные ткани при использовании современных методов лучевой терапии [28].

Современная онкология немыслима без использования химиотерапевтических препаратов, повреждающих опухолевые клетки и тормозящих рост опухоли. Наряду с хирургическим лечением, лучевой и/или иммунотерапией химиотерапия является одним из ведущих методов лечения ЗН. Нередко все эти методы используются в сочетании, особенно при лечении солидных опухолей. Именно комплексная терапия является наиболее перспективной [29, 30].

Классические цитостатики в зависимости от их противоопухолевой активности в различные фазы клеточного цикла делят на фазоспецифические, циклоспецифические, действующие в течение всего цикла, и циклонеспецифические, действующие на клетки в фазе покоя (G0). Комбинация этих препаратов позволяет рассчитывать на повреждение большого числа опухолевых клеток, как делящихся, так и находящихся в фазе G0. ЦитокINETический принцип заключается в синхронизации клеточных циклов с помощью одного препарата, губительно действующего на клетки

в митозе. Сохранившиеся клетки вступают в новый клеточный цикл синхронно. Когда они находятся в фазе S, действует специфический для этой фазы препарат. ЦитокINETическим принципом можно объяснить эффективность комбинаций с производными нитрозометилмочевины. Препараты этой группы поражают клетки, находящиеся в фазе G0. Однако этот принцип, весьма привлекательный с точки зрения создания рациональных схем комбинированной химиотерапии, практически невозможно использовать для индивидуализации терапевтического режима у отдельного больного, в первую очередь в связи гетерогенностью клеточного состава опухоли [31].

Все цитостатики обладают высокой биологической активностью, неизбирательной по отношению к опухоли. Одновременно с опухолью их воздействию подвергаются многие нормальные органы и ткани, в первую очередь те, для которых характерна высокая пролиферативная активность (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), волосные фолликулы и др.). Механизм повреждения нормальных тканей сходен с механизмом действия на опухоль и проявляется разнообразными побочными эффектами. Наиболее характерным и присущим большинству цитостатиков побочным эффектом их действия является угнетение гемопоэза, миелосупрессия, токсические явления со стороны ЖКТ. В то же время цитостатики, обладая генотоксическими, мутагенными и канцерогенными свойствами, сами могут представлять канцерогенную опасность. Поэтому особого рассмотрения заслуживают отдаленные и наиболее существенные негативные последствия химиотерапии — ее канцерогенный эффект. Спектр вторых опухолей, развивающихся после химиотерапии, очень широк: это гемобласты и солидные опухоли разных локализаций [15, 32, 33].

Лейкозы, связанные с лечением первых опухолей

Химиотерапия ЗН разных локализаций считается более значимым фактором риска развития вторых лейкозов, чем лучевая терапия. Спустя 1–2 года после лечения алкилирующими агентами риск возникновения лейкозов начинает расти, достигая пика в промежутке 5–10 лет, а затем снижается. Вторые лейкозы плохо поддаются лечению и сопровождаются низким уровнем выживаемости пациентов. Так, медиана выживаемости после развития острого лейкоза пациентов с предшествующей лимфомой Ходжкина (ЛХ) составила только 0,4 года при показателе 5-летней относительной выживаемости 4,9 % (в интервале 0,0–14,2 %). Применение некоторых химиотерапевтических препаратов связано с развитием разных локализаций ЗН, из которых наиболее частыми являются МДС и ОМЛ. Часто вначале развивается МДС, впоследствии переходящий в ОМЛ [34].

Успехи в лечении ЛХ, позволившие существенно (почти до 90 %) повысить 10-летнюю выживаемость

больных, обозначили проблему риска возникновения вторых опухолей у этих пациентов [9]. Среди 404 пациентов с ЛХ, леченных в 1970–2004 гг. и прослеженных до 2009 г. (штат Техас, США), с химиотерапией было связано повышение риска возникновения всех типов вторых солидных опухолей в 1,85 раза (95 % ДИ 1,01–3,11), гемобластозов в 8,74 раза (95 % ДИ 3,21–19,03) [35]. Лейкозы, связанные с химиотерапией ЛХ, возможно, по причине лучшей излечиваемости первичной опухоли, изучались наиболее широко. В нескольких больших аналитических эпидемиологических исследованиях получены близкие результаты, свидетельствующие о том, что МОРР-комбинированная химиотерапия (МОРР = хлорметин + винкристин + прокарбазин + преднизолон) представляет самый высокий риск развития вторичных лейкозов. Оценки относительного риска (ОР) при сравнении с пациентами, получавшими только лучевую терапию, находились в диапазоне от 3,5 до примерно 24. ОР лейкозов нарастал с повышением кумулятивной дозы и с увеличением циклов МОРР [5].

Наблюдение за пациентами с MALT-лимфомой желудка в течение 72 мес показало, что химиотерапия является независимым фактором риска, вызывая развитие вторых солидных опухолей (ОР 2,91; 95 % ДИ 1,60–4,22) и гемобластозов (ОР 5,54; 95 % ДИ 1,70–9,38) [36].

Вторые гемобластозы наиболее часто встречаются при лечении первых: злокачественных лимфом и множественной миеломы, однако они наблюдаются и после лечения солидных опухолей, таких как РМЖ, рак легкого, яичек, яичников и сарком, являя собой острую медицинскую проблему. Так, при РМЖ, который в структуре онкологической заболеваемости женщин находится в числе ведущих локализаций, вторые гемобластозы, обусловленные противоопухолевой терапией, встречаются у 0,3–5,0 % пациенток. В абсолютном выражении их число существенно превышает число женщин со вторыми опухолями при других, менее распространенных ЗН [37].

К алкилирующим агентам, вызывающим лейкоз, относятся бусульфан, кармустин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и др. Риск ОЛЛ растет с повышением дозы препарата и длительности терапии первой опухоли [8]. Темозоломид — алкилирующий агент, применяемый при лечении глиом — также вызывает развитие вторых гемобластозов, особенно ОЛЛ [38].

В прошлом препараты платины не рассматривались как лейкозогенные несмотря на то, что вызываемые ими поражения ДНК аналогичны таковым от действия алкилирующих агентов. Однако, как показали исследования больных раком яичников, наблюдалась корреляция между кумулятивной дозой цисплатина и значимым повышением риска развития лейкоза при учете других терапевтических факторов. В исследовании 28 791 женщины с раком яичника последующий риск заболевания лейкозами составил 4,0 (95 % ДИ 1,4–11,4). При дозе < 500 мг он был равен 1,9. С увели-

чением дозы > 1000 мг риск вырос до 7,6 ($P_{\text{тренд}} < 0,001$). Риск также нарастал с длительностью лечения: у женщин, получавших препараты платины более 12 мес, он составил 7,0 ($P_{\text{тренд}} = 0,001$). По оценкам, среди 10 000 женщин, больных раком яичника, получивших в течение 6 мес кумулятивную дозу этих препаратов от 500 до 1000 мг и более, в последующие 10 лет можно ожидать соответственно от 21 до 71 дополнительных случаев лейкоза [39]. Лечение ингибиторами ДНК-топизомеразы II, особенно этопозидом и тенипозидом, приводит к развитию вторичного ОМЛ. Метаанализ результатов 6 когортных исследований мужчин с герминально-клеточными опухолями, получивших комплексную химиотерапию этопозидом, цисплатином и блеомицином, выявил риск ОМЛ, превышающий популяционный уровень в 40 раз. Раздельное применение этих препаратов не вело к повышению риска ОМЛ, что предполагает усиление канцерогенных свойств этопозидов в присутствии алкилирующих агентов [40]. Существующие данные дают основания предполагать, что антрациклины доксорубин и эпидоксорубин также связаны с этим типом лейкоза. Он имеет более короткий индукционный период: медиана латентного периода составляет всего 2–3 года [41].

Вторые солидные опухоли, связанные с противоопухолевой терапией

Развитие вторых первичных солидных опухолей также может быть связано с лечением ЗН. Преобладающее число исследований в этой области посвящено изучению влияния лучевой терапии или ее комплекса с химиотерапией. Основными локализациями ЗН, развившимися после указанных видов лечения, являются молочная и щитовидная железы. В отличие от вторых лейкозов латентный период развития солидных опухолей, обусловленных терапией первого онкологического заболевания, значительно длиннее — обычно более 10 лет. Несмотря на низкое ОР развития этих опухолей, именно они составляют основную массу вторых ЗН у онкологических пациентов. Второй первичный РМЖ преобладает у женщин с первым диагнозом ЛХ. Риск коррелирует с дозовой нагрузкой, размером поля облучения в области грудной клетки и молодым (30 лет и менее) возрастом на момент терапии [5]. Длительное, в течение почти 40 лет, проследивание датских пациентов выявило, что показатель кумулятивной заболеваемости вторыми солидными опухолями за период 1965–2000 гг. практически не изменился. Медиана проследивания составила 19,1 года, и риск вторых опухолей в когорте пациентов в 4,6 раза (95 % ДИ 4,3–4,9) превышал популяционный уровень. Это свидетельствует о том, что риск развития вторых опухолей при ЛХ по-прежнему остается актуальной проблемой [42].

В исследовании, проведенном методом случай—контроль внутри когорты из 19 046 пациентов с ЛХ при учете таких факторов, как курение и лучевая те-

рапия, ОР второго рака легкого от химиотерапии мехлорэтамином и прокарбазином составил 4,2 (95 % ДИ 2,1–8,8). Риск нарастал с повышением кумулятивной дозы этих препаратов ($p < 0,001$). Статистически значимое повышение риска начало проявляться в диапазоне 1–4 года после лечения. Курение в сочетании с химиотерапией оказывало мультипликативный эффект на риск второго рака легкого: он увеличивался более чем в 20 раз [43].

Применение алкилирующих агентов, таких как циклофосфамид и ингибиторы топоизомеразы II в качестве адъювантной химиотерапии при РМЖ было связано с последующими 2 типами генетически различных лейкозов [44]. С начала 1980-х годов в качестве адъювантной химиотерапии при РМЖ у женщин в постменопаузе при наличии позитивных эстроген-рецепторов широко применяется тамоксифен. Он улучшает выживаемость пациенток и снижает частоту контралатерального РМЖ. Курс лечения рассчитан на длительный срок. Помимо этого, показаниями к его применению являются рак почки и саркомы мягких тканей [30]. В рамках программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, USA) начиная с 1980 г. были прослежены 87 323 женщины с диагнозом РМЖ для определения последующего риска развития вторых опухолей. Спустя 5 лет и более с момента постановки первого диагноза РМЖ среди женщин, леченных тамоксифеном, выявлено статистически значимое повышение общего онкологического риска в 1,32 раза и риска развития рака тела матки в 3,59 раза [45]. Дальнейшее наблюдение в рамках указанной программы женщин с диагнозом РМЖ, поставленном в 1980–2000 гг., выявило риск рака тела матки, равный 2,17 (95 % ДИ 1,95–2,41), в сравнении со всеми женщинами, входящими в программу SEER. В 4,62 раза (95 % ДИ 3,20–6,46) оказался повышен и риск смешанных ЗН в области мюллерового протока — редких, но агрессивных опухолей с плохим прогнозом [46]. В целом химиотерапия тамоксифеном ассоциируется с 2–3-кратным повышением риска рака эндометрия, что эквивалентно приблизительно 80 дополнительным случаям на 10 000 женщин спустя 10 лет после лечения РМЖ [47].

Вторые опухоли у детей, перенесших противоопухолевую терапию

Значительные успехи, достигнутые в детской онкологии за последние 30 лет, существенно увеличили продолжительность жизни детей с ЗН. Пятилетняя выживаемость детей — онкологических больных составляет в России 36 %. Гемобласты лидируют в структуре онкологической заболеваемости детей: на их долю приходится 46,5 % всех ЗН [48], и именно в их лечении достигнуты наибольшие успехи. При ОЛЛ с благоприятным прогнозом на фоне стандартного лечения 5-летняя выживаемость составляет 85 %. Даже при неблагоприятном прогнозе долгосрочная выживаемость после

высокодозной химиотерапии превышает 70 %. При ОМЛ 5-летняя выживаемость составляет около 50 % [29].

Изучение вторых первичных опухолей у детей, перенесших противоопухолевую терапию, представляет особый интерес, так как экспозиция детей к вредным факторам окружающей среды и образу жизни меньше, чем у взрослых. В то же время дети с ЗН получали интенсивную лучевую и химиотерапию в период, когда их органы находились еще на стадии развития, т. е. были наиболее уязвимы. Высокая выживаемость детей, обеспечивая более длительный период наблюдения, предоставляет больше возможностей для изучения механизмов канцерогенеза вторых опухолей в результате действия противоопухолевой терапии. При этом она же определяет необходимость разработки мер по улучшению качества их жизни и профилактики вторых опухолей [49].

В США была прослежена когорта из 14 363 пациентов моложе 21 года на момент диагноза первого ЗН с выживаемостью не менее 5 лет. Начало исследования — 1 января 1976 г. К январю 2006 г. в нем было зарегистрировано 802 случая вторых ЗН (исключая немеланомный рак кожи) у 730 членов когорты. РМЖ и рак ЖКТ были наиболее распространенными вторыми опухолями после перенесенной в детстве ЛХ. Щитовидная железа также была частой локализацией второго рака при первых лейкозах и ЛХ. Саркомы, как вторые опухоли, доминировали у выживших с первичной саркомой мягких тканей и ЛХ, гемобласты — у первичных больных с ЛХ и лейкозами, опухоли центральной нервной системы (ЦНС) — после первичного диагноза этой же локализации и лейкозов. Общая онкологическая 20-летняя кумулятивная заболеваемость составила 3,2 %, 30-летняя — 9,3 %. На январь 2000 г. стандартизованное ОР по сравнению с населением составило 6,4. Более высокий общий онкологический риск наблюдали у выживших пациентов женского пола: 1,64 по сравнению с пациентами мужского пола. Дети младшего возраста на момент диагноза имели более высокий риск всех вторых ЗН, вместе взятых, а также повышенный риск рака щитовидной железы и ЦНС. Экспозиция к высоким дозам алкилирующих агентов, антрациклинов, эпиподофиллотоксинов также была связана с повышенным риском появления всех изученных локализаций второго первичного ЗН [50].

В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1977 по 2008 г. прошли лечение 13 392 ребенка с первичными ЗН. Пятилетняя выживаемость составила 56,5 % (6 950 детей). У 86 (1,2 %) из них в разные сроки (от 9 до 216 мес, в среднем через 8,5 года) возникли вторые опухоли. Частота их возникновения при расчете на всех пролеченных детей почти в 2 раза превышала популяционный уровень заболеваемости первичными ЗН, а при расчете на пациентов с 5-летней выживаемостью — более чем в 3 раза. В группе больных со вторыми опухолями среди первых ЗН преобладали солидные опухоли, составляя 52 %, гемоблас-

тозы — 48 %. Представляется целесообразным привести данные этого пока единственного в нашей стране исследования рассматриваемой актуальной проблемы (табл. 1). Среди вторых опухолей лидировал рак щитовидной железы (30,2 %), на 2-м месте были гемобласты (23,2 %), на 3-м — РМЖ и саркомы (по 10,4 %) и далее опухоли ЦНС (5,8 %), 20 % составляли единичные случаи опухолей других локализаций. Соотношение заболевших вторыми опухолями девочек и мальчиков составило 1,45:1,00.

Только 5,8 % вторых опухолей могли быть отнесены к генетически детерминированным: у 5 больных, в детстве излеченных от билатеральной ретинобластомы, выявлена герминальная мутация гена *Rb1*. Ведущим фактором риска развития РМЖ явилась лучевая терапия на область грудной клетки по поводу первой опухоли в детстве при лечении ЛХ, НХЛ, сарком и нефробластомы. Наряду с лучевой терапией, затрагивающей область молочной и щитовидной желез, у пациентов, излеченных в детстве от НХЛ, в число факторов риска вторых опухолей входит терапия цитарабином и высокими дозами антрациклиновых противоопухолевых препаратов [14].

Зарубежные и отечественные данные свидетельствуют о том, что лучевая терапия — ведущий фактор риска развития вторых опухолей у детей с первыми опухолями, особенно ЛХ. Риск возникновения РМЖ и рака щитовидной железы сопряжен с зоной облучения в области грудной клетки и дозой облучения [51]. В число факторов риска, помимо лучевой терапии, входят более ранний возраст на момент диагноза первого ЗН, наследственная предрасположенность, женский пол, противоопухолевая терапия алкилирующими агентами, антрациклинами и ингибиторами топоизомеразы II, тип первой опухоли (ЛХ, ОЛЛ, опухоли головного мозга, костей). Риск нарастает с длительностью прослеживания. Наиболее частые опухоли: РМЖ, опухоли костей, рак щитовидной железы, МДС/ОМЛ [52].

Вторые опухоли, возникшие после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С середины прошлого века в медицинскую практику вошла, а с конца 20-го столетия получила широкое распространение трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — введение гемопоэтических стволовых клеток донора реципиенту в целях частичного или полного замещения кроветворения после назначения цитостатических препаратов и/или лучевой терапии, обеспечивающих иммунологическую толерантность и приживление стволовых клеток. Этот метод стал рутинным, он включен во множество современных протоколов лечения онкологических заболеваний, а также аутоиммунных и врожденных метаболических нарушений. Различают аллогенную трансплантацию (алло-ТГСК) — замену собственных кроветворных клеток донорскими — и аутологичную (ауто-ТГСК), когда донором является сам реципиент. Алло-ТГСК широко

Таблица 1. Вторые опухоли у пациентов с первыми опухолями в детстве (адаптировано из [14])

Первые опухоли	Вторые опухоли
Солидные опухоли (n = 45)	Гемобластоз (n = 13) Саркома (n = 8) Рак щитовидной железы (n = 7) Рак молочной железы (n = 6) Нефробластома (n = 2) Нейробластома (n = 2) Другие (n = 7)
Гемобластозы (n = 41)	Рак щитовидной железы (n = 19) Гемобластоз (n = 7) Опухоли центральной нервной системы (n = 5) Рак молочной железы (n = 3) Другие (n = 7)

применяется в терапии острых лейкозов и МДС [53, 54]. О масштабах использования этого метода лечения говорит тот факт, что в мире к 2012 г. число больных, в отношении которых он был применен, превысило 1 млн. Только в Европе в 2013 г. терапию алло-ТГСК по поводу ЗН получил 32 691 больной. Из них 11 190 — пациенты с лейкозами, 19 958 — с лимфопролиферативными заболеваниями и 1543 — с солидными опухолями. К сожалению, в России по ряду причин (отсутствие банка донорского материала, высокая стоимость лечения и др.) этот метод не получил повсеместного распространения. Динамика его использования с 1998 по 2013 г. практически не изменилась: число алло-ТГСК за этот период находилось в диапазоне 1—50, а ауто-ТГСК — 1—100 на 10 млн населения в год. Для сравнения, в большинстве стран западной Европы диапазон составляет 201—300 и 301—400, а в ФРГ — более 300 и 400 на 10 млн соответственно [55]. С ТГСК связывают существенное повышение выживаемости онкологических больных [56].

Важной проблемой после высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК при лечении ЛХ и НХЛ стало развитие последующих связанных с ними т-МДС/ОМЛ. Не во всех исследованиях выявлен повышенный риск вторых опухолей, связанный с этим методом. Так, в Британской Колумбии (Канада) в течение 1976—2001 гг. была прослежена когорта из 1732 больных ЛХ. Кумулятивная онкологическая заболеваемость в когорте спустя 15 лет после лечения ЛХ составила 9 % (ОР 3,5; $p < 0,001$) при отсутствии различий между группами пациентов, получивших обычную химиотерапию, и тех, у кого она сопровождалась ауто-ТГСК по крайней мере в первые 10 лет после лечения. При обоих методах значимыми факторами риска были только возраст пациентов 35 лет и более ($p = 0,03$) и стадия заболевания III/IV [57]. Однако чаще риск т-МДС/ОМЛ был выше при ауто-ТГСК по сравнению со стандартной химиотерапией при существенной его вариабельности в разных исследованиях. Наиболее важными факторами риска явились предшествующие ауто-ТГСК высокие

кумулятивные дозы алкилирующих агентов, а также подготовительная тотальная лучевая терапия. Латентный период развития т-МДС/ОМЛ после ауто-ТГСК короткий: 12 мес и менее у 27 % пациентов [58]. Риск вторых т-МДС/ОМЛ при 4 и более режимах предварительной химиотерапии повышается в 5,38 раза (95 % ДИ 1,75–16,58) по сравнению с меньшим их числом [59].

Одним из наиболее серьезных осложнений, возникающих в первые 100 дней после алло-ТГСК, является острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В отличие от ауто-ТГСК применение алло-ТГСК не связано с существенным повышением риска вторых т-МДС/ОМЛ, низкая заболеваемость которыми, возможно, объясняется факторами, предшествующими трансплантации, а не самой алло-ТГСК как таковой. Вместе с тем факторы, вовлеченные в алло-ТГСК, могут стимулировать развитие широкого спектра лимфопролиферативных заболеваний: от доброкачественных поликлональных гиперплазий до злокачественных моноклональных лимфом [60]. Как ауто-ТГСК, так алло-ТГСК представляют опасность развития вторых солидных опухолей. Самые высокие риски (от 1,85 до 34,0), выявленные в больших эпидемиологических исследованиях, проявляются в отношении вторых опухолей кожи, ротовой полости, щитовидной железы, головного мозга и ЦНС, соединительной ткани и костей. Латентный период возникновения этих опухолей

растягивается на многие годы, не достигая плато со временем. В развитие вторых ЗН при алло-ТГСК могут быть вовлечены многие факторы: лучевая и химиотерапия, иммуносупрессивная терапия при РТПХ, иммунная и антигенная стимуляция, активность онкогенных вирусов (вирус гепатита С, папилломы человека, Эпштейна–Барр), генетическая предрасположенность [61, 62].

Оценка канцерогенности химиотерапевтических препаратов Международного агентства по изучению рака

Эксперты МАИР отнесли к доказанным канцерогенам для человека (группа 1) большую группу химиопрепаратов на основании генотоксического механизма их действия и результатов эпидемиологических исследований. Материалы представлены в нескольких монографиях МАИР: том 50 (1990 г.), 76 (2000 г.) и 100А (2012 г.). В октябре 2008 г. группа в составе 21 эксперта из 9 стран еще раз рассмотрела данные о канцерогенности ряда лекарственных препаратов и отнесла их к доказанным канцерогенам для человека. Выводы, касающиеся противоопухолевых препаратов, представлены в табл. 2.

К доказанным канцерогенам для человека отнесен тамоксифен, повышающий риск возникновения рака эндометрия путем стимулирования пролиферации в эндометриальном эпителии при взаимодействии

Таблица 2. Канцерогенные противоопухолевые препараты (адаптировано из [63])

Доказанные канцерогены для человека (группа 1)	Злокачественные новообразования, повышенный риск возникновения которых доказан	Установленный механизм действия
Бусульфан (милеран)	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Хлорамбуцил	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Циклофосфамид	Острый миелоидный лейкоз Рак мочевого пузыря	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Мелфалан	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Семустин (метил-CCNU)	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Тиофосфамид (тиотеф)	Лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
Треосульфан	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность (алкилирующий агент)
МОРР-комбинированная химиотерапия (винкристин, прокарбазин, преднизолон)	Острый миелоидный лейкоз Рак легкого	Генотоксичность
Этопозид в комбинации с цисплатином и блеомицином	Острый миелоидный лейкоз	Генотоксичность, транслокации с вовлечением <i>MLL</i> -гена (этопозид)
Хлорнафазин	Рак мочевого пузыря	Генотоксичность (алкилирующий агент, метаболизм до дериватов 2-нафтиламина)
Азатиоприн	Неходжкинская лимфома Рак кожи	Генотоксичность, иммуносупрессия
Циклоспорин	Неходжкинская лимфома Рак кожи Другие многочисленные локализации	Иммуносупрессия
Метоксален в сочетании с ультрафиолетовым облучением	Рак кожи	Генотоксичность после фотоактивации

с эстрогеновыми рецепторами [44]. Исходя из имеющихся данных, экспертами МАИР ряд цитостатиков был отнесен в группу 2А — вероятных канцерогенов для человека: адриамицин, бисхлорэтилнитрозомочевина (BCNU) [64]. Учитывая имеющиеся данные и оценку МАИР, препараты, отнесенные в группы 1 и 2А, включены в отечественный нормативный документ — Сан-ПиН 1.2.2353–08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности».

Создание новых противоопухолевых средств направлено на получение таких препаратов, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани организма.

Таргетные противоопухолевые препараты

Многие годы исследований, посвященные изучению генетических, биохимических и молекулярных различий между раковыми и нормальными клетками, привели к реальному успеху в онкологии — созданию новых противоопухолевых препаратов, действующих на эпигенетическом уровне. Основой этому послужили молекулярно-генетические исследования последних десятилетий, которые выявили особенность опухолевых клеток. Выяснилось, что они отличаются от нормальных более выраженным полиморфизмом многих внутриклеточных белков, выполняющих регуляторные функции, обеспечивая важные сигнальные пути. Это обусловлено активацией онкогенов и высокой нестабильностью генома опухолевой клетки, что ведет к появлению разнообразных мутаций в генах, кодирующих эти белки и, как следствие, к появлению в опухолевых клетках мутантных белков, не экспрессируемых в нормальных клетках (онкобелков). Помимо этого, во многих опухолях обнаружена гиперэкспрессия целого ряда нормальных белков, что характерно для опухолевого фенотипа. Теоретически воздействие на такие белки (ингибирование их активности или инактивирование) должно вести к гибели опухолевых клеток или к ингибированию их размножения. При этом на нормальные клетки подобные воздействия влиять не должны. Таким образом, появляется возможность целенаправленно воздействовать на специфические молекулярные мишени в опухолевых клетках. Эти положения получили воплощение в противоопухолевой химиотерапии с образованием нового класса цитостатиков, так называемых таргетных, молекулярно ориентированных препаратов (target — мишень). К ним относят препараты, создаваемые для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Как уже упоминалось, все эти мишени имеются и в нормальной клетке, но при опухолевой трансформации может происходить их гиперэкспрессия или гиперактивация, что и является основанием для применения определенных тар-

гетных препаратов для лечения онкологических больных [65].

Виды таргетной терапии различаются по механизму действия, но все они без существенного повреждения нормальных клеток так или иначе вмешиваются в способность трансформированных клеток к росту, делению, репарации и/или ее коммуникации с другими клетками. Таргетная терапия использует малые молекулы (низкомолекулярные соединения), способные проникать в клетку, нарушать ее функции, в конечном итоге приводя к ее гибели.

В процессе канцерогенеза нарушается нормальная регуляция путей передачи сигналов системы, и клетка претерпевает злокачественную трансформацию. Принцип действия таргетной терапии, влияющей на сигнальные пути, основан на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. На принципе блокирования сигнальных путей основано действие препаратов, применяемых в противоопухолевой терапии широкого спектра ЗН, имеющих мишенью рецепторы факторов роста, в первую очередь эпидермального фактора роста (EGFR) и 4 членов его семейства — EGFR1, EGFR2, EGFR 3, EGFR4 [31].

Другой вид препаратов (моноклональные антитела) нацелен на рецепторы, находящиеся вне клетки. В норме организм продуцирует антитела в ответ на поступление антигена (инородного белка), к которому они пристраиваются, маркируя его для уничтожения иммунной системой организма. Анализ специфических антигенов на поверхности раковой клетки направлен на определение белка, способного выступать как антиген. Затем, используя белок животных или человека, создается специфическое антитело, способное пристраиваться к целевому белку на поверхности клетки. Терапия моноклональными антителами применима для тех видов опухолей, для которых идентифицированы антигены и, соответственно, созданы антитела.

В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, делятся и растут, создавая новые кровеносные сосуды. Наиболее активно они формируются в период эмбрионального развития организма, во время роста и репарации тканей и при опухолевом росте. Ингибиторы неоангиогенеза подавляют образование новых сосудов, питающих опухоль, и вызывают таким образом истощение и гибель клеток.

Еще один тип препаратов нацелен на естественные системы и процессы в организме, способные повысить эффективность противоопухолевой терапии. Он тесно связан с иммунотерапией и иммунной системой организма в целом [65].

С учетом механизмов действия таргетных препаратов их применение оправданно лишь для лечения опухолей, содержащих конкретные мишени для воз-

действия этих препаратов. Вместе с тем их номенклатура постоянно расширяется. Так, в «Руководстве по химиотерапии опухолевых заболеваний» 2011 г. приведены 17 препаратов, получивших практическое применение и используемых как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей [31]. В следующем его издании указаны уже 24 препарата, зарегистрированные в России на март 2014 г., и 3 находящиеся в процессе регистрации [30]. Несомненно, это постоянный процесс, так как с разработкой новых препаратов появляются новые возможности лечения больных даже на поздних стадиях онкологического заболевания. При этом реально увеличиваются продолжительность и качество жизни онкологических больных [66, 67].

Механизмы действия классических химиопрепаратов — алкилирующих агентов и таргетных препаратов — принципиально различны. У первых в основе действия лежит генотоксичность, вторые действуют на эпигенетическом уровне. Несмотря на высокую селективность таргетных препаратов, при их использовании могут появиться ранее неизвестные и непредсказуемые побочные эффекты. К числу зарегистрированных такого рода эффектов относятся дерматологические реакции (нарушение структуры ногтей, угревая сыпь, шелушение, зуд и др.). Для многих таргетных препаратов в значительной степени выражена токсичность по отношению к функционированию ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, диарея). Кардиотоксичность сравнительно редко развивается при монотерапии некоторыми таргетными препаратами, но значительно усиливается при сочетании их с классическими цитостатиками. [30, 68].

Таргетная терапия имеет ряд ограничений. Главное из них — вероятность развития устойчивости к действию таргетных препаратов. Например, у некоторых пациентов развивается устойчивость к иматинибу, в основе которой лежит мутация гена *BCR-ABL*, приводящая к изменению белка таким образом, что он не может более образовывать связь с препаратом. В большинстве случаев другие таргетные препараты не способны преодолеть эту устойчивость [69].

В настоящее время таргетные препараты применяются в виде монотерапии, главным образом на первых стадиях онкологического заболевания, но чаще они входят в комплексную терапию ЗН наряду с классическими противоопухолевыми препаратами. В связи с этим отделить их отсроченный нежелательный эффект от действия других цитостатиков практически невозможно. Пока нет достаточных доказательств влияния таргетных препаратов, основанных на масштабных эпидемиологических исследованиях, на риск развития вторых опухолей. По-видимому, это станет возможным по мере развития данного направления противоопухолевой терапии. Пока же единственным способом оценки риска развития вторых опухолей остаются экспериментальные исследования.

Профилактика возникновения вторых опухолей

При лечении первых опухолей вопрос выживаемости, несомненно, превалирует над возможной перспективой отдаленных последствий в виде вторых опухолей. Несмотря на то, что химиотерапия повышает риск их развития, ее эффект значительно перекрывает побочные действия, о чем свидетельствует повышение выживаемости онкологических больных. Эпидемиологическими исследованиями убедительно показано, что наряду с противоопухолевой терапией факторами риска развития вторых опухолей являются те же факторы, которые значимы и в этиологии первых опухолей:

- образ жизни (курение, алкоголь, питание и др.);
- загрязнение окружающей среды, а также канцерогенные профессиональные воздействия, вирусы гепатита С, Эпштейна—Барр, папилломы человека, ультрафиолетовое излучение и др.;
- факторы хозяина (возраст и пол, генетическая предрасположенность, состояние иммунной системы, гормональный фон и др.);
- взаимодействие между указанными факторами.

Парадигма профилактики вторых опухолей содержит в своей основе те же рекомендации, действенность которых доказана в отношении первых опухолей. По существу, многие из перечисленных факторов являются управляемыми. Меры по минимизации их воздействия детально разработаны для применения на популяционном и индивидуальном уровнях [70, 71]. Если контроль качества окружающей и производственной среды входит в обязанности государства и соответствующих контролирующих органов [72], то образ жизни человека, поведенческие установки, во многом определяющие уровень индивидуального онкологического риска, являются сферой его персональной ответственности. Специалисты Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения разработали «Европейский кодекс против рака» — рекомендации по профилактике рака для широких масс населения. В Кодексе перечислены 12 рекомендаций, призванных помочь людям вести здоровый образ жизни и активно способствовать профилактике рака. По расчетным данным, их соблюдение могло бы предотвратить почти половину смертей от ЗН в Европе [73, 74]. Несомненно, данные рекомендации особенно актуальны для лиц, прошедших терапию по поводу онкологического заболевания. Как показано выше, они относятся к группе, в которой риск развития последующего рака существенно выше, чем в общей популяции в силу имевшего место воздействия противоопухолевой терапии, обладающей, помимо лечебного эффекта, канцерогенным потенциалом. Эти люди должны не только строго придерживаться здорового образа жизни, но и пунктуально следовать общим рекомендациям по скринингу ЗН, разработанным для выявления на ранних стадиях опухолей различных локализаций. Особенно это касается пациентов с установленной наследственной предрасположенностью к развитию ЗН, поскольку у них высок

риск ее реализации вследствие активного взаимодействия этиологических факторов различной природы, включая противоопухолевую терапию. Женщины с отягощенной наследственностью в отношении РМЖ, наличием мутаций (*BRCA1* и *BRCA2*), перенесшие лучевую терапию, затрагивающую область грудной клетки, должны ежегодно проходить магнитно-резонансную томографию в дополнение к маммографии. Пока применение тамоксифена для женщин с *HER+* остается эффективным средством снижения контралатерального второго РМЖ, и нет данных о препаратах, способных снизить этот риск у женщин с отрицательным статусом в отношении эстроген-рецепторов [75].

Повышенный риск возникновения рака яичника имеют женщины, леченные по поводу РМЖ — носители мутаций *BRCA1* и *BRCA2*, с диагностированным синдромом Линча и наличием рака яичника в семейном анамнезе. Больных ЗН репродуктивной системы и/или толстой кишки следует относить к группе риска вторых опухолей тех же локализаций и ориентировать на длительное и регулярное определение комплекса опухолевых маркеров (CA 125, CA 19.9, раковый эмбриональный антиген), даже если эти показатели были ниже дискретного уровня до начала лечения [22]. Женщины с повышенным риском развития второго рака яичника и тела матки должны проходить регулярное ультразвуковое исследование органов малого таза каждые 2–6 мес [76]. Риск развития второго рака толстой кишки наиболее высок среди лиц, в семейном анамнезе которых есть случаи этого заболевания, и/или лиц с синдромом Линча. Для них эффективным методом скрининга является колоноскопия с удалением имеющихся полипов и дальнейшим наблюдением. Таким образом, для каждой локализации существуют разработанные и апробированные в широких масштабах специфические методы скрининга: для рака легкого, предстательной железы, меланомы и др., обязательные для применения в группе лиц, леченных по поводу первого ЗН, особенно среди лиц с наследственной онкологической отягощенностью.

Неотъемлемой частью первичной и вторичной профилактики рака, во многом определяющей ее эффективность, является информационная составляющая. Пациенты должны быть информированы о существующих рисках, особенно тех, которые они могут минимизировать при ответственном отношении к собственному здоровью. Предоставлять такую информацию могут онкологи и другие медицинские работники, для которых онкологические больные должны быть объектом особого внимания. К сожалению, сами медицинские работники не всегда достаточно информированы об отдаленных последствиях противоопухолевой терапии. Как показал опрос 1130 онкологов и 1072 медицинских работников первичного звена, проведенный сотрудниками Гарвардской медицинской школы (США), о риске вторых ЗН после химиотерапии РМЖ и рака толстой кишки, знали 62 % опрошенных онкологов и 17 % работников первичного звена. При растущем контингенте

выживших онкологических больных явно необходима полная информированность медицинских работников в области профилактики вторых опухолей [77].

Конкретных рекомендаций, исходящих из имеющихся эпидемиологических данных и касающихся тактики лечения первых опухолей применительно к профилактике риска развития вторых опухолей, в литературе не приводится. Понятно, что тактика определяется клинической картиной и апробированными схемами лечения, поэтому растет интерес исследователей, клиницистов к разработке статистических моделей для прогноза онкологического риска. Количество и качество информации определяют адекватность модели, позволяющей стратифицировать пациентов для последующего наблюдения и проведения медицинских мероприятий, соответствующих степени риска [78]. Растущая продолжительность жизни онкологических больных делает необходимым длительное проследивание выживших лиц с первыми опухолями для оценки отдаленных последствий в зависимости от методов лечения. Актуальной остается изучение взаимодействия противоопухолевой терапии с приведенными выше средовыми, поведенческими, генетическими факторами риска и их влияния на показатели выживаемости и риск развития вторых опухолей. Помимо этого, когорты онкологических пациентов с детальной терапевтической информацией могли бы дать новые сведения, касающиеся широкого круга отдаленных неблагоприятных последствий, включая сердечно-сосудистые заболевания, неврологические и эндокринные нарушения, значимые в качестве жизни пациентов и ее продолжительности. В проспективных исследованиях не менее важным представляется сбор биологических образцов для лучшего понимания влияния генетических факторов на риск развития вторых опухолей и других последствий. О насущной необходимости корректных проспективных исследований говорит тот факт, что Национальный институт онкологии США спонсировал симпозиум «Использование данных когортных исследований онкологических пациентов: понимание современного состояния знаний и разработка будущих исследовательских приоритетов», состоявшийся в ноябре 2011 г. в Вашингтоне. На симпозиуме, объединившем клиницистов, эпидемиологов, биологов, биостатистиков, были разработаны детальные рекомендации, применимые для разных типов исследований и касающиеся сбора, унификации, гармонизации и передачи информации, взаимодействия различных структур, причастных к изучаемой проблеме [79]. Таким образом, совокупность описанных факторов делает все более очевидной необходимость кооперации специалистов разного профиля с использованием клинических, эпидемиологических, молекулярных подходов для изучения механизмов канцерогенеза первых и вторых опухолей, выбора эффективных, но наиболее щадящих методов противоопухолевой терапии для снижения риска ее отдаленных последствий и их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2;80). Прил. 1. С. 12. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2008. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Axel'. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS 2010;21(2;80). Ex. 1. P. 12. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с. [Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2015. Eds. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2016. 236 p. (In Russ.)].
3. Verdecchia A., Guzzinati S., Francisci S. et al. EUROCARE Working Group: Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. Eur J Cancer 2009;45:1042–66.
4. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE – 5-a population-based study. Lancet Oncol 2014;15(1):23–34.
5. Travis L.B. Epidemiology of second primary cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(11):2020–6.
6. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (Состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2001. С. 282. [Trapeznikov N.N., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries (Status of oncologic assistance, morbidity and fatality). Moscow, 2001. P. 282. (In Russ.)].
7. Boice J.D. Jr, Curtis R.E., Kleinerman R.A. et al. Multiple primary cancers in Connecticut, 1935–1982. Yale J Biol Med 1986;59(5):533–45.
8. Ng A.K., Bernardo M.V.P., Weller E. et al. Second malignancies after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood 2002;100:1989–96.
9. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения больных лимфомой Ходжкина. Практическая онкология 2007;8(2):96–101. [Il'in N.V., Vinogradova Yu.N. Late complications of the Hodgkin's lymphoma. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2007;8(2):96–101. (In Russ.)].
10. Ng A.K., Travis L.B. Subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. Cancer J 2008;14(6):429–34.
11. Soerjomataram I., Coebergh J.W. Epidemiology of multiple primary cancers. Methods Mol Biol 2009;471:85–105.
12. Шунько Е.Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований (Обзор литературы). Современные проблемы науки и образования 2011;6. Доступно по: <http://www.science-educatin.ru/article/view?id=5269>. [Shun'ko E.L. Radial and chemical therapy as factors of development of multiple primary neoplasms (Literature review). Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2011;6. Available at: <http://www.science-educatin.ru/article/view?id=5269>. (In Russ.)].
13. Ханов А.М. Современные представления о первично-множественных опухолях. Классификации. Доступно по: <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestiennyye-opuholi.html>. [Khanov A.M. Modern perceptions of multiple primary neoplasms. Classifications. Available at: <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestiennyye-opuholi.html>. (In Russ.)].
14. Заева Г.Е., Михайлова С.Н. Вторые опухоли у детей, излеченных от злокачественных новообразований. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М., 2012. С. 640–649. [Zaeva G.E., Mikhaylova S.N. Repeated tumors at children, cured from malignant tumors. Children's oncology. National guidelines. Eds. by: M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow, 2012. Pp. 640–649. (In Russ.)].
15. Marcheselli R., Marcheselli L., Cortesi L. et al. Risk of second malignancy in breast cancer survivors: a nested population-based case-control study. J Breast Cancer 2015;18(4):374–85.
16. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark. Eds by: J.D. Jr Boice, H.H. Storm, R.E. Curtis et al. Natl Cancer Inst Monogr 1985;68:1–437.
17. Krueger H., McLean D., Willians D. The prevention of second primary cancers. Prog Exp Tumor Res. Basel; New York; Karger, 2008. 147 p.
18. IARC International rules for multiple primary cancers. Working group. Lyon: IARC, 2004. Eur J Canc Prev 2005;14(4):307–8.
19. Molina-Montes E., Requena M., Sanchez-Cantalejo E. et al. Risk of second cancer after a first primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Gyn Oncol 2014. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyno.2014.10.029>.
20. Hemminki K., Boffetta P. Multiple primary cancers as clues to environmental and heritable causes of cancer and mechanisms of carcinogenesis. IARC scientific publications 2004;157:289–97.
21. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 70 с. [Sel'chuk V.Yu. Multiple primary neoplasms (clinic, treatment and laws of development). Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1994. 70 p. (In Russ.)].
22. Кашурников А.Ю. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы толстой кишки у женщин: закономерности развития, диагностика и прогноз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 25 с. [Kashurnikov A.Yu. Multiple primary neoplasms of the large bowel of the reproductive system at women: laws of development, diagnosis and forecast. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2015. 25 p. (In Russ.)].
23. Soto A.M., Sonnenschein C. The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory. Bioessays 2011;33(5):332–40.
24. Бабаян А.Ю., Залетаев Д.В., Немцова М.В. Подтверждение значения теории полей канцеризации в генезе поверхностного рака мочевого пузыря. Молекулярная медицина 2013;1:24–8. [Babayan A.Yu., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Confirmation of the value of the cancerization fields' theory in the genesis of the superficial bladder cancer. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2013;1:24–8. (In Russ.)].
25. Ford M.B., Sigurdson A.J., Petrulis E.S. et al. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. Cancer 2003;98(7):1457–64.
26. Druesne-Pecollo N., Touvier M., Barrandon E. et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat 2012;135(3):647–54.
27. Morton L.M., Swerdlow A.J., Schaapveld M. et al. Current knowledge and future research directions in treatment-related second primary malignancies. EJC Suppl 2014;12(1):5–17.
28. Møller M., Friis S., Olsen J.H. et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. Int J Cancer 2006;118(9):2285–92.
29. Онкология. Под ред. Д. Касчиато. М.: Практика, 2008. 1039 с. [Oncology. Ed. by D. Caschiato. Moscow: Praktika, 2008. 1039 p. (In Russ.)].
30. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015. 686 с. [Guidelines on the chemical therapy of malignant diseases. Eds. by:

- N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015. 686 p. (In Russ.).
31. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. 511 с. [Guidelines on the chemical therapy of tumor diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011. 511 p. (In Russ.).]
 32. Tsai H.J., Wu C.C., Tsai C.R. et al. Second cancers in patients with neuroendocrine tumors. *PLoS One* 2013;8(12):e86414.
 33. Lee D.H., Roh J.L., Baek S. et al. Second cancer incidence, risk factors, and specific mortality in head and neck squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol* 2014;49(5):843–52.
 34. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973–2000. Eds. by: R.E. Curtis, D.M. Freedman, E. Ron et al. National Cancer Institute. NIH Publ. No 05–5302. Bethesda, MD, 2006.
 35. Omer B., Kadan-Lottick N.S., Roberta K.B. et al. Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. *Br J Haematol* 2012;158:615–25.
 36. Tajika M., Matsuo K., Ito H. et al. Risk of second malignancies in patients with gastric marginal zone lymphomas of mucosa associate lymphoid tissue (MALT). *J Gastroenterol* 2014;49(5):843–52.
 37. Haase D., Hanf V., Schulz T. Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results. *Med Klin (Munich)* 2004;99(9):506–17.
 38. Momota H., Narita Y., Miyakita Y., Shibui S. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1445–50.
 39. Travis L.B., Holowaty E., Hall P. et al. Risk of leukemia following platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340:351–7.
 40. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. Lyon, 2000;76:177–239.
 41. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
 42. Schaapveld M., Aleman B.M.P., van Eggermond A.M. et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:2499–511.
 43. Travis L.B., Gospodarowicz M., Curtis R.E. et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):182–93.
 44. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceuticals. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012;100(A)1–401.
 45. Curtis R.E., Boice Jr J.D., Shriner D.A. et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(12):832–4.
 46. Curtis R.E., Freedman D.M., Sherman M.E., Fraumeni Jr J.F. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2004;96(1):70–4.
 47. Matesich S.M., Shapiro C.L. Second cancers after breast cancer treatment. *Semin Oncol* 2003;30(6):740–8.
 48. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2015. С. 14. [Statistics of malignant tumors in Russian and CIS countries in 2013. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow, 2015. P. 14. (In Russ.).]
 49. Valdivieso M., Kujawa A.M., Jones T., Baker L.H. Cancer survivors in the United States: a review of the literature and a call to action. *Int J Med Sci* 2012;9:163–73.
 50. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P. et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: finding from the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(14):2356–62.
 51. Шербенко О.И. Вторые опухоли у лиц, подвергавшихся противоопухолевой терапии в детском возрасте. Статистика, этиология, пути профилактики. Доступно по: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/paper/sherbenko_v13.htm. [Shcherbenko O.I. Second tumors at people, undergoing the antitumor therapy in childhood. Statistics, etiology, prophylactic methods. Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/paper/sherbenko_v13.htm. (In Russ.).]
 52. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Вторые опухоли, возникшие после терапии злокачественных опухолей у детей. Вопросы онкологии 2012;58(5):606–15. [Kuleva S.A., Kolygin B.A. Second tumors, arising after the therapy of malignant tumors at children. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2012;58(5):606–15. (In Russ.).]
 53. Субботина Н.Н., Долгополов И.Г., Менткевич Г.Л. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. С. 261–272. [Subbotina N.N., Dolgoplov I.G., Mentkevich G.L. Transplantation of hematopoietic stem cells. Children's oncology. National guidelines. Eds. by: M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2012. Pp. 261–272. (In Russ.).]
 54. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):28–42. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic stem cell transplantation of hematopoietic stem cells at children: present time, challenges, prospects. *Russkiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Children's Hematology and Oncology* 2015;2(2):28–42. (In Russ.).]
 55. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:476–82.
 56. Gratwohl A., Sureda A., Baldomero H. et al. Economics and outcome after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. *EBioMedicine* 2015;2(12):2101–9.
 57. Forrest D.L., Hogge D.E., Nevil T.J. et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7994–8002.
 58. Pedersen-Bjergaard J., Andersen M.K., Christiansen D.H. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000;95:3273–9.
 59. Kalaycio M., Rybicki L., Pohlman B. et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3604–10.
 60. Jagadeesh D., Woda B.A., Draper J., Evens A.M. Post transplant lymphoproliferative disorders: risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:122–36.
 61. Lowe T., Bhatia S., Somlo G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1121–34.
 62. Majhail N.S., Brazauskas R., Rizzo J.D. et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011;117(1):316–22.
 63. Grosse Y., Baan R., Straif K. et al. Special report: policy. A review of human carcinogens – Part A: Pharmaceuticals. Available at: www.thelancet.com/oncology
 64. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List of classification. pdf.
 65. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. М.: Практическая медицина, 2014. 320 с. [Korman D.B. Targets and mechanisms of antitumor drugs' effect. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014. 320 p. (In Russ.).]

66. Iacovelli R., Pietrantonio F., Farcomeni A. et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One* 2014;9(9):e108940.
67. Новые возможности таргетной терапии метастатического колоректального рака. *Онкология сегодня* 2016;(2):10–1. [New opportunities of the target therapy of the metastatic colorectal cancer. *Oncologiya segodnya = Oncology Today* 2016;(2):10–1. (In Russ.)].
68. Widakowich C., de Castro G. Jr, de Azambuja E. et al. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007;12:1443–55.
69. Kaplan W. Background paper 6.5. Cancer and cancer therapeutics. Priority Medicines for Europe and the World. Geneva: World Health Organization in collaboration with Utrecht University and Boston University, 2013.
70. Ильницкий А.П. Первичная профилактика рака: место и роль в противораковой борьбе. Информационный бюллетень. М., 2005. Вып. 1. С. 4–6. [Il'nitkiy A.P. Initial prophylactics of cancer: place and role in the fight against cancer. *News-bulletin*. Moscow, 2005. Ed. 1. Pp. 4–6. (In Russ.)].
71. Методические рекомендации. Модель региональной программы первичной профилактики рака. МР 2.2.9.0012–10. М., 2010. [Methodological recommendations. Model of the regional program of the primary cancer prevention. МР 2.2.9.0012–10. Moscow, 2010. (In Russ.)].
72. Федеральный закон от 30.03.1999 N 52-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». [Federal law dated 30.03.1999 No 52-ФЗ (ed. of 03.07.2016) “On the Sanitary & Epidemiologic Welfare of the Population”. (In Russ.)].
73. Schuz J., Espina C., Villain P. et al. European Code against cancer 4th edn.: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015;39(Suppl 1):1–10.
74. Первичная профилактика рака. Доступно по: www.ppr-info.ru. [Primary cancer prevention. Available at: www.ppr-info.ru. (In Russ.)].
75. Travis L.B., Wahnefried W.D., Allan J.M. et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:289–301.
76. Rosenthal A., Jacobs I. Familial ovarian cancer screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:321–38.
77. Nekhlyudov L., Aziz N.M., Lerro C., Virgo K.S. Oncologists' and primary care physicians' awareness of late and long-term effects of chemotherapy: implications for care of the growing population of survivors. *JOP* 2014;10(2):29–36.
78. Freedman A.N., Seminara D., Gail M.H. et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(10):715–23.
79. Elena J.W., Travis L.B., Simonds N.I. et al. Leveraging epidemiology and clinical studies of cancer outcomes: recommendations and opportunities for translational research. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(2):85–94.