



Вторые первичные опухоли у онкологических больных: лекарственный канцерогенез в онкологии

Г.А. Белицкий¹, Е.А. Лесовая^{1,2}, К.И. Кирсанов¹, М.Г. Якубовская¹

¹Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Геннадий Альтерович Белицкий belitsga@gmail.com

Цитостатики, используемые в химиотерапии, вызывают образование вторых первичных опухолей у некоторых больных, излеченных от первого новообразования. При этом риск возникновения вторых опухолей после излечения от первых повышается в 4–6 раз по сравнению с общей популяцией. В обзоре приведены современные данные о механизме злокачественной трансформации клеток цитостатиками, группах повышенного риска, связанного с врожденным полиморфизмом систем метаболизма ксенобиотиков и репарацией повреждений ДНК. Наибольший риск лекарственных опухолей отмечен у пациентов с высокой активностью изоформ цитохрома P450, превращающего транспортные формы цитостатиков в активные электрофильные метаболиты, и с низким уровнем детоксицирующих ферментов. При прочих равных условиях в группу повышенного риска входят больные с низкой активностью ферментов репарации ДНК. Рассматриваются возможности исследования канцерогенного потенциала новых таргетных препаратов в эксперименте в целях минимизации риска возникновения вторых опухолей, обусловленных лечением.

Ключевые слова: лекарственный канцерогенез, вторая первичная опухоль, метаболизм химиотерапевтических препаратов, ингибитор топоизомеразы, алкилирующий агент

DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-3-44–55

Second primary malignancies of cancer patients: treatment-related carcinogenesis

G.A. Belitskiy¹, E.A. Lesovaya^{1,2}, K.I. Kirsanov¹, M.G. Yakubovskaya¹

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vasokovol'tnaya St., Ryazan', 390026, Russia

Cytostatic drugs used in chemotherapy cause secondary tumors in some patients cured of the antecedent neoplasm. Thus the incidence of second neoplasia for cancer survivors compared with the general population represents a 4-fold to 6-fold increased risk. The review presents recent data on the mechanisms of malignant transformation of cells by cytostatics, on the characteristics of high-risk groups associated with congenital polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and DNA repair systems. Increased risk of drug-related cancer was observed in patients with high activity of P450 isoforms, transforming cytotoxic prodrugs into the active electrophilic metabolites and low level of detoxifying enzymes. All things being equal the risk of therapy related neoplasia is higher in patients with low activity of DNA repair enzymes. It is evaluated the possibility of experimental study of new targeted drugs carcinogenic potential in order to minimize the future risk of secondary malignancies.

Key words: chemotherapy-induced carcinogenesis, second primary tumor, chemotherapy drug metabolism, topoisomerase inhibitor, alkylating agent

Канцерогенные цитостатики

Применяемые в настоящее время противоопухолевые цитостатики канцерогенны. У некоторых излеченных пациентов они вызывают образование вторых первичных опухолей — в основном острых миелоидных лейкозов, резистентных к терапии. В данном обзоре мы обозначаем их как вторые или лекарственные опухоли, поскольку рассматриваем осложнения только после химиотерапии. Масштаб проблемы можно представить на примере данных о доле этих опухолей, регистрируемых в развитых странах. В США, например, они составляют уже 18 % всех обнаруживаемых новообразований, а популяция излеченных больных, подверженных этому риску, превышает 13 млн человек,

т. е. приближается к 4 % всего населения США. Ранняя диагностика и терапия постоянно совершенствуются, и уже сейчас 60 % онкологических больных живут 5 и более лет, причем их число ежегодно возрастает [1].

Поскольку польза от применения канцерогенных цитостатиков превышает риск осложнений, они еще долго будут оставаться основным лечебным средством. В связи с этим значительно повышаются требования к рациональному их использованию, т. е. наибольшей эффективности и минимальному риску канцерогенеза. Решение этой задачи невозможно без представления о генетическом и эпигенетическом статусе как опухоли, так и организма. Первое необходимо для рационального подбора протокола лечения, второе — для пони-

мания степени риска индукции лекарственной опухоли и, в зависимости от этого, корректирования протокола в каждом конкретном случае.

По решению Международного агентства по изучению рака (МАИР) 11 из широко применяемых в настоящее время препаратов или их комбинаций отнесены к группе 1 канцерогенной опасности, т. е. признаны несомненными канцерогенами для человека (см. табл. 2, обзор Л.Г. Соленовой). К группам 2А и 2В, т. е. к соединениям с весьма вероятной или возможной канцерогенностью, отнесены цитостатики, для окончательной оценки которых эпидемиологических данных пока недостаточно, но имеются четкие результаты, свидетельствующие об их мутагенности в системах *in vitro* и *in vivo*, способности трансформировать клетки в культуре и/или вызывать опухоли у животных (табл. 1).

Таблица 1. Препараты с вероятной или возможной канцерогенностью для человека (группы 2А и 2В по данным Международного агентства по изучению рака, адаптировано из [2])

Препарат	Группа опасности
Азациитидин	2А
Прокарбазин гидрохлорид	2А
Тенипозид	2А
Цисплатин	2А
Дауномицин	2В
Медроксипрогестерона ацетат	2В
Мелфалан (сарколизин)	2В
Метилтиоурацил	2В
Метронидазол	2В
Митомицин С	2В
Митоксантрон	2В
Прогестины	2В
Стрептозотозин	2В
Тиоурацил	2В

За время существования этого регистра МАИР часть препаратов группы 2А были переведены в группу 1. Как показал опыт, все эти цитостатики потенциально опасны не только для пациентов, у которых нет альтернативы их применения, но и для персонала, работающего с ними.

Что касается нового поколения препаратов, в особенности таргетного назначения, их канцерогенность проявится в эпидемиологических исследованиях не ранее, чем через десятилетие после начала массового применения, т. е. когда к ним будет экспонирован значительный контингент излеченных больных. В то же

время уже сейчас уровень знаний молекулярных механизмов канцерогенеза и синдромов, повышающих вероятность индукции лекарственных опухолей, позволяет проводить экспериментальные исследования, прогнозирующие эти осложнения, и стратифицировать таргетные препараты по степени канцерогенной опасности. Существенным представляется изучение влияния таргетных препаратов на риск канцерогенного действия традиционных цитостатиков, поскольку обычно они применяются в единых лечебных комбинациях.

Механизмы лекарственного канцерогенеза

Опухоли, вызванные цитостатиками, как и большинство злокачественных новообразований, имеют моноклональное происхождение, т. е. возникают из одной клетки в результате относительно редкой комбинации событий, специфически дестабилизирующих геном. В случае острых лекарственных миелолейкозов (ОЛМЛ) это могут быть реципрокные транслокации с образованием химерных структур, в которых активированы протоонкогены или мутации генов, связанные с контролем пролиферации или дифференцировки. Некоторые из этих изменений характерны для цитостатиков и позволяют отдифференцировать вызванные ими новообразования от первичных. Известно, что многие канцерогены вызывают в трансформируемых клетках специфические изменения. В частности, трансверсия Arg → Ser в 3-м нуклеотиде кодона 249 гена *p53* возникает при действии афлатоксина В1, а кодона 145 — при действии канцерогенов табачного дыма. Аналогично этому клетки лекарственного миелоидного лейкоза также имеют характерные изменения, которые указывают на тип препарата, применявшегося для лечения первой опухоли. Общим ранним показателем развития этого осложнения являются сбалансированные транслокации 11q23 и 21q22. При этом для ингибиторов топоизомеразы, помимо вышеупомянутых, характерна транслокация 3q26, а для алкилирующих агентов — делеция хромосом 5 и 7 (табл. 2) [3].

При делеции хромосомы 7 существенно нарушение экспрессии гена *EZH2* семейства *Polycomb*, локализованного в 7q36.1. Экспрессируемая им метилтрансфераза относится к группе эпигенетических регуляторов, которые, модифицируя гистоны, ингибируют активность многих генов. Механизм ее действия состоит в том, что в результате метилирования лизиновых остатков H3-гистонов в положении 27 (H3k27) происходят ремоделирование хроматина и изменение способности транскрипционных факторов связываться с промоторами. Выключение функций этой метилтрансферазы предотвращает созревание миелобластов и способствует их превращению в стволовые опухолевые клетки [5, 6]. Из других изменений для ОЛМЛ характерны мутации *TP53*, а также компонентов сигнального пути EGFR, в частности в каскаде RAS—BRAF, приводящие к неконтролируемой стимуляции размножения. При изменениях в хромосоме 5 чаще всего проявляются

Таблица 2. Сравнение особенностей вторичных острых миелолейкозов, вызванных применением ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов (адаптировано из [4])

Нарушение/особенность группы пациентов	Класс химиопрепарата	
	ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, тенипозид, митоксантрон, эпирубицин)	алкилирующие агенты и производные нитрозомочевины (циклофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, кармустин, ломустин)
Хромосомные aberrации	Рearанжировки <i>MLL</i> -генов, <i>t</i> (15;17)(<i>PML-RARα</i>), <i>t</i> (8;21)(<i>AML1-ETO</i>), <i>inv</i> (16) или <i>t</i> (16;16)(p13q22), [<i>CBFβ-MYH11</i>]	Моносомия или делеция хромосом 5 и 7
Среднее время до развития острых лекарственных миелолейкозов, годы	2–3	5–7
Комплексные поломки кариотипа	Редко	Часто
Предшествующий миелодиспластический синдром	Редко	Часто
Характерный возраст больных	Молодые	Пожилые

мутации гена *NPM1*, кодирующего многофункциональный шаперон — ядрышковый белок нуклеофозмин, функции которого существенны для транскрипции рибосомных генов и биогенеза рибосом, а также для регуляции клеточного цикла и апоптоза [7].

Поскольку превращение нормальных клеток в злокачественные при воздействии цитостатиков происходит не одномоментно, его признаки могут быть обнаружены заблаговременно. Например, характерные хромосомные транслокации на ранних стадиях миелодиспластического или миелолипролиферативного синдромов, предшествующих развитию ОЛМЛ, выявляются цитогенетическими методами или с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. В этих случаях также могут быть обнаружены и некоторые характерные мутации. В частности, при исследовании методом полногеномного секвенирования в сменяющихся клонах миелобластов при переходе миелодиспластического синдрома в ОЛМЛ был прослежен спектр мутаций, наиболее характерных для этого динамического процесса. Изменения касались генов *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1*, *TP53* и *NRAS*. В случае миелофиброза, также предшествующего ОЛМЛ, из 649 найденных однонуклеотидных замен (по сравнению с исходным генотипом клеток кожи) только 2, связанные с мутациями в драйверных последовательностях, были характерны для злокачественных клонов. Одна из них обнаружена в гене *IDH1*, мутации которого ингибируют образование NADPH, необходимого для восстановления антиоксидантной функции глутатиона. В результате этой мутации резко усиливается повреждение ДНК генотоксическими агентами, в том числе цитостатиками. Мутации промотора гена *RUNX1* приводят к миелоидным транслокациям, в числе которых находится образование химерного гена, из 5'-области гена *RUNX1* и 3'-области гена *CBFA2T3*. Продукт этого гена является ингибитором транскрипции многих генов, в том числе связанных с дифференцировкой миелобластов [8, 9].

Факторы предрасположенности к лекарственному канцерогенезу

Полиморфизм систем метаболизма цитостатиков.

Подобно другим канцерогенным ксенобиотикам, цитостатики делятся на соединения прямого действия, активные в своем исходном состоянии, и транспортные формы, превращающиеся в активные метаболиты только после ферментной активации в клетке. Активируемые клеткой соединения метаболизируются в 2 этапа. На 1-м этапе происходит их превращение в электрофильные метаболиты, реагирующие с любыми нуклеофильными мишенями, в том числе с ДНК и другими макромолекулами; на 2-м эти метаболиты нейтрализуются. Основная система, активирующая химические цитостатики, — система цитохрома P450 (CYP). Детоксикация происходит в основном с помощью глутатион-S-трансфераз (glutathione S-transferases, GST) и НАДФН-зависимой хиноноксиредуктазой 1 (NQO1). GST детоксицирует электрофильные метаболиты доксорубина, ломустина, бусульфана, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосфамида, мелфалана и других подобных им соединений. Полиморфизм активирующих и детоксицирующих ферментов наследуется независимо, поэтому в популяции имеются варианты всех сочетаний. Очевидно, что при прочих равных условиях у больных с высоким уровнем активирующих ферментов и низкой активностью детоксицирующих лечебный эффект должен быть повышенным так же, как и риск возникновения лекарственных опухолей, и наоборот, в случае слабой активации и усиленной детоксикации.

Классический пример цитостатика, эффект которого зависит от метаболических превращений в клетке, — широко применяемый циклофосфамид. Его исходная молекула активируется изоформами CYP2B6, 3A4, 3A5, 2C9 до 4-гидрокси-циклофосфамида, который затем превращается в непосредственные цито- и генотоксические производные азотистого иприта, образу-

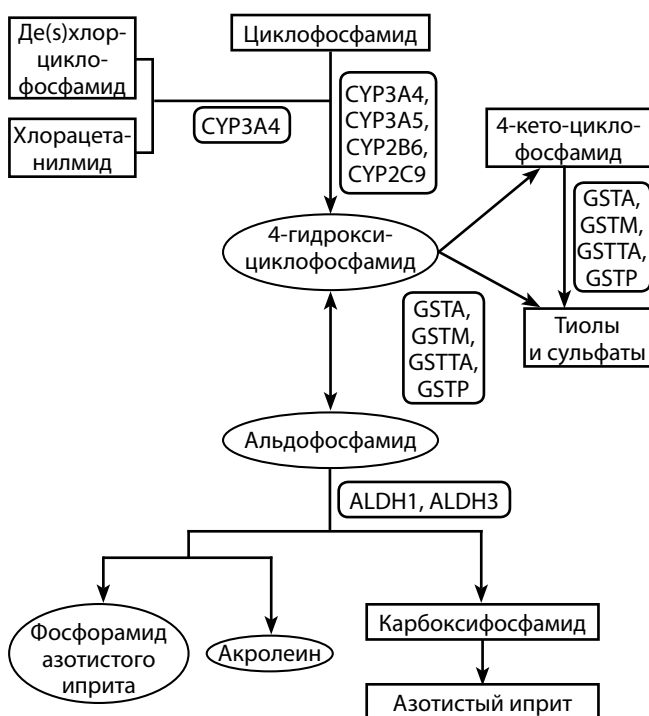


Рис. 1. Метаболизм циклофосфамида (адаптировано из [10]). CYP3A4 – цитохром P450, семейства 3, подсемейства A, полипептид 4; CYP3A5 – цитохром P450, семейства 3, подсемейства A, полипептид 5; CYP2B6 – цитохром P450, семейства 2, подсемейства B, полипептид 6; CYP2C9 – цитохром P450, семейства 2, подсемейства C, полипептид 9; GSTA – глутатион-S-трансфераза α; GSTM – глутатион-S-трансфераза μ; GSTT – глутатион-S-трансфераза θ; GSTP – глутатион-S-трансфераза π; ALDH1 – алкогольдегидрогеназа I; ALDH3 – алкогольдегидрогеназа 3

ющие аддукты ДНК преимущественно в положении N7. Из них около 26 % являются моноаддуктами и 7 % образуют наиболее цито- и генотоксические поперечные сшивки N7-гуанин-N7-гуанин.

Инактивация метаболитов циклофосфамида до тиолов и сульфатов осуществляется с помощью глутатион-S-трансфераз GSTA, GSTM, GSTT и GSTP (рис. 1) [10, 11].

Показано, что наличие аллеля с валином в кодоне 105 гена *GSTP1*, обладающего резко сниженной детоксицирующей способностью, коррелирует с повышенным риском развития вторичного миелолейкоза и миелодисплазии у пациентов, леченных препаратами, которые инактивируются *GSTP1*. Полиморфизм по 2 другим генам – *GSTM1* и *GSTT1* – не коррелирует с лекарственным миелолейкозом [12].

Канцерогенные цитостатики прямого действия, активные в своем первоначальном состоянии, в клетке подвергаются только инактивации. Это относится, например, к камптотецину – ингибитору топоизомеразы I. Другой ингибитор топоизомеразы I – топотекан – инактивируется путем pH-зависимого гидролиза лактоновой группы с превращением в неактивную карбоксильную форму, и его эффект практически не связан с изоформами CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, CYP4A) [13].

Другой широко используемый ингибитор топоизомеразы I – иринотекан. Активным компонентом данного препарата является его метаболит SN-38, который образуется при гидролизе карбоксилэстеразами (CES1 и CES2) в печени [14]. Считается, что именно SN-38 определяет все биологические свойства иринотекана, включая как терапевтические, так и побочные действия. При детоксикации SN-38 подвергается глюкуронизации (с образованием SN-38G) с помощью уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A1). Полиморфизм и мутации этого гена могут также значительно влиять на терапевтические и общетоксические свойства иринотекана. Так, значимыми для индивидуального дозирования оказались мутации UGT1A1*28 и UGT1A1*6, приводящие к резкому снижению уровня экспрессии UGT1A1 [15, 16]. Альтернативным путем инактивации иринотекана считается его окисление с помощью изоформ цитохрома P450 семейства CYP3A (CYP3A4 и CYP3A5). При этом образуются неактивные аминопроизводные камптотецина APC и NPC. NPC может превращаться в SN-38 с помощью CES1 и CES2. Предполагалось, что генотипирование изоформы CYP3A поможет индивидуализировать фармакокинетический профиль, однако масштабные исследования не выявили явных корреляций изоформ цитохрома с терапевтической активностью иринотекана [17].

В то же время производные подофиллотоксина, ингибирующие топоизомеразу II, превращаются с помощью CYP в активные хиноны. Это осуществляется изоформами цитохрома P450 CYP3A4 и CYP3A5 [18]. Было показано, что соединения, тем или иным образом влияющие на активность или экспрессию этих изоформ, в частности глюкокортикоиды, значительно ускоряют выведение препарата [19]. Активацию этопозидов с превращением его в O-деметилованные производные могут осуществлять также простагландинсинтазы или миелопероксидазы [20, 21].

В 1998 г. С.А. Felix и соавт. продемонстрировали, что при лечении этопозидом и тенипозидом вторичные опухоли развиваются реже у больных с герминативной транслокацией гена *MLL*, при которой наблюдается «ингибирующий» полиморфизм промотора гена *CYP3A4* (вариант *CYP3A4-V*) в отличие от больных с активным диким типом *CYP3A4-W*. При этом повышенный канцерогенный эффект связывали с тем, что дикая изоформа более интенсивно превращает производные эпидофиллотоксина в катехолы и хиноны [22]. Однако при доскональном исследовании промотора показано, что функциональная разница между диким и мутантным аллелями незначительна [23, 24]. В 2005 г. были представлены еще 2 работы, в одной из них были приведены данные о протективном действии варианта *CYP3A4-V* в отношении вторичного канцерогенеза [25], а в другой говорилось об отсутствии ассоциации между типом аллеля и вторичным канцерогенезом [26]. Таким образом, на сегодняшний день этот вопрос остается открытым.

Другой вариант корреляции профиля активности ферментов, метаболизирующих ксенобиотики, с риском развития ОЛМЛ касается НАДФ-Н хиноноксиредуктазы 1 (NQO1), которая превращает хиноны в менее мутагенные для клеток гемопоэза гидрохиноны. Ее неактивный вариант, экспрессирующийся при наличии точковой мутации в кодоне 187 (Pro—Ser), встречается значительно чаще у больных с ОЛМЛ, чем в общей популяции или в случае первичного миелолейкоза [27].

В клетках человека функционируют более 48 адензинтрифосфатсвязывающих кассет трансмембранных транспортных белков, в числе которых присутствует Р-гликопротеин — белок множественной лекарственной устойчивости 1, (ABCB1/MDR1), удаляющий из клетки противоопухолевые цитостатики. Логично было бы ожидать, что полиморфизм гена *ABCB1* должен стать предметом активного изучения, поскольку он может отразиться на предрасположенности к канцерогенному действию цитостатиков, однако данные по этому вопросу скудны и противоречивы. В одном из экспериментов показано, что низкая активность Р-гликопротеина стимулирует возникновение спонтанных опухолей кишечника у мышей трансгенной линии *Apc^{Min/+}*, предрасположенных к этой патологии. Трансфекция этих животных аллелем *mdr1a^{-/-}*, снижающим активность Р-гликопротеина, неожиданно уменьшила также и количество возникающих опухолей. При этом, в противоположность мышам линий *mdr1a^{+/+}*, *Apc^{Min/+}*, у которых наблюдалась интенсивная гибель энтероцитов, поврежденных различными факторами пищи, эпителий кишечника трансфицированных животных (*mdr1a^{-/-}*, *Apc^{Min/+}*) повреждался меньше, что, по-видимому, давало возможность выживать клеткам с нелетальными повреждениями, в том числе и предрасполагающими к злокачественному перерождению [28].

Имеются данные о том, что однонуклеотидная замена rs9561778 в *ABCC4* коррелирует с повышенной токсичностью циклофосфамида, в частности со степенью выраженности лейкопении [29]. И наоборот, полиморфизм С-Т в *MDR1* в положении 3435 (С-аллель) коррелирует со значительным повышением активности экспрессируемого белка, что должно было бы снижать генотоксический эффект канцерогенов, а следовательно, и риск вторичных опухолей. Клинических подтверждений этого найти не удалось. Более того, в одной из работ показано, что частота встречаемости С-аллеля у пациентов с ОЛМЛ не отличалась от фонового уровня в здоровой популяции [30].

Полиморфизм систем репарации ДНК. Как лечебные, так и канцерогенные эффекты цитостатиков связаны в основном с повреждением ДНК. В связи с этим важнейшую роль в проявлении этих эффектов играют системы репарации и их полиморфизм (табл. 3).

В частности, основной механизм действия ингибиторов топоизомеразы I — образование комплекса с ферментом ДНК-топоизомеразой I, необходимым для репликации. Производные подофиллотоксина, инги-

бирующие топоизомеразу II, стабилизируют комплекс ДНК с ДНК-топоизомеразой II. Оба эти процесса приводят к появлению многочисленных двуцепочечных разрывов [32]. В связи с этим противоопухолевая и канцерогенная активность ингибиторов топоизомеразы I в значительной мере зависит от активности ферментов репарации и контроля клеточного цикла. Существенным для этих процессов является уровень экспрессии белка эксцизионной репарации XRCC1 [33], белка репликации CDC45L [34], белка сумоилирования SUMO1 [35] и ряда других.

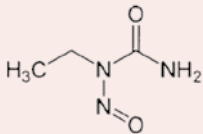
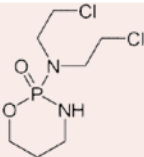
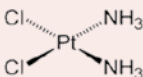
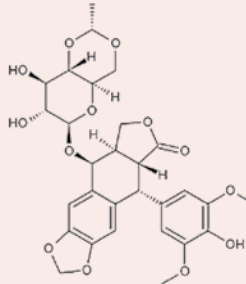
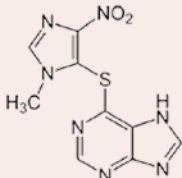
Оценка роли генетических факторов в чувствительности нормальных тканей пациента к канцерогенному действию химиопрепаратов относительно легка, если речь идет о наследуемых аномалиях генов высокой пенетрантности, таких как *BRCA1* и *BRCA2* или 1 из 4 генов репарации мисмэтчей (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) при синдроме Линча. Помимо этих аномалий повышенный риск возникновения вторичных опухолей после химио- или радиотерапии отмечен у больных с синдромом Ли—Фраумени [36], ретинобластомой [37], нейрофиброматозом [38], синдромом Горлина, при которых в результате мутации гена *PTCH1* на хромосоме 9 у больных развиваются невоидные базально-клеточные карциномы [39], или при герминальных гетерозиготных мутациях гена *WT1*, вызывающих опухоль Вильмса [40].

У больных анемией Фанкони вследствие нарушения репарации ДНК резко повышена чувствительность к алкилирующим соединениям. У них при дозе циклофосфамида в 10 раз меньшей, чем у пациентов без этого синдрома, в клетках крови обнаруживается одинаковое количество аддуктов N7-гуанин — N7, ответственных за цитотоксические и мутагенные эффекты, вызванные поперечными сшивками нитей ДНК (см. табл. 3) [11, 41].

Эти синдромы относительно редки, и основной вклад в возникновение вторичных опухолей после химиотерапии вносят аномалии более слабых аллелей, в основном связанные с репарацией ДНК. В их числе те же мутации, которые способствуют образованию первичных опухолей. Например, атипичные варианты гена *CDKN2A*, связанные с возникновением первичных меланом, которые, даже при своей относительно низкой пенетрантности, увеличивают риск вторичного канцерогенеза после лечения цитостатиками [42].

Повышенный риск возникновения лекарственных миелодисплазий и ОЛМЛ отмечен в случае полиморфизма факторов гомологичной рекомбинации RAD512135C и XRCC32241, являющихся частью комплексов XRCC2, XRCC3, Rad51B, Rad51C, Rad51D [43, 44]. То же самое известно относительно полиморфизма *ERCC2*, одного из генов группы D эксцизионной репарации, экспрессирующего хеликазу. В случае замены лизина на глутамин в кодоне 751 ее активность резко снижается, что коррелирует с повышенным риском возникновения ОЛМЛ [45, 46].

Таблица 3. Генотоксические эффекты и механизмы репарации повреждений ДНК, вызванных цитостатиками (адаптировано из [31])

Группа	Структура	Генотоксический эффект	Основной механизм репарации
Монофункциональные алкиляторы			
Этилнитрозомочевина Прокарбазин Дакарбазин Тимозоломид		Повреждение оснований Нарушение репликации Образование аддуктов	Деметилирование метилтрансферазами Экцизионная репарация оснований и нуклеотидов Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Бифункциональные алкиляторы			
Циклофосфамид Ифосфамид Митомицин С Мелфалан Хлорамбуцил		Повреждение оснований Нарушение репликации Образование аддуктов Алкильные сшивки Двущепочечные разрывы	MGMT BER NER Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Цисплатин Карбоплатин			
Ингибиторы топоизомеразы			
Этопозид Доксорубин Даунорубин Эпирубин Митоксантрон Камптотецин		Однощепочные разрывы Двущепочные разрывы Нарушение репликации	Негомологичная рекомбинация Гомологичная рекомбинация Репарация по типу анемии Фанкони
Антиметаболиты			
Азатиоприн Флударабин Кладрибин 5-фторурацил		Повреждение оснований Нарушение репликации	BER

Примечание. MGMT – Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза; BER – эксцизионная репарация оснований; NER – эксцизионная репарация нуклеотидов.

Описан и более сложный вариант предрасположенности к вторичным опухолям, который наблюдался у больных с полиморфизмом *MDM2* TT *TP53* Arg/Arg в сочетании с аллелем *G* *MDM2* плюс аллель *TP53* Pro. Риск в этом случае был повышен только у пациентов, ранее получавших алкилирующие агенты, но не лучевое лечение [47].

У больных, излеченных от лимфогранулематоза метилирующими препаратами типа прокарбазина, отмечен повышенный риск возникновения ОЛМЛ и рака молочной железы в случае наличия у них полиморфизма *MLH1* (по 93-му положению в промоторе), который ингибирует репарацию неспаренных оснований и способствует накоплению мутаций в микросателлитных последовательностях [48].

Наличие мутантного аллеля не всегда способствует канцерогенезу. Это, в частности, относится к полиморфному локусу кодона 399 гена *XRCC1*, который является важным регулятором системы эксцизионной репарации. Его однонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln (замена аргинина на глицин) приводит к экспрессии белка с пониженной активностью. Наличие такого аллеля коррелирует, с одной стороны, с возникновением и злокачественным течением ряда первичных опухолей, с другой – препятствует развитию ОЛМЛ. Предполагается, что в этом случае повреждения генома, вызываемые в нормальных миелобластах цитостатиками или облучением, не репарируются, и клетки уходят в апоптоз. В случае дикого аллеля слабые повреждения могут репарироваться не только с полным

восстановлением, но и аномально по механизму негомологичной рекомбинации, с последующей злокачественной трансформацией [49].

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), катализирующая восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата с последующим образованием S-аденозилметионина, необходима для метилирования ДНК, что среди других ее функций ингибирует экспрессию онкогенов. Ее полиморфизм в случае гомозиготной мутации C677T, препятствующей связыванию фолата, коррелирует с нарушением репарации ДНК, наличием хромосомных aberrаций в клетках гемопоэза и повышенной частотой возникновения лекарственных миелолейкозов. В частности, в одном из исследований такое отдаленное осложнение значительно чаще возникало у больных с однонуклеотидным полиморфизмом 677 и 1298 (гаплотип 677T1298A) после лечения рака молочной железы и у пациентов с гаплотипом 677C1298C после лечения онкологических заболеваний кроветворной системы [50].

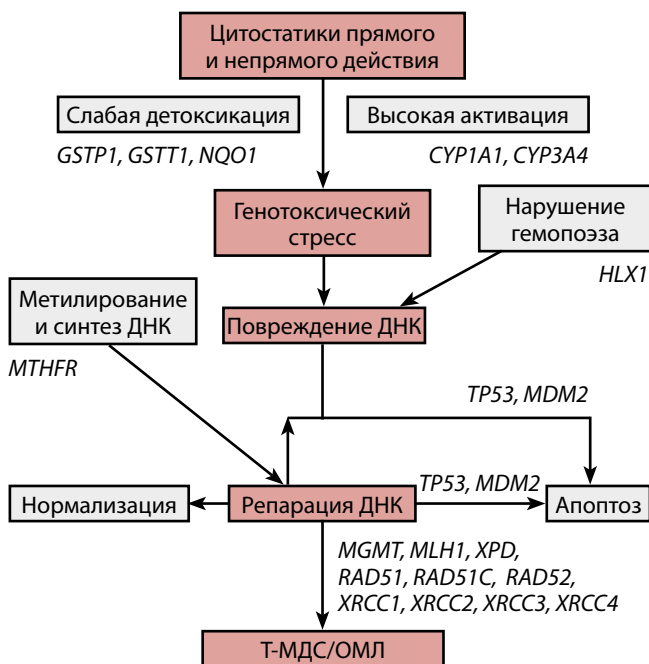


Рис. 2. Генетические факторы, полиморфизм которых влияет на лекарственный канцерогенез (адаптировано по [51]).

GSTP1 – глутатион-S-трансфераза π 1; *GSTT1* – глутатион-S-трансфераза μ 1; *NQO1* – НАДФН дегидрогеназа, хинон 1; *CYP1A1* – цитохром P450, семейства 1, подсемейства A, полипептид 1; *CYP3A4* – цитохром P450, семейства 3, подсемейства A, полипептид 4; *MTHFR* – метилентетрагидрофолатредуктаза НАДФН; *HLX1* – транскрипционный фактор гемопоэза; *TP53* – белок-супрессор опухолевого роста; *MDM2* – мышинный протоонкоген; *E3* – убиквитинлигаза; *MGMT* – O-6 метилгуанин-ДНК метилтрансфераза; *MLH1* – гомолог гена репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, аналог *mutL1* у *E. coli*; *MSH2* – аналогичный гомолог *mutS2*; *XPB* – гены группы эксцизионной репарации *ERCC* комплементарные генам *XP* (обуславливающим развитие пигментной ксеродермы); *RAD51* – рекомбиназа; *RAD51C* – аналог *RAD51*; *RAD52* – рекомбиназа; *XRCC1*, *XRCC2*, *XRCC3*, *XRCC4* – белки системы негомологичного воссоединения двуниевых разрывов ДНК; Т-МДС/ОМЛ – миелодиспластический синдром/ОМЛ, вызванные лечением первичной опухоли

На рис. 2 изображены основные факторы, способствующие возникновению отдаленных онкологических осложнений после химиотерапии. Интенсивное повреждение ДНК происходит при повышенной активации цитостатиков изоформами CYP в сочетании с пониженной детоксикацией ферментами типа GSTP1 и NQO1 электрофильных метаболитов или прямых мутагенов.

Неполное восстановление ДНК происходит вследствие измененной активности ферментов репарации (XRCC1, XRCC3, RAD51, ERCC2, MLH1) или ингибирования апоптоза (TP53, MDM2). Извращенный вариант гемопоэза (HLX1) в сочетании с высоким уровнем пролиферации и пониженной активностью MTHFR и TP53 увеличивает риск возникновения лекарственных миелолейкозов.

Большинство вторых опухолей солидного строения появляется после лучевой терапии, которая индуцирует метакронные рак молочной и щитовидной желез, саркомы, опухоли мозга, базалиомы и другие более редкие опухоли. Их возникновение ассоциируется с наличием 2 видов полиморфизма в хромосоме 6q21, причем только у пациентов, излеченных от лимфогранулематоза в детстве. Следствием этого полиморфизма, вызванного, по-видимому, облучением, считается низкий базальный уровень экспрессии гена *PRDM1* с образованием aberrантного белка PRDM1, который в норме является ингибитором β -интерферона. В норме белок PRDM1, известный также как Blimp-1, необходим для созревания стволовых клеток гемопоэза [52].

Важную роль в генезе пострадиационных опухолей молочной железы играет полиморфизм гена *ATM*, кодирующего серин/треониновую протеинкиназу, в функции которой входит индукция остановки клеточного цикла в случае разрывов ДНК, особенно двуниевых, с последующим апоптозом клетки или репарацией повреждений. Дефекты белка ATM ответственны за некорректную репарацию поврежденной ДНК, в результате которой могут возникать потенциально злокачественные генотипы [53].

Препараты, используемые для гормональной терапии, также могут вызывать возникновение опухоли. Их развитие связано с нарушениями, которые могут вносить в сигнальные системы клетки используемые препараты и/или их активные метаболиты. Большинство гормональных препаратов метаболизируется путем сульфатирования, гидроксирования и глюкуронирования до менее активных или неактивных. Это относится к эстрогенам и их производным – прогестинам, кортикостероидам, селективным супрессорам эстрогенового рецептора, ингибиторам ароматазы, антиандрогенам, суперагонистам LH-RH, супрессорам коры надпочечников и гормонам щитовидной железы.

Канцерогенность некоторых из них известна. В частности, тамоксифен, как антагонист эстрогенового рецептора, блокирует его активность путем образования комплекса и тем самым угнетает пролиферативную активность опухолевых клеток, положительных по нали-

чению рецепторов эстрогенов и/или прогестерона. При лечении рака молочной железы он снижает риск возникновения эстроген-положительной контралатеральной опухоли, но при этом риск развития гормоннезависимого варианта увеличивается более чем в 4 раза [54].

В группу 1 канцерогенов человека тамоксифен был отнесен вследствие его способности вызывать развитие рака матки. Механизм этого эффекта связывают с особенностями его действия на клетки молочной железы и эндометрия. Основанием для одной из гипотез относительно его канцерогенного действия послужил тот факт, что у крыс тамоксифен вызывает гепатоцеллюлярные опухоли печени. Предполагается, что это связано со спецификой его метаболических превращений в электрофильные алкилирующие соединения, которые образуют аддукты в ДНК. Аналогичная возможность, связанная с различиями метаболизма в клетках молочной железы и эндометрия, не исключена и для человека [55].

Также известна канцерогенность эстрогенов. Избыточное их накопление является фактором риска развития рака тела матки. Они действуют как иницирующие факторы и как промоторы. По первому механизму такие метаболиты эстрона и эстрадиола, как катехолэстрогены и 16 α -ОНЕ1, активно модифицируют основания ДНК [56]. Для остальных гормональных препаратов в литературе нет прямых указаний на возможность индукции ими вторичных опухолей, хотя косвенные предпосылки к этому имеются.

Данных о развитии опухолей после терапии, включающей глюкокортикоиды, нет. Однако они могут вызывать иммунный дисбаланс, облегчающий пролиферацию aberrантных В-клеток и, следовательно, увеличивать риск развития заболевания неходжкинскими лимфомами [57].

Тестостерон в тканях-мишенях метаболизируется в более активный дигидротестостерон, накопление которого приводит к гиперпластическим изменениям в предстательной железе, однако рак этого органа возникает у пожилых мужчин на фоне возрастной инволюции семенников и снижения содержания тестостерона в крови. В связи с этим экспериментальные модели индукции рака предстательной железы у животных путем введения высоких доз тестостерона не представляются адекватными процессу злокачественной трансформации клеток предстательной железы у человека.

Для прогестинов показано уменьшение риска возникновения рака эндометрия при их приеме [58], однако существуют сведения об увеличении риска развития рака молочной железы у собак [59]. Экстраполяция полученных данных на человека затруднена очень высокими дозами, применявшимися у животных. Также было показано увеличение частоты встречаемости рака эндометрия у макак-резусов, но эти результаты противоречат данным о снижении риска развития рака эндометрия у человека.

Аналогичные данные относительно корреляции повышенной частоты возникновения вторичных солидных опухолей, вызванных облучением, с наличием генетических полиморфизмов описаны в многочисленных публикациях, подробное рассмотрение которых не входит в задачу данного обзора, посвященного канцерогенному действию химических цитостатиков [51].

Канцерогенный риск таргетных препаратов

Сведения об отдаленных осложнениях применения монотерапии таргетными препаратами появляются главным образом при лечении аутоиммунных заболеваний. В случае онкопатологии в такой форме они используются редко. Обычно таргетные препараты входят в комплексные схемы лечения вместе с классическими цитостатиками. В связи с этим трудно отделить их отсроченные эффекты от действия других препаратов. Имеющиеся немногочисленные публикации в этом направлении касаются в основном ритуксимаба, относительно действия которого накопилось достаточно клинических данных, поскольку он был введен в практику для лечения неходжкинских лимфом еще в 1997 г. Помимо того, что ритуксимаб используется в виде монотерапии, его часто комбинируют с циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP). Известны и другие комбинации: ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, этопозид и преднизолон (R-CHVP); ритуксимаб, циклофосфамид, винкрестин и преднизолон (R-CVP); ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид и митоксантрон (R-FCM); ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон (R-MCP) [60, 61].

Действие этого моноклонального иммуноглобулина связано с избирательным ингибированием трансмембранного белка CD20, который является одним из регуляторов активации и пролиферации В-лимфоцитов. В одном из наиболее обширных исследований последнего времени, в котором для лечения В-клеточных лимфом применяли высокие дозы химиопрепаратов с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, показано, что при включении в терапевтическую комбинацию ритуксимаба общая выживаемость значительно повышается, но при этом увеличивается и частота вторичных солидных опухолей при незначительном увеличении частоты миелодисплазий и острых лейкозов [62].

Этот эффект рассматривается не только как следствие увеличения продолжительности жизни больных, но связывается и со спецификой действия ритуксимаба, который ингибирует пролиферацию как опухолевых лимфоцитов, так и прекурсоров нормальных В-клеток, угнетая таким образом этот сегмент противоопухолевой защиты. Известно также, что при его изолированном применении для лечения аутоиммунных заболеваний развивается выраженный агранулоцитоз. Сочетание этих эффектов с действием мутагенных препаратов, входивших в использовавшуюся лечебную комбина-

цию R-CHOP, могло способствовать пролиферации трансформированных предшественников соматических клеток, у которых не экспрессируется белок CD20. Наибольшее количество вторичных опухолей выявлено в группах, в которых ритуксимаб применяли в сочетании с высокими дозами цитарабина, обладающего выраженными иммунодепрессивными свойствами [63, 64].

Применение другого моноклонального антитела — ибритумомаб тиуксетана, также направленного на таргетное ингибирование CD20, способствовало повышению риска вторичного миелодиспластического синдрома и/или миелолейкоза у 5,2 % больных, излеченных от лимфогранулематоза с помощью этого препарата, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ритуксимабом. Аналогичный отсроченный канцерогенный эффект наблюдался у больных лимфогранулематозом после применения тозитумомаба, в том числе конъюгированного с радиоактивным йодом I-131 (Веххаг®). Этот препарат, разрешенный к использованию в 2003 г., был снят с производства спустя 11 лет из-за отсутствия эффективности, малого спроса и неприемлемых осложнений после его применения.

Среди механизмов таргетного воздействия на опухолевые клетки активно разрабатываются способы непосредственной активации в них рецепторов апоптоза. Одним из наиболее изучаемых лигандов этих рецепторов является цитокин семейства факторов некроза опухоли TRAIL/Apo2L, который активирует 2 рецептора смерти: TRAIL-R1/DR4 и TRAIL-R2/DR5. Предклинические и клинические испытания этого лиганда показали его приемлемую токсичность и противоопухолевый эффект у части больных [65, 66]. В то же время получены данные о том, что агонист рецептора смерти TRAIL/Apo2L вызывает в нормальных клетках мутации в результате активации эндонуклеазы CAD. При сравнении мутагенного действия лигандов TRAIL и прямого мутагена этилметансульфоната на культуру лимфобластов в локусах синтеза пуриновых нуклеотидов (HPRT) и включения дезокситимидина в ДНК (TK1) показано, что этилметансульфонат вызывает инактивирующие мутации по механизму транзиций, тогда как TRAIL индуцировал в основном полные или частичные делеции генов *HPRT* и *TK1*. Последнее сочеталось с наличием большого числа двойных разрывов, которые могут абберрантно восстанавливаться путем негомологичной рекомбинации. Эффект касался как опухолевых, так и нормальных клеток. Как и в случае действия других цитостатиков, это может послужить основанием для выживания поврежденных стволовых клеток с аномальным генотипом и последующим их превращением в опухолевые, т. е. стать причиной возникновения вторичных опухолей [67].

Сведений о возможном канцерогенном потенциале таргетных ингибиторов протеинкиназ на сегодняшний день нет, однако косвенные данные свидетельствуют, по крайней мере, о способности одного из них усиливать мутагенное действие генотоксических кан-

церогенов. Показано, что гефитиниб усиливает мутагенный эффект бенз(а)пирена при совместном действии на клетки культуры легочной ткани. Являясь селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, он ингибирует сигнальный путь ERK1/2 и, соответственно, экспрессию белка RAD51, необходимого для репарации двунитевых разрывов ДНК. Представляет интерес изучение возможности усиления мутагенного и канцерогенного действий цитостатиков на нормальные клетки при их комбинации с гефитинибом и другими ингибиторами протеинкиназ [68].

Очевидно, что по мере изучения механизмов генеза вторичных опухолей число мутаций и нарушений сигнальных путей, вызываемых препаратами этого типа, будет расти.

Распознавание канцерогенных цитостатиков в эксперименте и минимизация канцерогенного риска

В настоящее время распознавание канцерогенных свойств новых цитостатиков и оценка риска развития вторичных опухолей вышли на новый уровень из-за возможности моделирования генетических вариантов, связанных у человека с чувствительностью к канцерогенам. Это в перспективе позволяет индивидуализировать канцерогенный риск химиотерапии. Например, мыши с нокаутом транскрипционного фактора *EGR1*, регулирующего экспрессию *TP53*, *PTEN*, *CDKN1A*, *TGF- β* и, соответственно, пролиферацию и апоптоз, обладают высокой чувствительностью к генотоксическим агентам, которые вызывают у них миелолейкоз. Эта линия (*Egr1*—/—) может быть использована для изучения риска возникновения ОЛМЛ при применении новых химиопрепаратов у наиболее чувствительной части человеческой популяции, поскольку делеция длинного плеча хромосомы 5, в которой локализован *EGR*, наблюдается у 10 % больных первичным острым миелобластным лейкозом и у 40 % — вторичным [69].

Аналогичной моделью считаются мыши, трансфицированные химерным геном *RUNX1/ETO*. Этот ген, обнаруживаемый в 12–15 % случаев острого миелолейкоза у человека и являющийся продуктом транслокации *t*(8;21)(q22;q22), ингибирует созревание гранулоцитов на уровне предшественников клеток миелоидного ряда. Существенно, что без дополнительного генотоксического воздействия лейкоз у этих мышей не возникает [70].

Таким же свойством обладает линия мышей, трансфицированных химерным геном *CBF β -MYH11*, образующимся у человека при инверсии или транслокации хромосомы 16 *inv*(16)(p13;q22)/*t*(16;16)(p13;q22). В результате этой аберрации нарушается функция транскрипционного фактора *Cbfb* и также ингибируется дифференцировка клеток миелоидного ряда [71].

Количество подобных линий не исчерпывается приведенными и продолжает расти. Что касается возможности предотвращения появления лекарственных

опухолей при сохранении терапевтической активности комбинации препаратов, то здесь поучителен эксперимент 1980-х годов, в котором был разработан щадящий протокол, минимизировавший вторичный канцерогенез. Рутинно использовавшийся в то время в клинической практике протокол CMF включал циклофосфамид (С), метотрексат (М) и 5-фторурацил (F). Поскольку канцерогенные свойства циклофосфамида были уже известны, встал вопрос о риске развития вторичных опухолей у излеченных больных. Эпидемиологические данные на тот момент отсутствовали, поскольку длительность применения протокола не была достаточной. Ситуацию смоделировали в эксперименте на крысах, получивших комбинацию CMF и находившихся под наблюдением до конца жизни. По сравнению с контролем, в подопытных группах было выявлено резкое увеличение частоты опухолей мозга, мочевого пузыря, надпочечников и системы кроветворения. Это предсказало канцерогенную опасность комбинации CMF, которая проявилась десятилетия спустя в клинической практике. В последующих экспериментах на крысах с опухолями молочных желез была найдена комбинация препаратов VMF (винкристин, метотрексат, 5-фторурацил), которая при одинаковой терапевтической эффективности с CMF не вызывала возникновения вторичных опухолей [72, 73].

По данным экспериментов, также было предложено сменить протокол MOPP (мехлоретамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон), применявшийся в 1971–1984 гг., на более щадящий ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Полученные в дальнейшем эпидемиологические данные показали, что при равном лечебном эффекте протокол MOPP чаще вызывал у больных развитие ОЛМЛ, в отличие от пришедшей ему на смену в середине 1980-х годов схемы ABVD (рис. 3).

Помимо разработки комбинаций цитостатиков с низким канцерогенным потенциалом, большое значение имеют дозы препаратов, которые следует подбирать в соответствии с индивидуальными особенностями

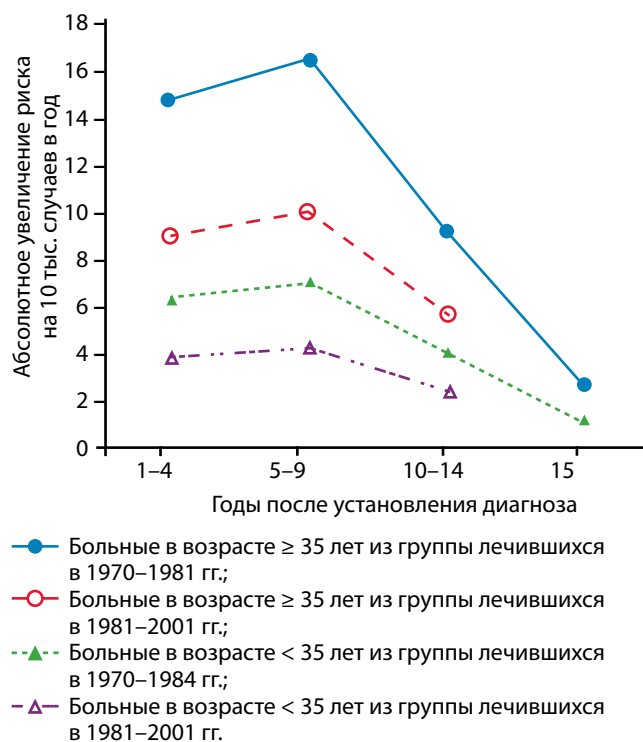


Рис. 3. Изменение риска развития острых лекарственных миелодисплазий в зависимости от совершенствования протоколов химиотерапии первичных опухолей (адаптировано из [74])

стями пациентов. Врожденный полиморфизм систем метаболизма ксенобиотиков или репарации поврежденного ДНК имеется как в нормальных, так и в возникших из их предшественников опухолевых клетках. При этом чувствительность к действию цитостатиков будет повышена у обоих типов клеток, так как маловероятно, чтобы в клетках опухоли произошла обратная мутация, нормализующая процессы метаболизма или репарации. Очевидно, что у такого рода больных сравнимое по эффективности лечебное действие могут оказывать дозы препарата меньшие, чем у пациентов без этого дефекта, и соответственно менее опасные в плане возникновения вторичных опухолей, чем стандартные высокие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Travis L.B., Demark Wahnefried W., Allan J.M. et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(5):289–301.
2. Friis S., Kesminiene A., Espina C. et al. European Code against Cancer 4th Edn.: Medical exposures, including hormone therapy, and cancer. *Cancer Epidemiology* 2015;39(Suppl 1):S107–19.
3. Pedersen-Bjergaard J., Pedersen M., Roulston D., Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86(9):3542–52.
4. Савченко В.Г. Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых, 2014. Доступно по: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. [Savchenko V.G. Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V. et al. Clinical recommendations for the diagnostics and treatment of acute myeloid leucosis at adults, 2014. Available at: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/21.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-oml.pdf>. (In Russ.)]
5. Jerez A., Sugimoto Y., Makishima H. et al. Loss of heterozygosity in 7q myeloid disorders: clinical associations and genomic pathogenesis. *Blood* 2012;119(25):6109–17.
6. Yang X.H., Wang B., Cunningham J.M. Identification of epigenetic modifications that contribute to pathogenesis in therapy-related

- AML: effective integration of genome-wide histone modification with transcriptional profiles. *BMC Medical Genomics* 2015;8(Suppl 2):1–13.
7. Salas C., Pérez-Vera P., Frías S. Genetic abnormalities in leukemia secondary to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Rev Invest Clin* 2011;63(1):53–63.
8. Walter M.J., Shen D., Ding L. et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(12):1090–8.
9. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. [Volkova M.A. Clinical oncohematology. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.)].
10. Huitema A.D., Smits K.D., Mathôt R.A. et al. The clinical pharmacology of alkylating agents in high-dose chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2000;11(7):515–33.
11. Johnson L.A., Malayappan B., Tretyakova N. et al. Formation of cyclophosphamide specific DNA adducts in hematological diseases. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):708–14.
12. Allan J.M., Wild C.P., Rollinson S. et al. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(20):11592–7.
13. Minev B. Cancer management in man: chemotherapy, biological therapy, hyperthermia and supporting measures. New York: Springer, 2011.
14. Mathijssen R.H., van Alphen R.J., Verweij J. et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2182–94.
15. Minami H., Sai K., Saeki M. et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(7):497–504.
16. Toffoli G., Cecchin E., Corona G. et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3061–8.
17. Fujita K., Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(3):209–17.
18. Zhuo X., Zheng N., Felix C.A., Blair I.A. Kinetics and regulation of cytochrome P450-mediated etoposide metabolism. *Drug Metab Dispos* 2004;32(9):993–1000.
19. Kishi S., Yang W., Boureau B. et al. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;103(1):67–72.
20. Fan Y., Schreiber E.M., Giorgianni A. et al. Myeloperoxidase-catalyzed metabolism of etoposide to its quinone and glutathione adduct forms in HL60 cells. *Chem Res Toxicol* 2006;19(7):937–43.
21. Lovett B.D., Strumberg D., Blair I.A. et al. Etoposide metabolites enhance DNA topoisomerase II cleavage near leukemia-associated MLL translocation breakpoints. *Biochemistry* 2001;40(5):1159–70.
22. Felix C.A., Walker A.H., Lange B.J. et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(22):13176–81.
23. Westlind A., Löfberg L., Tindberg N., et al. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;259(1):201–5.
24. Spurdle A.B., Goodwin B., Hodgson E. et al. The CYP3A4*1B polymorphism has no functional significance and is not associated with risk of breast or ovarian cancer. *Pharmacogenetics* 2002;12(5):355–66.
25. Collado M., Barragan E., Bolufer P. et al. Lack of association of CYP3A4-V polymorphism with the risk of treatment-related leukemia. *Leuk Res* 2005;29(5):595–7.
26. Rund D., Krichevsky S., Bar-Cohen S. et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia* 2005;19(11):1919–28.
27. Larson R.A., Wang Y., Banerjee M. et al. Prevalence of the inactivating 609C>T polymorphism in the NAD (P) H: quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood* 1999;94:803–7.
28. Mochida Y., Taguchi K., Taniguchi S. et al. The role of P-glycoprotein in intestinal tumorigenesis: disruption of mdr1a suppresses polyp formation in *Apc^{Min/+}* mice. *Carcinogenesis* 2003;24(7):1219–24.
29. Rund D., Krichevsky S., Bar-Cohen S. et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia* 2005;19(11):1919–28.
30. Hitzl M., Drescher S., van der Kuip H. et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics* 2001;11(4):293–8.
31. Sill H., Olipitz W., Zebisch A. et al. Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* 2011;162(4):792–805.
32. Burden D.A., Osheroff N. Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme. *Biochim Biophys Acta* 1998;1400(1–3):139–54.
33. Park S.Y., Lam W., Cheng Y.C. X-ray repair cross-complementing gene I protein plays an important role in camptothecin resistance. *Cancer Res* 2002;62(2):459–65.
34. Kutschera E., Sauermann-Ruge I. Late results of cataract surgery after ocular prolamination. *Klin Monbl Augenheilkd* 1975;167(4):550–4.
35. Han J.Y., Lee G.K., Yoo S.Y. et al. Association of SUMO1 and UBC9 genotypes with tumor response in non-small-cell lung cancer treated with irinotecan-based chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2010;10(2):86–93.
36. Link D.C., Schuettelpelz L.G., Shen D. et al. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML. *JAMA* 2011;305(15):1568–76.
37. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9.
38. Sharif S., Ferner R., Birch J.M. et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2570–5.
39. Goldstein A.M., Yuen J., Tucker M.A. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 1997;8(6):865–71.
40. Breslow N.E., Lange J.M., Friedman D.L. et al. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer* 2010;127(3):657–66.
41. Rai R., Peng G., Li K., Lin S.Y. DNA damage response: the players, the network and the role in tumor suppression. *Cancer Genomics Proteomics* 2007;4(2):99–106.
42. Berwick M., Begg C.B., Armstrong B.K. et al. Interaction of CDKN2A and sun exposure in the etiology of melanoma in the general population. *J Invest Dermatol* 2011;131(12):2500–3.
43. Seedhouse C., Faulkner R., Ashraf N. et al. Polymorphisms in genes involved in homologous recombination repair interact to increase the risk of developing acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2004;10(8):2675–80.
44. Jawad M., Seedhouse C.H., Russell N., Plumb M. Polymorphisms in human homeobox HLX1 and DNA repair RAD51 genes increase the risk of therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;108(12):3916–8.
45. Best T., Li D., Skol A.D. et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Nat Med* 2011;17(8):941–3.
46. Allan J.M., Smith A.G., Wheatley K. et al. Genetic variation in XPD predicts treatment outcome and risk of acute myeloid leukemia following chemotherapy. *Blood* 2004;104(13):3872–7.
47. Ellis N.A., Huo D., Yildiz O. et al. MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro interact to alter therapy-related acute myeloid leukemia susceptibility. *Blood* 2008;112(3):741–9.
48. Worrillow L.J., Smith A.G., Scott K. et al. Polymorphic MLH1 and risk of cancer after

- methylating chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *J Med Genet* 2008;45(3):142–6.
49. Seedhouse C., Bainton R., Lewis M. et al. The genotype distribution of the XRCC1 gene indicates a role for base excision repair in the development of therapy-related acute myeloblastic leukemia. *Blood* 2002;100(10):3761–6.
50. Guillem V.M., Collado M., Terol M.J. et al. Role of MTHFR (677, 1298) haplotype in the risk of developing secondary leukemia after treatment of breast cancer and hematological malignancies. *Leukemia* 2007;21(7):1413–22.
51. Bhatia S. Genetic variation as a modifier of association between therapeutic exposure and subsequent malignant neoplasms in cancer survivor. *Cancer* 2015;121(5):648–63.
52. Best T., Li D., Skol A.D. et al. Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Nature Medicine* 2011;17(8):941–3.
53. Bernstein J.L., Haile R.W., Stovall M. et al. Radiation exposure, the ATM gene, and contralateral breast cancer in the women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):475–83.
54. Li C.I., Daling J.R., Porter P.L. et al. Adjuvant hormonal therapy for breast cancer and risk of hormone receptor-specific subtypes of contralateral breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(17):6865–70.
55. ARC Monographs series on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some pharmaceutical drugs. Lyon, 1996;66:253–388.
56. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000.
- [Bersteyn L.M. Hormonal cancerogenesis. Saint Petersburg, 2000. (In Russ.)].
57. Krishnan B., Morgan G.J. Non-Hodgkin lymphoma secondary to cancer chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):377–80.
58. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Depot-medroxy-progesterone acetate(DMPA) and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1991;49(2):186–90.
59. Concannon P.W., Spraker T.R., Casey H.W., Hansel W. Gross and histopathologic effects of medroxy-progesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertil Steril* 1981;36(3):373–87.
60. Kasi P.M., Tawbi H.A., Oddis C.V., Kulkarni H.S. Clinical review: serious adverse events associated with the use of rituximab – a critical care perspective. *Critical Care* 2012;16(4):231.
61. Yang B., Lu X.C., Yu R.L. et al. Diagnosis and treatment of rituximab-induced acute tumor lysis syndrome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Med Sci* 2012;343(4):337–41.
62. Tarella C., Passera R., Magni M. et al. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29(7):814–24.
63. Li Q., Teitz-Tennenbaum S., Donald E.J. et al. *In vivo* sensitized and *in vitro* activated B cells mediate tumor regression in cancer adoptive immunotherapy. *J Immunol* 2009;183(5):3195–203.
64. Baldo B.A. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: focus on hypersensitivity responses. *OncoImmunology* 2013;2(10):e26333.
65. Abdulghani J., El-Deiry W.S. TRAIL receptor signaling and therapeutics. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14(10):1091–108.
66. Soria J.C., Smit E., Khayat D. Phase Ib study of dulanermin (recombinant humanApo2L/TRAIL) in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1527–33.
67. Miles M.A., Shekhar T.M., Hall N.E., Hawkins C.J. TRAIL causes deletions at the HPRT and TK1 loci of clonogenically competent cells. *Mutat Res* 2016;787:15–31.
68. Ko J.C., Hong J.H., Wang L.H. et al. The role of repair protein Rad51 in synergistic cytotoxicity and mutagenicity induced by epidermal growth factor receptor inhibitor (Gefitinib, IressaR) and benzo[a]pyrene in human lung cancer. *Exp Cell Res* 2008;314(8):1881–91.
69. Baron V., Adamson E.D., Calogero A. et al. The transcription factor Egr1 is a direct regulator of multiple tumor suppressors including TGFbeta1, PTEN, p53, and fibronectin. *Cancer Gene Ther* 2006;13(2):115–24.
70. Westendorf J.J., Yamamoto C.M., Lenny N. et al. The t(8;21) fusion product, AML-1-ETO, associates with C/EBP-alpha, inhibits C/EBP-alpha-dependent transcription, and blocks granulocytic differentiation. *Mol Cell Biol* 1998;18(1):322–33.
71. Castilla L.H., Garrett L., Adya N. et al. The fusion gene Cbfb-MYH11 blocks myeloid differentiation and predisposes mice to acute myelomonocytic leukaemia. *Nat Genet* 1999;23(2):144–6.
72. Berger M., Habs M., Schmähl D. Noncarcinogenic chemotherapy with combination of vincristine, metotrexate and 5-fluorouracil(VMF) in rats. *Int J Cancer* 1983;32(2):231–6.
73. Some antineoplastic and immunosuppressive agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1981;26:1–411.
74. Schonfeld S.J., Gilbert E.S., Dore G.M. et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3):215–8.