

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.І. Пилипенко,
Л.Я. Васильєв,
Я.Е. Вікман,
Є.Б. Радзішевська

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

Другі злоякісні пухлини Частина I. Епідеміологія

Second malignant tumors Part 1. Epidemiology

Проблема других і подальших злоякісних пухлин в одній і тій же самій особі (полінеоплазій) привертала увагу лікарів ще з часів Авіценни. Проте в останні десятиліття вона стає нагальною. Середній вік населення збільшується і разом з віком зростає частота онкологічних захворювань. Поліпшення раннього виявлення перших пухлин і істотний прогрес в їх лікуванні забезпечують тривале виживання хворих. У США з 1971 року щорічне зростання виживаності онкологічних хворих становило 2% [1]. У 2001 році там було приблизно 10 мільйонів вилікованих хворих на рак, тобто 3,5% населення, а 5-річна відносна виживаність усіх таких хворих 2006 року склала 66% [2]. Істотні вдосконалення скринінгу та лікування раку грудної залози (РГЗ) зумовили виживання протягом 45 років приблизно 90% жінок [3, 4].

Разом з тим, ці дійсно блискучі досягнення системи допомоги онкологічним хворим дещо затмарюються одночасним зростанням у вилікованих хворих ризику другої первинної пухлини (ДПП) [1–50]. Як зауважують Meadows et al. [7] і Robison та Mertens [8], значуще збільшений ризик ДПП є, можливо, найбільшим викликом тривалому виживанню. За даними Dores et al. [9], другі солідні пухлини — головна причина смертності серед кількох популяцій хворих, що вижили.

Як відмічається в мініогляді Travis [1], другі і подальші раки наразі в США становлять до 16% випадків захворювань на злоякісні утвори за даними SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program cancer registries).

Хворі, що вижили після лікування онкозахворювань, перебувають у зоні ризику різноманітних несприятливих пізніх ефектів, зокрема таких, як другий первинний рак (ДПР) та наслідки лікування [6]. У хворих із тривалою виживаністю

ДПР — пізній наслідок специфічної терапії раку, а також генетичної схильності, ген-генної взаємодії, дії чинників стилю життя, екологічного впливу, спадкових і комбінованих випадків [7, 38, 55–60].

Вивчення других раків (ДР) потребує дослідження великої кількості хворих, що вижили після пухлин з широким спектром лікування [32]. Групи ДР забезпечують унікальний ключ до розуміння етіології раку і його механізмів. Якщо ризик зростає через значний час, причиною, найвірогідніше, є лікування першого раку. В іншому разі, за виникнення ДР під час лікування першого мають значення, ймовірно, загальні фактори [51–53].

Чим є ризики пізніх ефектів? Як коректно повинен лікар оцінювати ризик несприятливого тривалого ефекту? Ризик зазвичай описують як відносний, використовуючи стандартизовані відношення: *абсолютний надлишковий ризик* ((Absolute excess risk, AER = кількість зареєстрованих раків — кількість очікуваних раків)/людина-років $\times 10^4$) [54] або інший показник — *стандартизоване відношення випадків* (SIR), який обчислюється як відношення спостереженої кількості випадків (другого раку) до очікуваної [62].

Відмінності в тривалості терміну нагляду ускладнюють проблему дослідження пізніх ефектів, тому що «погані новини надходять швидко». Пацієнти, що не мають проблем, набагато менше, ймовірно, схильні повертатися до своїх лікарів для рутинного обстеження, тоді як досвідчені хворі, що виявили нові ознаки чи симптоми, вірогідно, більш схильні звернутися по консультативну пораду [54].

У світовій (англомовній) літературі на позначення об'єкта дослідження розглядуваної теми вживається досить одноманітна і логічна термі-

нологія: **second cancer (second primary cancer)** — *другий рак (другий первинний рак)*, **second tumour (second primary tumour)** — *друга пухлина (друга первинна пухлина)*, **second neoplasm (second primary neoplasm)** — *другий новоутвір (другий первинний новоутвір)*, **second malignant neoplasm** — *другий злоякісний новоутвір*, **second malignancy (second primary malignancy)** — *друге онкозахворювання (друге первинне онкозахворювання)*.

Англійське **second** означає *другий*, тобто той, що йде за *першим* (first) і рівнозначний першому. Перекладати **second** як *вторинний* буде помилкою, бо *вторинний* — це *похідний*, не ідіопатичний, а зумовлений, спровокований якимось зовнішнім чинником. Цьому слову в англійській мові відповідає **secondary**. Проте, тільки у випадках, коли маємо всі підстави з надто високою ймовірністю другий рак (пухлину, новоутвір, злоякісне захворювання) пов'язати з певним зовнішнім фактором, наприклад, з радіотерапією чи лікуванням цитостатиками, логічно вжити термін *вторинний* (**secondary leukemia, secondary malignancy, secondary neoplasm**). Отже, термін *друга пухлина* можна сприймати як такий, що розглядає явище — виникнення пухлини після вилікування хворого від першої — без акценту на її походженні. У випадку, коли необхідно підкреслити, що йдеться про неметастатичну чи рецидивну пухлину, термін *друга пухлина* доповнюється визначенням *первинна* (**primary**), тобто *друга первинна пухлина*.

Цілком зрозуміло, що рак (пухлина, новоутвір, злоякісне захворювання), який передує *другому*, має називатися *першим* (**first tumour, first cancer**). Що ж до доповнення терміна *перша пухлина* ознакою *первинна*, тобто *перша первинна пухлина* (**first primary carcinoma**), то з цього приводу можна дискутувати, але, на наш погляд, це не принципове питання.

Важлива мета цього аналізу літературних джерел — поліпшення розуміння:

- а) епідеміології других раків (ДР);
- б) залежності ДР від лікування і загальних етіологічних чинників;
- в) стратегій їх раннього виявлення і
- г) стратегії запобігання.

Другі злоякісні новоутвори після дитячих раків

Виживання після лікування дитячого раку за останні три десятиріччя значно поліпшилось, і найостанніші дані вказують, що близько 75% дітей з діагностованим раком виживають як мінімум 5 років [61]. Довгочасно живі після дитячих і юнацьких раків підвладні істотній додатковій смертності, рецидивам первинної хвороби і другим злоякісним новоутворам (ДЗН), які стають найчастішими причинами смерті [63, 30]. Проте аналіз когорт хворих, що вижили після лікування дитячого раку (Childhood Cancer Survivor Study and Nordic) [64, 65], показує, що ризик смерті від ДЗН зменшується зі збільшенням терміну спостереження.

У дослідженні [66] з'ясувалася роль перших злоякісних новоутворів (ПЗН) у появі будь-якого ДЗН. Дослідження проводили в Європейській когорті, що налічувала 4581 пацієнта. Усіх цих хворих лікували від солідного раку в дитинстві. Для 147 хворих на другу пухлину підбрано 417 контрольних випадків за статтю, віком під час ПЗН, ХТ, РТ, осередковою дозою опромінення ділянки ДЗН і локалізацією. Істотний ризик розвитку ДЗН встановлено після лімфоми Годжкіна (ЛГ), ретинобластоми, злоякісних пухлин кісток, сарком м'яких тканин (СМТ) і ембріональних пухлин. Було також виявлено після ретинобластоми, пухлин кісток і СМТ підвищений ризик розвитку саркоми як ДЗН. Серйозний ризик виникнення СМТ як ДЗН, особливо після спадкової ретинобластоми, відмічено також і в інших дослідженнях [67–70].

У базі даних канцер-реєстру Великобританії [71] проаналізовано всі випадки злоякісних новоутворів у дітей віком до 15 років з мінімальною виживаністю після закінчення лікування у 3 роки. Нагляд за пацієнтами тривав 10 років. За цей проміжок часу зафіксовано 39 випадків розвитку СМТ із 16541 випадків (SIR = 16,1) з першою: пухлиною Вільмса, головного мозку, спадковою ретинобластою, ЛГ, нейробластомами, гострим лімфобластним лейкозом, остеосаркомама, СМТ, карциномами нирки. При всіх других пухлинах СМТ виникали в 5,8% випадків і були другими за частотою після остеосарком. Найбільшим був ризик СМТ після пухлини Вільмса і ретинобластоми.

Починаючи з перших публікацій [7, 68, 72] щодо ризику ДР після лікування дитячого раку, вийшло багато статей, присвячених ризику раку грудної залози (РГЗ) після всіх типів дитячого раку [31, 58, 73, 74]. Проте найчастіше розглядався ризик РГЗ після ЛГ [39, 41, 42, 44, 75–77].

Другі злоякісні новоутвори після лімфом

Хворі на ЛГ — «найактивніший постачальник» матеріалу для вивчення ризику ДР, позаяк виживаність ЛГ становить близько 90 % [54]. Абсолютний надлишковий ризик (АЕР) розвитку другого раку у дівчинок становить 107, а у хлопчиків тільки 30. До того ж у дівчинок майже весь ризик припадає на РГЗ. Аналогічно, у дослідженні статевих відмінностей в рівнях ризику ДР після лікування ЛГ у дитинстві чоловіки мали захворюваність на них у 18 разів більшу, ніж очікується в загальній популяції, тоді як жінки — більшу в 57 разів [29]. Підвищений ризик РГЗ після ЛГ був ідентифікований як серйозний наслідок для жінок, що вижили [39, 75, 76, 82, 84]. Його зростання віднайдено і в багатьох ретроспективних дослідженнях [21, 39, 42, 43, 75, 78–83].

У двох працях [43, 85] встановлено, що ризик РГЗ протягом перших 5–10 років після лікування ЛГ значно зростає і продовжує збільшуватися до 15 років і більше [43, 75, 82, 83, 85]. За даними досліджень [21–24, 77, 88, 89], ті, хто вижили при ЛГ, зазнають ризику других солідних злоякісних утворів, починаючи з 10–15 років після встановлення діагнозу, і особливо високі ризики характерні для раку шлунка [23, 24, 77, 86, 87].

Оцінено тривалий анатомоспецифічний ризик ДР після *негоджкінської лімфоми* (НГЛ) [90]. Була обстежена когорта в 2456 пацієнтів з НГЛ, лікованих уперше в 1973–2000 рр. і молодших за 60 років, а кількість випадків ДР серед них зіставлено з очікуваною в загальній популяції для Англії і Велса. Виявлено 123 випадки ДР. Відносний ризик (RR) для всіх разом новоутворів був істотно збільшений (RR 1,3), а для лейкемії і раку легені становив 8,8 і 1,6, відповідно. Про підвищений ризик ДР, наступного за НГЛ, повідомлялося також в багатьох інших дослідженнях [25, 26, 91–98], але не всіх [99, 100]. Більшість дослідників виявили збільшений ризик лейкемії, особливо гострої нелімфоцитарної [26, 92, 94–98]. Були також поодинокі неупорядковані повідом-

лення про підвищений ризик виникнення других солідних пухлин [26, 91–93, 100–103] і ЛГ [26, 104].

У міжнародному дослідженні [24] продемонстровано постійний значно збільшений ризик усіх злоякісних пухлин у пацієнтів з НГЛ, що були живі через 15 років.

Другі злоякісні новоутвори після раку груді

Докладний аналіз канцер-регістрів, проведений Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER), виявив, що для хворих на РГЗ, які вижили, ризик нового раку на 18 % вищий, ніж для населення в цілому [2]. Про додатковий — від 20 до 30 % — ризик *не грудного ДР* у жінок з РГЗ повідомлялося в Європі [27, 28, 105–107] і США [29, 108, 109].

Систематизовано дані SEER стосовно радіоіндукованих солідних пухлин у хворих на РГЗ [110]. Серед 328691 клінічного випадку першого РГЗ, внесених до SEER з 1973 по 2000 р., відібрано 182057 випадків, коли пацієнти прожили 5 чи більше років. *Друга солідна пухлина* розвинулася у 15498 хворих (8,5 %), зокрема в 6491 випадку — рак контралатеральної груді. Другі солідні пухлини частіше виникають у молодих жінок, ніж у осіб у менопаузі. За даними клінічного дослідження [111], ризик другого первинного (контралатерального) раку груді становить 6 на 1000 жінок-років. Жінки з першим РГЗ мають підвищений ризик розвитку наступного РГЗ. Дослідження репродуктивних факторів і раку протилежної груді (РПГ) дають суперечливі результати. Виконані дослідження [112] в межах популяційних канцер-регістрів США і Данії з перевіркою зв'язку між репродуктивною історією і ризиком РПГ. У дослідження включали жінок з асинхронним РПГ, які хворіли на перший первинний інвазивний рак у віці до 55 років. Дві контрольні групи жінок з діагнозом одного первинного РГЗ підбиралися індивідуально до пари кожного випадку за віком, часом встановлення діагнозу, расою і регістром. Загалом 694 триплети і 11 пар включено в дослідження. Встановлено, що збільшення кількості доношених вагітностей інтенсивно корелює з ризиком РПГ. Виявлено також підвищення ризику РПГ у жінок з початком місячних до 13 років (RR 1,26).

Частота виникнення других РГЗ істотна; наприклад, середня частість виникнення другого раку на боці першого, за даними чотирьох три-

валих досліджень [113–116], становить 13% через 15 років і зростає зі збільшенням терміну спостереження [116–117].

Особам з РГЗ властивий більший ризик розвитку другого первинного раку, ніж загальній популяції жінок щодо виникнення первинного РГЗ [118]. Здається, що ця різниця ризиків вища для жінок віком до 45 років під час їх початкового діагнозу РГЗ, ніж для жінок більшого віку [118–122].

Релевантність етнічної несхожості других первинних РГЗ була більш-менш добре описана, особливо для азійських держав, тому було запущено широкомасштабне епідеміологічне дослідження на Тайвані, регіоні, що характеризується раннім віком появи РГЗ [123, 124]. Його метою було [125] визначити поширеність і характер ДР у хворих на РГЗ відповідно до віку появи і часового інтервалу з моменту діагнозу і вивчити вплив ДР на виживаність пацієток з РГЗ. Користуючись популяційною базою даних Тайванського національного канцер-реєстру за період 1979–2003 років, визначили стандартизовані показники ризику ДР, локалізованого не в груді, серед 53783 жінок з першим діагнозом РГЗ. Віковий ризик показав найбільше зростання у жінок 40 років, у яких виникло 1085 (2,02%) ДР не в груді. У порівнянні з жінками вікової групи ≥ 50 років (SIR 0,96) було істотно більше пухлин кісток, тіла матки, яєчників, щитоподібної залози, стравоходу, нирки і легені, немеланомного раку шкіри і лейкомії чи лімфоми у жінок, яким діагноз першої пухлини встановлено у віці < 50 років (SIR 1,43). Виживаність різнилася між хворими з ДР і без нього ($P < 0,001$). Після діагнозу ДР медіана виживання становила лише 2,87 року. Підтверджено, що ДР дійсно погіршують виживаність пацієнтів.

Визначали частоту і фактори ризику для негрудних других онкозахворювань (ДОЗ) у жінок після лікування первинного РГЗ [126]. Між січнем 1985-го і груднем 1995 року загалом 1084 пацієтки з РГЗ досліджено на ДОЗ. Медіана послідовного нагляду була 12 років. Загалом у 29 пацієток виявлено 33 випадки ДОЗ. Загальна частота їх становила 3%, а середній час появи — 7 років. Випадки ДОЗ — гінекологічні (22 пацієтки), шлунково-кишкові (4), голови і шийі (3), гематологічні (2), легені (1) і щитоподібної залози

(1 пацієтка). Ступінь ДОЗ за 12 років склав 2,4% для мастектомії і РТ. Статистично вищий ризик раків ендометрія і яєчників відмічено при гормональній терапії (5,2%).

Досліджено рівні ДР, генетично не залежних від першої пухлини, які набагато вищі, ніж ті, що можна було б пояснити природним фоновим рівнем РГЗ у загальній популяції для обох грудних залоз [117, 127].

Оцінено ризик ангіосаркоми серед усіх випадків РГЗ, діагностованих у Фінляндії протягом 1953–2003 рр. [5]. Надлишковий розвиток (SIR) ангіосарком становив 6,0.

Ризик раку товстої кишки після РГЗ є об'єктом обговорення [128], а для раку ендометрія після РГЗ у жінок у постменопаузальній фазі він збільшується з 2 до 4 разів при прийомі тамоксифену.

Другі злякисні новоутвори після гінекологічних раків

Проаналізовано дані SEER Національного інституту раку США за 1973–2003 рр. [62]. Відібрано хворих на аденокарциному чи карциному тіла матки віком 15–79 років. У 12,2% тих, що вижили щонайменше 1 рік, виявлено ДР. Ризик розвитку ДР у лікованих тільки хірургічно був нижчий за очікуваний для загальної популяції.

При променевої терапії раку шийки матки (РШМ) виникає великий ризик розвитку раку тіла матки та прямої кишки через 13–18 років після лікування [128].

Хоча плоскоклітинний рак (ПКР) і аденокарцинома (АК) шийки матки зумовлені людським папіломавірусом, вони різняться таким кофактором, як паління сигарет [129]. Досліджено, чи ця кофакторна розбіжність транслюється в розбіжності ризику ДР. Оцінено ризик ДР серед 85109 хворих на ПКР шийки матки і 10280 — на АК, що вижили, внесених у популяційні канцер-реєстри Данії, Фінляндії, Норвегії, Швеції і США. Ризики, порівнянні із загальнопопуляційними, оцінювали з використанням показника SIR. Загальний ризик ДР був істотно підвищеним серед тих, хто вижили як після ПКР (SIR 1,31), так і після АК (SIR 1,29). Хоча істотно підвищений порівняно із загальною популяцією він був у обох групах тих, що вижили, а для курців сигарет — особливо підвищеним так само в обох групах. Ця відмінність стосувалася тільки раку легені; SIR для ДР товстої кишки, СМТ, меланоми і НГЛ були

істотно вищими тільки серед пацієнок, що вижили після АК шийки матки. Профілі других раків серед цих двох груп перших раків були дзеркально подібні. Тому паління не є кофактором аденокарциноми шийки матки, а тільки підвищеного ризику раку легені.

Дослідження [130] показало, що жінки з попереднім діагнозом злоякісної пухлини шийки матки, ендометрія чи яєчника, особливо в ранньому віці, зазнають підвищеного ризику колоректального раку. Повний ризик колоректального раку був збільшений серед жінок з попереднім раком яєчників у 1,36 разу і особливо в осіб до 50 років — у 3,67 разу. Ризик колоректального раку після раку ендометрія був також істотно збільшений (у 3,39 разу), якщо перший рак діагностували у віці до 50 років.

Аналогічне дослідження [131] проведено на основі аналізу 9426 других первинних раків у 117 830 осіб з діагнозом раку *in situ* і 17 556 з інвазивним РШМ за період 1958–1996 рр. (Swedish Family-Cancer Database). Стандартизовані відношення (SIR) були підвищеними як при раці *in situ*, так і при інвазивному РШМ для ДР верхнього аеродигестивного тракту, ануса, підшлункової залози, легенів, жіночих геніталій і сечового міхура. Анус і жіночі геніталії, відомі як мішені для людського папіломавірусу, показували збільшення SIRs від 3 до 10 разів.

У деяких анатомічних ділянках виникають помітно частіше другі злоякісні утвори після діагнозу цервікального інтраепітеліального раку III ступеня злоякісності або РШМ: відхідник — у 5,9 і 6,3 відносно контрольної групи, відповідно, легені — у 1,8 і 2,5, вульва — у 4,4 і 1,9, піхва — 18,5 і 8,0, нирки — у 1,6 і 1,9 разу [132, 133]. Крім того, випадки раків прямої кишки, сечового міхура і сполучної тканини траплялися вірогідно частіше після інвазивного раку шийки матки.

Другі злоякісні новоутвори після інших раків

Немеланомний рак шкіри (НМРШ) був предметом підвищеного інтересу через його потенційне використання як індикатора ризику розвитку ДР без впливу ефектів системної терапії [134–136]. Досліджувався ризик ДР у людей з анамнезом базальноклітинної (БКК) чи плоскоклітинної карциноми (ПКК) і ризик смерті людей з НМРШ в анамнезі. У чоловіків ризик другої пух-

лини становив відносно контрольної групи 1,06, а у жінок — 1,07 при БКК в анамнезі, у чоловіків з ПКК в анамнезі ризик другої пухлини був 1,15; смертність у хворих з метакронними раками — вірогідно вищою. Хоча ризик ДР високий, науковці не рекомендують поглиблено обстежувати хворих унаслідок економічної недоцільності.

У двох європейських [137, 138] і одному американському дослідженнях [139] порівняли появу онкологічних захворювань у групах осіб з НМРШ та без нього в анамнезі. Всі три дослідження виявили значно більший ризик смерті від негоджкінської лімфоми (НГЛ) серед хворих з НМРШ в анамнезі. Два з цих досліджень, де було оцінено множинні причини смерті, повідомили про більший ризик смерті від меланоми шкіри, ЛГ, лейкемії, раку товстої кишки, слинних залоз, зіва, легені, грудної залози, яєчка і сечового міхура [137, 139].

У мета-аналізі, виконаному у 2000 р. Marcil та Stern [140], встановлено, що середня пропорція пацієнтів, у яких розвивається подальша базальноклітинна чи плоскоклітинна карцинома в межах 3 років, складає 44 і 18 %, відповідно. Цей ризик подальшого НМРШ певно корелював з кількістю попередньо діагностованого НМРШ.

У кількох працях, в основному європейських, досліджено ризик розвитку будь-якого раку, наступного за діагнозом НМРШ. Хворі з НМРШ в анамнезі мають більший ризик виявлення меланоми шкіри, негоджкінської лімфоми, лейкемії, раку легені, слинних залоз, рота і глотки, губи і грудної залози [141–143]. У чоловіків ризик виникнення другої первинної пухлини був більший, ніж у жінок.

Хворі, що отримали хірургічне лікування з приводу *недрібноклітинного раку легені* (НДКРЛ) ранньої стадії, мають високий ризик розвитку ДР, який є однією з головних причин низького рівня виживаності [144].

Метою дослідження [145] було з'ясування ризику ДР після першого первинного раку *стравоходу*, а також ризику раку такої локалізації як ДР після раків інших зон. Дослідження було багаточетровим на основі 13 популяційних канцер-регістрів Європи, Австралії, Канади і Сінгапуру. Протягом дослідження зареєстровано 959 випадків ДР після першого раку стравоходу (SIR 1,15). При цьому ДР шлунка був асоційований з першою

первинною аденокарциномою стравоходу (SIR 2,13), а ДР ротоглотки (SIR 6,68), гортані (SIR 3,24), легені (SIR 1,55), нирки (SIR 1,88) і щитоподібної залози (SIR 2,92) були асоційовані з плоскоклітинною карциномою. Випадок раку стравоходу як ДР спостерігався після першого первинного раку аеродигестивного тракту, жіночої груді, шийки матки, яєчка, сечового міхура, Годжкінської і негоджкінської лімфом.

Повідомлення в літературі відносно частоти розвитку ДР у хворих на рак стравоходу були поодинокими, ймовірно, через низьку виживаність. Roon et al. [146] між 1982 і 1996 роками в Гонконзі проаналізували серію з 1055 хворих на рак цієї локалізації, з яких 47 мали попередні пухлини, 43 — синхронні, діагностовано і 10 метакронних раків. Віншій публікації серед 291 хворого на рак стравоходу в Японії між 1974 і 1997 рр. в 47% випадків виявлено синхронні і в 4% — метакронні пухлини [147].

Vogel V. G. у праці [128] твердить, що випадки другого первинного колоректального раку у пацієнтів з анамнезом раку товстої кишки невідомі.

Аналіз поширеності ДР у пацієнтів з ректальним раком виконано фінською групою дослідників [148]. Загалом розвинулось 122 ДР у 115 пацієнтів (7%) із 1599 лікованих від першого раку. Більше ДР виникло в пацієнтів, лікованих радіотерапією (відносний ризик 1,85). Автори на основі отриманих даних дійшли обґрунтованого висновку, що підвищений ризик ДР виявляється у пацієнтів, лікованих РТ на додаток до хірургії ректального раку, проте позитивний ефект опромінення здається домінуючим, як показує редукція сумарних ризиків локальних рецидивів і ДР.

Рак передміхурової залози. Після радикальної простатектомії рецидив раку настає протягом 2 перших років приблизно у 45% чоловіків, у 77 — протягом перших 5 років і у 96% — 9 років [133].

На великій когорті пацієнтів з раком простати популяційного реєстру Франції перевірено захворюваність на ДР у сечовому міхурі (PCM), прямій кишці (РПК) і легені (РЛ) [149]. Загалом 8455 пацієнтів після радикальних простатектомій і 9390 після РТ у 1983–2003 рр. були оцінені за допомогою регресивного аналізу Каплан-Мейєра і Кокса. Встановлено, що протягом 60 місяців і пізніше рівень відносної захворюва-

ності становив щодо контрольної групи для РСМ 1,4, РПК — 2,1 і РЛ — 2,0.

З усіх останніх ключових публікацій, що зверталися до ДР після локалізованого раку простати, 6 показали невелике, але значуще збільшення ризику [150–155]. Найнадійніші дані отримано в Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) на основі випадкових спостережень ДР — сечового міхура, прямої кишки, легені тощо.

Хворі на рак яєчка зазнають ризику виникнення ДР, починаючи з 10–15 років після встановлення діагнозу [19, 20, 156–158]. Дигестивний рак, особливо рак шлунка, становить більшу частину ДР серед тих, хто вижили з раком яєчка. Виживаність після другого раку шлунка низька [21, 159].

Гліоми зорового тракту (ГЗТ) — в основному дитяча пухлина і приблизно в 50% випадків виникає в пацієнтів з нейрофіброматозом 1 (НФ1) [160]. Обстежено 80 хворих з ГЗТ НФ1 щодо можливості оцінити тривалий ризик розвитку ДР нервової системи з РТ і без неї. У 58 з них були ДР, у 9 (50%) із 18 пацієнтів, що отримали РТ з приводу ГЗТ, виникло 12 ДР протягом 308 людинороків послідовного нагляду після РТ. У 8 (20%) з 40 пацієнтів, не лікованих РТ, розвинулось 9 пухлин протягом 721 людинороку після діагностики ГЗТ. Відносний ризик другої пухлини нервової системи був 3,04. Ускладнення НФ1 у вигляді ГЗТ наразі стає очевидним у пацієнтів із тривалими термінами виживання [161–163]. Повідомлено також про підвищений ризик гліом не-ЗТ і злоякісних пухлин оболонки периферичних нервів після РТ [164].

Література

1. Travis L.B. // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2020–2026.
2. Ries L.A.G., Harkins D., Krapcho M. et al., editors. *SEER cancer statistics review, 1975–2003. Based on November 2005 SEER data submission. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2006.*
3. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 1784–1792.
4. Ries L.A.G., Melbert D., Krapcho A.P., Stinchcomb D.G. et al. (2008) *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005. National Cancer Institute; Bethesda, MD* http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
5. Virtanen A., Pukkala E.A., Auvinen A. // *Brit. J. of Cancer.* – 2007. – Vol. 97. – P. 115–117.
6. Hawkins M.M., Stevens M.C.G. // *Br. Med. Bull.* – 1996. – Vol. 52. – P. 898–923.
7. Meadows A.T., Baum E., Fossati-Bellani F., Green D. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 532–538.
8. Robison L.L., Mertens A. // *Hematol. Oncol. Clin. North.*

- Am. – 1993. – Vol. 7. – P. 401–415.
9. *Dores G.M., Schonfeld S., Chen J. et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – S. 562.*
 10. *Бехтерева С.А., Важенін А.В. // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 103–108.*
 11. *Островская А.В., Тюкалова Н.Р., Новичкова Г.А., Литвинов Д.В. и др. // Соврем. онкол. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 25–30.*
 12. *Бохман Я.В. Руководство по онкологии. – Л., 1989. – 464 с.*
 13. *Покровская Н.Н., Васыгова Н.Ф., Пендхаркар Д.Я. и др. // Вопр. онкол. – 1983. – Т. 29, № 9. – С. 26–33.*
 14. *Шишкин И.П. // Мед. радиол. – 1984. – Т. 29, № 8. – С. 24–28.*
 15. *Чиссов В.И. и др. Первично-множественные злокачественные опухоли. – М., 2000. – С. 18–20.*
 16. *Акуленко Л.В., Глазкова Т.Г., Кошечев В.А., Чудина А.П. // Вопр. онкол. – 1986. – Т. 36, № 8. – С. 61–65.*
 17. *Важенін А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. – Челябинск, 2000. – 313 с.*
 18. *Соркін В. М. Діагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно-множинних злоякісних поліорганичних неоплазіях у хворих на рак молочної залози: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук / АМН України, Інститут онкології. – Харків, 2004.*
 19. *Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 1429–1439.*
 20. *Robinson D., Moller H., Horwich A. // Br. J. Cancer. – 2007. – Vol. 96. – P. 529–533.*
 21. *Ng A.K., Bernardo M.V., Weller E. et al. // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 1989–1996.*
 22. *Dores G.M., Metayer C., Curtis R.E. et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3484–3494.*
 23. *Abrahamsen A.F., Andersen A., Nome O. et al. // Ann. Oncol. – 2002. – Vol. 13. – P. 1786–1791.*
 24. *Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., van't Veer M.B. et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 487–497.*
 25. *Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – P. 1932–1937.*
 26. *Dong C., Hemminki K. // Br. J. Cancer. – 2001. – Vol. 85. – P. 997–1005.*
 27. *Pui C.H., Cheng C., Leung W. et al. // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 640–649.*
 28. *Soerjomataram I., Louwman W.J., de Vries E. et al. // Breast. Cancer Res. Treat. – 2005. – Vol. 93. – P. 91–95.*
 29. *Yu G.P., Schantz S.P., Neugut A.I., Zhang Z.F. // Cancer Causes Control. – 2006. – Vol. 17. – P. 411–420.*
 30. *Lawless S.C., Verma P., Green D.M. et al. // Pediatr. Blood. Cancer. – 2007. – Vol. 48. – P. 333–338.*
 31. *Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 618–629.*
 32. *Kony S.J., de Vathaire F., Chompret A. et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 91–95.*
 33. *Strong L.C. // Cancer. – 1993. – Vol. 71. – P. 3435–3440.*
 34. *Kennedy L.B., Yasui Y., Inskip P.D. et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 590–597.*
 35. *Hawkins M.M., Wilson L.M., Burton H.S. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. – Vol. 88. – P. 270–278.*
 36. *Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2272–2279.*
 37. *Little M.P., de Vathaire F., Shamsaldin A. et al. // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 269–275.*
 38. *Cohen R.J., Curtis R.E., Inskip P.D. et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 103. – P. 2391–2396.*
 39. *Bhatia S., Robison L.L., Oberlin O. et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 745–751.*
 40. *Guibout C., Adjadj E., Rubino C. et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 197–204.*
 41. *Green D.M., Hyland A., Barcos M.P. et al. // Ibid. – 2000. – Vol. 18. – P. 1492–1499.*
 42. *Sankila R., Garwicz S., Olsen J.H. et al. // Ibid. – 1996. – Vol. 14. – P. 1442–1446.*
 43. *Metayer C., Lynch C.F., Clarke E.A. et al. // Ibid. – 2000. – Vol. 18. – P. 2435–2443.*
 44. *Bhatia S., Yasui Y., Robison L.L. et al. // Ibid. – 2003. – Vol. 21. – P. 4386–4394.*
 45. *Le Vu B., de Vathaire F., Shamsaldin A. et al. // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P. 370–377.*
 46. *Garwicz S., Anderson H., Olsen J.H. et al. // Ibid. – 2000. – Vol. 88. – P. 672–678.*
 47. *Wolden S.L., Hancock S.L., Carlson R.W. et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 765–772.*
 48. *Rowland J., Mariotto A., Aziz N. et al. // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – Vol. 53. – P. 7–9.*
 49. *de Gonzalez B., Curtis R.T., Gilbert E. et al. // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102. – P. 220–226.*
 50. *Pacquement H., Dhermain F., Shamsaldin A. et al. // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2010. – Vol. 3, № 19. – P. 707–715.*
 51. *Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C. et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.*
 52. *Obedian E., Fischer B., Haffty G. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2406–2412.*
 53. *Boice J.D., Jr., Storm H.H., Curtis R.E. et al. Introduction to the study of multiple primary cancers. Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark NCI-Bethesda: NIH Publication, 1985. – P. 3–9.*
 54. *Donaldson S.S., O'Brien M. M. // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 4–5.*
 55. *Travis L.B. // Acta Oncol. – 2002. – Vol. 41. – P. 323–333.*
 56. *Meadows A.T., Strong L.C., Li F.P. et al. // Cancer. – 1980. – Vol. 46. – P. 2603–2606.*
 57. *Mike V., Meadows A.T., D'Angio G.J. // Lancet. – 1982. – Vol. 2. – P. 1326–1331.*
 58. *Olsen J.H., Garwicz S., Hertz H. et al. // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 307. – P. 1030–1036.*
 59. *de Vathaire F., Francois P., Hill C. et al. // Br. J. Cancer. – 1989. – Vol. 59. – P. 792–796.*
 60. *Meadows A.T. // Eur. J. Cancer. – 2001. – Vol. 37. – P. 2074–2079.*
 61. *Toms J.R. (ed) Cancer Stats Monograph. – London, Cancer Research UK, 2004.*
 62. *Lonn E.S., Gilbert E., Ron S.A., Smith M., Stovall R.E. // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 464–474.*
 63. *Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 3163–3172.*
 64. *Moller T.R., Garwicz S., Barlow L. et al. // Ibid. – 2001. – Vol. 19. – P. 3173–3181.*
 65. *Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y. et al. // Ibid. – 2009. – Vol. 27. – P. 2328–2338.*
 66. *Guerin S., Hawkins M., Shamsaldin A. et al. // Ibid. – 2007. – Vol. 25, № 19. – P. 2833–2839.*
 67. *Draper G.J., Sanders B.M., Kingston J.E. // Br. J. Cancer. – 1986. – Vol. 53. – P. 661–671.*
 68. *Hawkins M.M., Draper G.J., Kingston J.E. // Ibid. – 1987. – Vol. 56. – P. 339–347.*
 69. *Westermeier T., Kaatsch P., Schoetzau A., Michaelis J. // Eur. J. Cancer. – 1998. – Vol. 34. – P. 687–693.*
 70. *Menu-Branthomme A., Rubino C., Shamsaldin A. // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 110. – P. 87–93.*
 71. *Jenkinson H.C., Winter D.L., Marsden H.B. et al. // Br. J. Cancer. – 2007. – Vol. 97. – P. 695–699.*
 72. *Tucker M.A., Meadows A.T., Boice J.D. et al: Cancer risk following treatment of childhood cancer, in Boice J.D., Fraumeni J.F. (eds). Radiation Carcinogenesis Epidemiology. – New York: NY, Raven Press, 1984. – P. 211–224.*
 73. *de Vathaire F., Schweisguth O., Rodary C. et al. // Br. J. Cancer. – 1989. – Vol. 59. – P. 448–452.*
 74. *Green D.M., Zevon M.A., Reese P.A. et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 1994. – Vol. 22. – P. 1–10.*
 75. *Hancock S.L., Tucker M.A., Hoppe R.T. // J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. – P. 25–31.*
 76. *Aisenberg A.C., Finkelstein D.M., Doppke K.P. // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P. 1203–1210.*
 77. *Swerdlow A.J., Barber J.A., Hudson G.V. et al. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 498–509.*
 78. *Wolden S.L., Lamborn K.R., Cleary S.F. et al. // Ibid. – 1998. – Vol. 16. – P. 536–544.*
 79. *Tinger A., Wasserman T.H., Klein E.E. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol. 37. – P. 865–870.*
 80. *Van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A. et al. // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P. 312–325.*
 81. *Gervais-Fagnou D.D., Girouard C., Laperriere N. et al.*

- // *Oncol.* – 1999. – Vol. 57. – P. 224–231.
82. Wahner-Roedler D.L., Nelson D.F., Croghan I.T. et al. // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – Vol. 78. – P. 708–715.
 83. Travis L.B., Curtis R.E., Boice J.D. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 352–353.
 84. Travis L.B., Hill D., Dore G.M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1428–1437.
 85. Alm el-Din M.A., el-Badawy S.A., Taghian A.G. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72, № 5. – P. 1291–1297.
 86. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. et al. // *Blood.* – 1996. – Vol. 87. – P. 3625–3632.
 87. Birdwell S.H., Hancock S.L., Varghese A. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P. 67–73.
 88. Gustavsson A., Osterman B., Cavallin-Stahl E. // *Acta Oncol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 605–619.
 89. Schonfeld S.J., Gilbert E.S., Dore G.M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 215–218.
 90. Mudie N.Y., Swerdlow A.J., Higgins C.D. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, № 10. – P. 1568–1574.
 91. Greene M.H., Wilson J. // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 191–217.
 92. Travis L.B., Curtis R.E., Boice J.D. Jr. et al. // *Cancer.* – 1991. – Vol. 67. – P. 2002–2009.
 93. Brennan P., Coates M., Armstrong B. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 82. – P. 1344–1347.
 94. Greene M.H., Young R.C., Merrill J.M. et al. // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43. – P. 1891–1898.
 95. Pedersen-Bjergaard J., Ersboll J., Sorensen H.M. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 103. – P. 195–200.
 96. Storm H.H., Prener A. // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 389–409.
 97. Travis L.B., Curtis R.E., Stovall M. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 1450–1457.
 98. Andre M., Mounier N., Leleu X. et al. // *Blood.* – 2004. – Vol. 103. – P. 1222–1228.
 99. MacDougall B.K., Weinerman B.H., Kemel S. // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 1299–1301.
 100. Lavey R.S., Eby N.L., Prosnitz L.R. // *Ibid.* – 1990. – Vol. 66. – P. 80–88.
 101. Pedersen-Bjergaard J., Ersboll J., Hansen V.L. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1028–1032.
 102. Lishner M., Slingerland J., Barr J. et al. // *Hematol. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 169–179.
 103. Travis L.B., Curtis R.E., Glimelius B. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87. – P. 524–530.
 104. Travis L.B., Gonzalez C.L., Hankey B.F. et al. // *Cancer.* – 1992. – Vol. 69. – P. 2337–2342.
 105. Rubino C., de Vathaire F., Diallo I., Shamsaldin A., Le M.G. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2000. – Vol. 61. – P. 183–195.
 106. Hildesheim A., Apple R.J., Chen C.J. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 1780–1789.
 107. Mellemkjaer L., Friis S., Olsen J.H. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 118. – P. 2285–2292.
 108. Harvey E.B., Brinton L.A. // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1985. – Vol. 68. – P. 99–112.
 109. Raymond J.S., Hogue C.J. // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 1745–1750.
 110. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Gilbert E. et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102. – P. 220–226.
 111. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1451–1467.
 112. Largent J.A., Capanu M., Bernstein L. et al. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 906–911.
 113. Smith T.E., Lee D., Turner B.C. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1281–1289.
 114. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1233–1241.
 115. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. // *Ibid.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1227–1232.
 116. Freedman G.M., Anderson P.R., Hanlon A.L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61. – P. 1328–1336.
 117. Gao X., Fisher S.G., Emami B. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 56. – P. 1038–1045.
 118. Chen Y., Semenciw R., Kliewer E., Shi Y., Mao Y. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2001. – Vol. 67. – P. 35–40.
 119. Vaittinen P., Hamminki K. // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 998–1002.
 120. Li C.I., Malone K.E., Porter P.L. // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 89. – P. 513–518.
 121. Fowble B., Hanlon A., Freedman G., Nicolaou N., Anderson P. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 51. – P. 679–690.
 122. Chen Y., Thompson W., Semenciw R. et al. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 1999. – Vol. 8. – P. 855–861.
 123. Lo Y.L., Yu J.C., Huang C.S. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 79. – P. 580–587.
 124. Lo Y.L., Yu J.C., Chen S.T. et al. // *Carcinogenesis.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1079–1086.
 125. Kuan-Der Lee, Shin-Cheh Chen, Chunghuang Hubert Chan. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 10. – P. 2647–2655.
 126. Yadav B.S., Sharma S.C., Patel F.D. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 73, № 5. – P. 1489–1492.
 127. Hankey B.F., Curtis R.E., Naughton M.D. et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1983. – Vol. 70. – P. 797–804.
 128. Vogel V.G. // *Cancer Epidem. Biomark.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2027–2032.
 129. Chaturvedi A.K., Kleinerman R.A., Hildesheim A. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 6. – P. 967–973.
 130. Weinberg D.S., Neuschaffer C.J., Topham A. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 189–193.
 131. Evans H.S., Neunham A., Hodgson S.V. // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 131–136.
 132. Hemminki K., Dong C., Vaittinen P. // *Epidemiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 457–461.
 133. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology. Ver 1.2006. Prostate cancer early detection* [last accessed 2006 March 27].
 134. Nugent Z., Demers A.A., Wiseman M.C., Mihalciou C., Kliewer E.V. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2005. – Vol. 14, № 11. – P. 2584–2590.
 135. Rosenberg C.A., Greenland P., Khandekar J. et al. // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 130–138.
 136. Efirid J.T., Friedman G.D., Habel L., Tekawa I.S., Nelson L.M. // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 12. – P. 469–475.
 137. Askling J., Sorensen P., Ekblom A. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – P. 655–659.
 138. Hjalgrim H., Frisch M., Storm H.H. // *Int. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 85. – P. 639–642.
 139. Kahn H.S., Tatham L.M., Patel A.V., Thun M.J., Heath C.W. // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 910–912.
 140. Marcil I., Stern R.S. // *Arch. Dermatol.* – 2000. – Vol. 136. – P. 1524–1530.
 141. Wassberg C., Thorn M., Yuen J., Ringborg U., Hakulin T. // *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 80. – P. 511–515.
 142. Milan T., Pukkala E., Verkasalo P.K. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 87. – P. 283–288.
 143. Frisch M., Hjalgrim H., Olsen J.H., Melbye M. // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 815–821.
 144. Kim J.S., Lee H., Kim H., Shim Y.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 17.
 145. Chuang S.-Ch., Hashibe M., Scelo G. et al. // *Cancer Epidem. Biomark. Prev.* – 2008. – Vol. 17, № 6. – P. 1543–1549.
 146. Poon R.T., Law S.Y., Chu K.M., Branicki F.J., Wong J. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 65. – P. 1529–1534.
 147. Nagasawa S., Onda M., Sasajima K., Takubo K., Miyashita M. // *Dis. Esophagus.* – 2000. – Vol. 13. – P. 226–230.
 148. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U., Glimelius B. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 25. – P. 6126–6131.
 149. Bhojani N., Capitanio U., Suardi N. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 342–348.
 150. Bostrom P.J., Soloway M.S. // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 973–982.
 151. Moon K., Stukenborg G.J., Keim J. et al. // *Cancer.*

-
2006. – Vol. 107. – P. 991–998.
152. Brenner D.J., Curtis R.E., Hall E.J. et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 88. – P. 398–406.
153. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66. – P. 669–673.
154. Boorjian S., Cowan J.E., Konety B.R. et al. // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 883–887.
155. Neugut A.I., Ahsan H., Robinson E. et al. // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1600–1604.
156. Van Leeuwen F.E., Stiggelbout A.M., van den Belt-Dusebout A.W. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 415–424.
157. Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Kanz L. et al. // *Int. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 83. – P. 860–863.
158. Van den Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4370–4378.
159. Dietrich P.Y., Bellefqih S., Henry-Amar M. et al. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 57–58.
160. Sharif S., Ferner R., Birch J.M. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2570–2575.
161. Singhal S., Birch J.M., Kerr B. et al. // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – Vol. 87. – P. 65–70.
162. Listerneck R., Darling C., Greenwald M. et al. // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol. 127. – P. 718–722.
163. Guillamo J.S., Creange A., Kalifa C. et al. // *Brain.* – 2003. – Vol. 126. – P. 152–160.
164. Evans D.G., Baser M.E., McGaughran J. et al. // *J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 39. – P. 311–314.

Надходження до редакції 20.06.2011.

Прийнято 30.06.2011.

Адреса для листування:

Пилипенко Микола Іванович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна