



T. 4 | № 1-2 2021



Продолжительность жизни россиян в 2019 г. выросла до исторического максимума – 73,34 года. Это достижение в значительной степени – результат профилактики.

Президент Противоракового общества России
Д.Г. Заридзе

СА

A Cancer Journal for Clinicians
Русское издание



WILEY

Организаторы:



ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

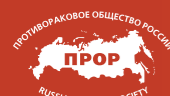
7-8 ОКТЯБРЯ 2021

РАК ЛЕГКОГО: ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА, СКРИНИНГ И ЛЕЧЕНИЕ

28-29 ОКТЯБРЯ 2021

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА, СКРИНИНГ И ЛЕЧЕНИЕ

Онлайн-трансляция мероприятия будет проходить в личном кабинете сайта Противоракового Общества России
Для просмотра необходимо пройти регистрацию на сайте общества в разделе «Личный кабинет» или войти под своей учетной записью



По вопросам участия в мероприятиях обращайтесь к сотрудникам Противоракового общества России
Тел.: +7 (499) 324-18-24, +7 (926) 181-67-03
E-mail: info@pror.ru

СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ И НОВОСТЯМИ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.PROR.RU

Реклама

ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

Организаторы:



МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ



**ЕЛЕНА
АРТАМОНОВА**

Д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)



**ЭЛИЗАБЕТ
ВАЙДЕРПАС**

Профессор, директор Международного агентства по изучению рака (Лион, Франция)



**ЕВГЕНИЙ
ИМЯНИТОВ**

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург)



**ПАВЕЛ
КОНОНЕЦ**

К.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)



**ДЖЕК
КУЗИК**

Профессор, директор Института профилактической медицины им. Вольфсона, руководитель Центра профилактики рака (Лондон, Великобритания)



**ТАНЬЯ
КУФЕР**

Профессор, Университетская клиника Гольник (Словения)



**СЕРГЕЙ
ОРЛОВ**

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург)



**ДЭВИД
ХАЙАТ**

Профессор, заведующий отделением медицинской онкологии, клиника Питье-Сальпетриер (Франция)

www.pror.ru



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 4 | № 1–2 2021

Издается Противораковым обществом России



EDITORIAL BOARD AND STAFF

EDITOR-IN-CHIEF

William G. Cance, MD

EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH
American Cancer Society

ASSOCIATE EDITORS

Durado Brooks, MD, MPH
American Cancer Society

Keith A. Delman, MD, FACS
Winship Cancer Institute
of Emory University

Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Shawn Morton
Wiley

Senior Production Editor

Rich Nagurka
Wiley

Director of Media Relations

David Sampson
American Cancer Society

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Walter J. Curran, Jr., MD
Winship Cancer Institute of Emory University

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD
American Cancer Society

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University School of Medicine

William K. Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

Nancy D. Perrier, MD, FACS
UT MD Anderson Cancer Center

William Phelps, PhD
American Cancer Society

Charles R. Thomas, Jr., MD
Oregon Health and Science University

Andrew J. Vickers, PhD
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

EDITORIAL ADVISOR CHINESE EDITION

Zhiyuan Zheng, PhD
American Cancer Society

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова

З.Г. Кадагидзе

Л.И. Короленкова

Н.Е. Кушлинский

Д.Р. Насхлеташвили

Е.А. Османов

Е.Б. Прохорчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.В. Беляев

М.Б. Долгушин

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

П.В. Кононец

В.Б. Матвеев

А.А. Мещеряков

В.Г. Поляков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 4 | № 1–2 2021

- 3 **Отсрочка лечения онкологических больных в связи с пандемией COVID-19 может не повлиять на клинические исходы**
Майк Филлон
- 7 **Циркулирующая в плазме крови опухолевая ДНК при распространенных солидных опухолях: клиническое значение и перспективы использования**
Майкл Л. Ченг, MD ; Эйрини Пектасидес, MD, PhD; Гленн Дж. Ханна, MD;
Хизер А. Парсонс, MD, MPH; Атиш Д. Чоудхари, MD, PhD; Джеффри Р. Окснард, MD
- 23 **Современное состояние и последние достижения в лечении рака желудка**
Смита С. Джоши, MD; Брайан Д. Бадгуел MD, MS
- 40 **Загрязнение атмосферного воздуха и рак: обзор современных данных и рекомендации по охране здоровья населения**
Мишель К. Тёрнер, PhD; Зорана Дж. Андерсен, PhD; Андреа Бацкарелли, MD, MPH, PhD;
У. Райан Дайвер, MSPH; Сьюзен М. Гапстур, PhD; К. Арден Поуп III, PhD; Дидье Прада, MD, PhD;
Джонатан Самет, MD, MS; Джордж Тёрстон, ScD; Аарон Коэн, DSc
- 61 **Сексуальное здоровье подростков и молодых людей, перенесших рак: обзор Комитета по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей Детской онкологической группы**
Брук Червен, PhD, MD, RN; Аmani Сэмпсон, BS; Шэрон Л. Бобер, PhD; Кристин Бинген, PhD;
Наташа Фредерик, MD, MPH; Дэвид Р. Фрейер, DO, MS; Гвендолин Квинн, PhD
- 77 **Местно-распространенная аденокарцинома прямой кишки: последовательность лечения, интенсификация и сохранение ректальных органов**
Алек Биггесс, BSc; Иман Иманирад, MD; Ибрагим Халил Сахин, MD; Хао Сие, MD, PhD;
Джессика Фрейкс, MD; Сара Хофф, MD; Даниэль Ласковитц, PAC, MS; Сет Фелдер, MD

Отсрочка лечения онкологических больных в связи с пандемией COVID-19 может не повлиять на клинические исходы

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2021;71(1–2):3–6. © 2020 American Cancer Society.

В связи с пандемией COVID-19 национальные службы здравоохранения и врачи медицинских учреждений рекомендовали онкологическим больным с некоторыми формами рака отложить лечение, особенно в период пика заболеваемости коронавирусом, в связи с необходимостью снизить риск заражения и сохранить приоритетное перераспределение ресурсов. Возможно, результаты 2 новых исследований, в которых были проанализированы данные больных с диагнозами рака молочной железы (РМЖ) и рака предстательной железы из Национальной онкологической базы данных (National Cancer Data Base, NCDDB), обнадежат пациентов и врачей, обеспокоенных необходимостью переноса лечения на более поздние сроки. В обоих опубликованных исследованиях – РМЖ (Journal of American College of Surgeons 2020;231:434–47. e2. doi:10.16/j.jamcolsurg.2020.06.021) и рака предстательной железы (JAMA Oncology 2020;6:1630–2. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3545) – авторы пришли к заключению, что во многих случаях отсрочка хирургического лечения при РМЖ и радиотерапии при раке предстательной железы не ухудшает прогноза заболевания.

Детали исследования рака молочной железы

В исследование были включены пациентки с внутрипротоковой карциномой *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) и инвазивным эстроген-рецептор-положительным (ER⁺) РМЖ на ранних стадиях. До пандемии таким пациенткам хирургическое лечение обычно проводилось вскоре после постановки диагноза. По словам ведущего автора исследования Кристины А. Минами, хирурга Онкологического института Дана–Фарбера/Бригам и Женского онкологического центра при Региональном медицинском центре Милфорда в Бостоне (Массачусетс), исследователи попытались установить, насколько отсрочка хирургического вмешательства может повлиять на прогрессирование болезни и показатели общей выживаемости пациенток. В поисках ответа на этот вопрос доктор Минами и ее коллеги провели ретроспективный анализ NCDDB, информация в которую поступает из больничных реестров и которая спонсируется Американской коллегией хирургов (American College of Surgeons) совместно с Американским противораковым обществом (American Cancer Society,

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Пациенток с ранними стадиями рака молочной железы следует убедить в том, что отсрочка хирургического вмешательства из-за пандемии COVID-19 не окажет неблагоприятного влияния на прогноз заболевания.
- Пациенты с ранними стадиями рака предстательной железы, которых беспокоит необходимость частых визитов в клинику во время пандемии COVID-19 для получения лучевой терапии, могут отложить этот компонент лечения без неблагоприятных последствий для себя.

ACS). База данных охватывает около 70 % вновь диагностированных случаев рака в США. «С учетом наших задач это был самый подходящий источник информации, – говорит доктор Минами, – поскольку именно NCDDB содержит клиническую и патоморфологическую информацию о заболевании, а также данные о проводимом лечении и пр.»

Были идентифицированы 378 839 больных с DCIS и ER⁺ cT1–2N0 РМЖ, проходивших лечение с 2010 по 2016 г., с указанием периода времени с момента постановки диагноза до проведения хирургической операции. Из 99 749 пациенток с DCIS, включенных в исследование, примерно у 84 % (83 754 пациентки) был выявлен ER⁺ РМЖ, а у остальных (15 995 пациенток) – ER⁻ РМЖ. По словам доктора Минами, хотя неоадьювантная эндокринная терапия (НЭТ) была рекомендована Консорциумом по лечению рака молочной железы во время пандемии COVID-19 для пациенток с отсроченным хирургическим лечением (COVID-19 Pandemic Breast Cancer Con-

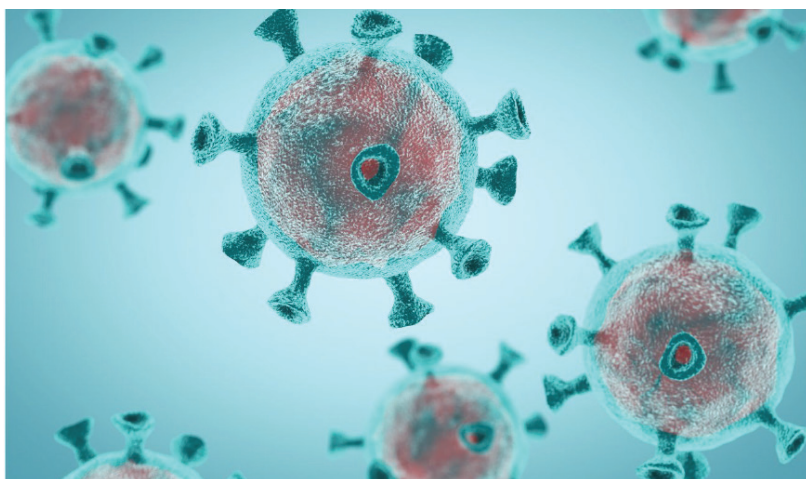


Фото предоставлено dowell/Getty images

sortium for patients with delays in surgical treatment), важно отметить, что до пандемии НЭТ редко применялась в США у больных с DCIS или ранней стадией, ER⁺ РМЖ.

Среди пациенток с cT1N0 РМЖ менее 1 % (1591) получали НЭТ, остальным была проведена первичная хирургическая операция. Примерно 3,3 % пациенток с cT1–2N0 проводили НЭТ (1180). Исследователи выявили, что в NCDВ число пациенток с DCIS, получавших НЭТ, было недостаточным для достоверного статистического анализа. Следовательно, эти пациентки были исключены из исследования.

Было установлено, что более 98 % всех пациенток, которым выполнялась первичная хирургическая операция, были прооперированы не позднее 120 дней после постановки диагноза. Среди пациенток с cT1–2N0, получавших НЭТ, примерно 59,6 % с cT1N0 и 30,9 % с cT2N0 были прооперированы в течение 120 дней. Исследователи также выявили, что более длительное ожидание хирургической операции не приводило к прогрессированию болезни. Однако они обнаружили, что у больных с ER⁺ DCIS риск прогрессирования был несколько выше при отсрочке операции на срок от 60 до 120 дней (отношение рисков (ОР) 1,15; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,22) или более чем на 120 дней (ОР 1,44; 95 % ДИ 1,24–1,68). Кроме того, у пациенток с ER⁻ DCIS риск прогрессирования возрастал при отсрочке операции более чем на 120 дней после постановки диагноза (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,01–1,82), однако при меньшей длительности отсрочки повышения риска выявлено не было. Как добавляет доктор Минами, важно отметить, что прогрессирование заболевания среди пациенток с DCIS не оказало влияния на их общую выживаемость.

«Результаты нашего исследования согласуются с более ранними данными, и, конечно, учитывая то, что нам известно о протоковой карциноме *in situ* и гормон-рецептор-положительном раке молочной железы на ранних стадиях, мы не ожидали каких-либо изменений в показателях выживаемости

или значимого прогрессирования заболевания в результате отсрочек хирургических процедур из-за пандемии, исходя из этого и опубликованы рекомендации Консорциума по лечению рака молочной железы в период пандемии COVID-19, – говорит доктор Минами. – Однако у нас не было данных, непосредственно касающихся этого вопроса. Таким образом, результаты нашего исследования позволяют восполнить этот пробел и являются обнадеживающими для наших пациенток».

По словам доктора Минами, одним из важных моментов исследования является то, что хотя в нем использовались наиболее достоверные ретроспективные данные, позволившие прогнозировать клинические исходы у пациенток, вынужденных отложить операцию из-за пандемии, «реальное влияние отсрочек хирургических вмешательств из-за COVID-19 потребует дополнительного изучения после окончания пандемии, и это означает, что истинные последствия этих отсрочек будут известны только некоторое время спустя. Однако своевременное понимание возможных последствий могло бы быть полезным как для информирования пациенток, так и для более широкого применения НЭТ».

В отчете, опубликованном в *Journal of American College of Surgeons*, отмечены некоторые неизбежные ограничения исследования. «Поскольку мы использовали ретроспективные данные, очевидно, что популяция в исследовании значительно отличается от популяции пациенток, проходящих лечение на пике пандемии», – говорит доктор Минами. Она отмечает, что до пандемии пациенткам, получавшим НЭТ, этот вид терапии мог быть назначен по причине более старшего возраста или наличия сопутствующих заболеваний. «Мы бы рекомендовали исследователям тщательно отслеживать клинические исходы пациенток, проходящих лечение во время пандемии, чтобы понять, насколько новые условия на самом деле повлияли на результаты лечения», – добавляет она.

Дэвид Дж. Винчестер, доктор медицины, заведующий кафедрой хирургической

онкологии Университета Норт-Шор системы здравоохранения и профессор хирургии в Медицинской школе Прицкера Чикагского университета (Эванстон, Иллинойс), считает, что результаты исследования помогут снизить уровень беспокойства, связанного с необходимостью откладывать хирургические операции по поводу РМЖ из-за пандемии COVID-19. «Это исследование полезно, поскольку оправдывает данный подход и обосновывает использование подобной стратегии при возможных последующих вспышках COVID или других заболеваний, которые могут помешать проведению своевременного онкологического лечения».

Как отмечает доктор Винчестер, с 2010 по 2016 г. длительность периода времени до хирургической операции (независимая переменная, которая была в фокусе внимания в данном исследовании), имела множество объяснений, связанных с характеристиками пациентов, в отличие от периода пандемии COVID-19, когда она определялась ограничениями, связанными с общей обстановкой и противоэпидемическими мерами. «Однако при оценке других переменных (этническая принадлежность и возраст пациента, индекс коморбидности Чарлсона, страховой статус, категория медицинского учреждения, гистологический тип опухоли, вид хирургической операции) и с учетом обширных данных NCDВ всё должно быть сходным, – считает он. – Важный вывод исследования состоит в том, что период времени до хирургической операции длительностью более 120 дней после постановки диагноза ER⁺ РМЖ не влияет на выживаемость при применении неoadъювантной эндокринной терапии. Полученные данные являются первым шагом для одобрения подобной стратегии. Второй шаг – это убеждение пациента».

Детали исследования рака предстательной железы

Винаяк Муралидхар, доктор медицины, врач отделения лучевой терапии Онкологического института Дана–Фарбера/Бригем, ведущий автор публикации

в журнале «JAMA Oncology», считает, что исследование проведенное им и его коллегами, актуально для периода пандемии, поскольку полученные данные подтверждают отсутствие снижения общей выживаемости при отсрочке лучевой терапии (ЛТ) у больных с локализованным неблагоприятным раком предстательной железы с промежуточным, высоким и очень высоким риском рецидива (согласно критериям Национальной всеобщей онкологической сети – National Comprehensive Cancer Network, NCCN), получающих адъювантную и неадъювантную андроген-депривационную терапию (АДТ). Доктор Муралидхар отмечает, что два более ранних исследования не обладали достаточной мощностью, чтобы оценить общую выживаемость, кроме того, участники исследования были более молодыми и здоровыми, чем типичные пациенты с этим заболеванием. «Эти два рандомизированных контролируемых исследования, в которых не было отмечено различий в общей выживаемости в зависимости от относительного времени проведения ЛТ и АДТ, не были спланированы как исследования, доказывающие меньшую эффективность при отложенном лечении (non-inferiority trials), и, следовательно, необходим дальнейший анализ потенциальных эффектов отсрочки».

Доктор Муралидхар и его коллеги использовали базу данных NCDB по тем же причинам, что авторы опубликованного в Journal of American College of Surgeons исследования (большой размер выборки, наличие информации о времени назначения АДТ и ЛТ, адекватные данные дальнейшего наблюдения больных, а также обширная клиническая и социодемографическая информация). «Кроме того, база содержит данные по географически и социодемографически различным популяциям, что позволяет сделать обобщающие выводы, – говорит доктор Муралидхар. – Разумеется, NCDB имеет ограничения, поскольку данные являются ретроспективными, и в них не исключены ошибки, что может повлиять на интерпретацию результатов».

Используя NCDB, исследователи идентифицировали мужчин, которым диагноз рака предстательной железы был поставлен в период с 2004 по 2014 г. и которые соответствовали критериям NCCN для пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания и промежуточным (19 258 человек), высоким/очень высоким (44 600 человек) риском рецидива; пациенты получали дистанционную ЛТ и АДТ. Медиана периода наблюдения составила 6,3 и 5,8 года соответственно для пациентов с промежуточным риском и пациентов с высоким/очень высоким риском.

Для того чтобы обеспечить возможность сравнения с данными предшествующих клинических исследований, время начала ЛТ относительно АДТ было классифицировано следующим образом:

- ЛТ от 0 до 60 дней до начала АДТ (референсная группа, соответствующая обычной практике до пандемии): 3572 пациента;
- ЛТ от 1 до 60 дней после начала АДТ: 23 207 пациентов;
- ЛТ от 61 до 120 дней после начала АДТ: 30 285 пациентов;
- ЛТ от 121 до 180 дней после начала АДТ: 6794 пациента.

Примерно 4220 больных с опухолями промежуточного риска с неблагоприятным прогнозом умерли. Среди пациентов этой категории, которым начали проведение ЛТ, 10-летняя общая выживаемость в соответствии со временем назначения ЛТ и АДТ составила:

- ЛТ от 0 до 60 дней до начала АДТ: 59,2 %;
- ЛТ от 1 до 60 дней после начала АДТ: 57,9 %;
- ЛТ от 61 до 120 дней после начала АДТ: 62,3 %;
- ЛТ от 121 до 180 дней после начала АДТ: 58,9 %.

В категории больных с опухолями высоко-го/очень высокого риска было зарегистрировано 10 959 смертей. Для пациентов этой категории, которые начали ЛТ, 10-летняя выживаемость составила:

- ЛТ от 0 до 60 дней до начала АДТ: 58,9 %;
- ЛТ от 1 до 60 дней после начала АДТ: 51,7 %;
- ЛТ от 61 до 120 дней после начала АДТ: 54,8 %;
- ЛТ от 121 до 180 дней после начала АДТ: 52,4 %.

Используя многофакторный анализ выживаемости (регрессия Кокса) и учитывая следующие параметры: шкалу Глисона, уровень простат-специфического антигена, категорию опухоли (Т-стадия), расу, возраст, год постановки диагноза, тип лечебного учреждения, географический регион, район проживания (сельский или городской), расстояние от места жительства до лечебного учреждения, индекс коморбидности Чарлсона – Дейо, страховой статус и среднегодовой доход на семью для данного региона, исследователи не обнаружили различий в общей выживаемости между пациентами любой категории риска, получавшими позднюю ЛТ (в период до 6 мес после начала АДТ), и пациентами, которым ЛТ назначалась до АДТ.

Поскольку в исследовании использовалась обширная разнообразная выборка пациентов – жителей США, имеющих диагноз локализованного рака предстательной железы и получавших АДТ, основной вывод, по мнению доктора Муралидхара, состоит в том, что отсрочка ЛТ на период до 6 мес не ассоциируется с ухудшением общей выживаемости. «Это исследование также может помочь онкологам установить другие типы рака или другие ситуации, в которых отсрочка лечения не повлияет на общую выживаемость, а главное, те ситуации, в которых отсрочка может быть действительно опасной», – говорит доктор Муралидхар. Он и его коллеги полагают, что врачи и пациенты смогут воспользоваться выводами исследования для принятия решения о времени проведения лечения, особенно с учетом риска заражения COVID-19 в больнице. «Конечно, решение должно приниматься индивидуально, с учетом ситуации и желания пациента, – добавляет он. – Мы надеемся, что результаты

исследования позволят пациентам и врачам принимать взвешенные решения, касающиеся их лечения».

Уильям К. О, доктор медицины, возглавляющий отделение гематологии и медицинской онкологии Медицинской школы Икан в Маунт-Синай (Нью-Йорк), говорит, что исследование является «весьма своевременным взглядом» на потенциальные последствия отсрочек ЛТ у мужчин с локализованным раком предстательной железы промежуточного и высокого риска: «Хотя пандемия COVID-19 нарушила привычную тактику и практику онкологического лечения в США и во всем мире, исследователи установили, что, даже если ЛТ проводилась гораздо позже обычного, это не влияло на 10-летнюю выживаемость. Эти выводы могут помочь убедить пациентов, которые сейчас опасаются посещать клинику для получения лечения, что они могут его отложить до того времени, когда снизятся риски, связанные с пандемией».

Доктор Уильям К. О, который также является заместителем директора Онкологического института Тиша, а также профессором медицины и урологии в Медицинской школе Икан в Маунт Синай, добавляет: «Мы знаем, что пандемия COVID-19 нарушила многие аспекты оказания онкологической помощи. Если речь идет о мужчинах с локализованным раком предстательной железы высокого риска (потенциально излечимым), отсрочка терапии может повлиять на смертность. Данное исследование по крайней мере

убеждает нас в том, что АДТ является приемлемой временной мерой для пациентов, которые не могут своевременно начать курс ЛТ в новых условиях».

Дурадо Брукс, доктор медицины, вице-президент ACS в Атланте, курирующий мероприятия по профилактике рака, отмечает, что оба исследования только подтверждают тот факт, что отсрочка начала лечения, особенно кратковременная (1–2 мес), не оказывает существенного влияния на клинические исходы. «Мне кажется, это звучит обнадеживающе, особенно для пациентов, но также и для врачей, – говорит доктор Брукс. – Мы всегда беспокоимся, что, если мы не примем меры немедленно, это будет иметь неприятные последствия для пациентов. Однако оба эти исследования показывают, что кратковременная отсрочка лечения, особенно в нынешних сложных условиях, вероятно, не повлияет на результаты в долговременной перспективе, и это обнадеживает. Тем не менее по-прежнему важно оказывать помощь таким пациентам максимально быстро, насколько позволяет эпидемическая ситуация и наши возможности».

По мнению доктора Брукса, особое внимание ACS в условиях пандемии COVID-19 должно быть сосредоточено на том, чтобы убедить клиницистов и пациентов пройти онкологический скрининг, который они могли отложить из-за пандемии. «Как только стало ясно, что COVID-19 распространяется по стране неравномерно, мы


модифицировали наши инструкции и разрабатываем новые инструменты для использования в новых условиях», – говорит он.

Первым таким инструментом является руководство по скринингу, которое называется «Возобновление скрининга колоректального рака на местах в условиях пандемии: план действий» (<https://nccrt.org/resource/a-playbook-for-reigniting-colorectal-cancer-screening-as-communities-respond-to-the-covid-19-pandemic/>). Документ, разработанный Национальным круглым столом по колоректальному раку (National Colorectal Cancer Roundtable) и Альянсом по лечению колоректального рака (Colorectal Cancer Alliance), представляет собой план возможных совместных действий членов Национального круглого стола по колоректальному раку, 80 % их обязательных партнеров и сторонников проведения скрининга колоректального рака по всей стране с целью возобновления своевременного, безопасного и равнодоступного для всех скрининга по месту жительства пациентов.

Доктор Брукс добавляет, что в скором времени будут доступны аналогичные руководства по скринингу рака молочной железы, шейки матки и легкого. «Я призываю врачей первичного звена обратить внимание на эти руководства, поскольку они разработаны в первую очередь для них», – говорит доктор Брукс.

doi: 10.3322/caac.21651

Циркулирующая в плазме крови опухолевая ДНК при распространенных солидных опухолях: клиническое значение и перспективы использования

Майкл Л. Ченг, MD ; Эйрини Пектасидес, MD, PhD; Гленн Дж. Ханна, MD; Хизер А. Парсонс, MD, MPH; Атиш Д. Чоудхари, MD, PhD; Джеффри Р. Окснорд, MD

Отделение медицинской онкологии,
Онкологический институт Дана–Фарбера,
Гарвардская медицинская школа,
Бостон, Массачусетс

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin 2021;71(2):176–90.
© 2020 American Cancer Society.
doi: 10.3322/caac.21650.
Available online at cacancerjournal.com

Аннотация. Геномное профилирование с использованием циркулирующей в плазме крови опухолевой ДНК (цоДНК) – это быстро развивающееся направление диагностики для выбора лечения солидных опухолей. В коммерческих и научных лабораториях разрабатываются или уже применяются различные методы анализа цоДНК. Использование результатов этих анализов при принятии клинических решений связано с определенными сложностями, однако потенциал для улучшения результатов лечения уже существует. В этой статье авторы обсуждают текущие и новые области применения анализа цоДНК в современной онкологической практике и выделяют исследовательские подходы, которые могут повлиять на тактику и частоту применения этого метода в будущем. CA Cancer J Clin 2021;71(2):176–90. © 2020 American Cancer Society.

Ключевые слова: циркулирующая опухолевая ДНК, геномное профилирование, жидкостная биопсия, внеклеточные ДНК-фрагменты, прецизионная онкология

Введение

Потенциальная возможность изучения молекулярных характеристик опухолей у пациентов с поздними стадиями рака способствовала быстрому прогрессу прецизионной онкологии; сегодня геномное профилирование определяет индивидуализацию в лечении все большего числа типов рака.^{1–4} Традиционно для геномного профилирования используются образцы ткани, полученные в результате хирургической резекции или биопсии опухоли, основное внимание при этом уделяется изучению изменений в отдельных генах, которые определяют чувствительность к таргетной терапии. Недавно были разработаны и уже вошли в клиническую практику новые виды геномного тестирования на основе выявления циркулирующей в плазме крови опухолевой ДНК (цоДНК). На сегодняшний день существует множество подобных коммерческих тест-систем. Они имеют очевидные преимущества и недостатки, но обладают большим потенциалом для более широкого применения геномного профилирования для оптимизации лечения рака. В этом обзоре авторы обсуждают текущие и перспективные возможности использования тестов цоДНК при лечении солидных опухолей на поздних стадиях и освещают результаты исследований, которые, вероятно, найдут применение в клинической практике в ближайшем будущем.

Циркулирующие опухолевые ДНК – это внеклеточные ДНК-фрагменты (вкДНК) опухолевого происхождения, однако фракция циркулирующих вкДНК включает и ДНК из других источников, в основном ДНК зародышевой линии погибших гемопоэтических стволовых клеток.^{5–11} Возможности попадания опухолевой ДНК в кровоток различны, и доля цоДНК способна варьировать от значений менее 0,01 % до большей части всего пула циркулирующих в плазме

вкДНК.^{12, 13} Кроме того, период полужизни цоДНК очень короткий и, по оценкам, составляет менее 2 ч, поэтому уровни цоДНК подвержены динамическим изменениям.¹⁴ Таким образом, количество цоДНК, доступных для анализа, значительно варьирует как у разных пациентов, так и у одного больного, что создает определенные трудности при интерпретации результатов клинических тестов.

Ранее профилирование цоДНК обычно осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей выявить соматические мутации в определенных генах, например в гене рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, *EGFR*) для определения целесообразности применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) *EGFR* на поздних стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).^{15–17} Однако в коммерческих тестах, используемых в современной онкологии чаще всего, применяются таргетные панели секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), обнаруживающие соматические альтерации (включая мутации, фузии, вариабельность числа копий) одновременно в нескольких десятках генов. Для сравнения: доступные сейчас коммерческие тесты для геномного профилирования, в которых используются образцы опухолевой ткани, также основаны на NGS, однако часто имеют более широкие возможности и позволяют оценить одновременно несколько сотен генов.^{18, 19} Кроме того, больший охват интронов и включение прямого или отраженного секвенирования молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК)^{20–22} способствуют лучшему выявлению фузии при исследовании образцов опухолевой ткани.

Относительно низкая (по сравнению с опухолевой тканью) концентрация опухолевой ДНК в образцах плазмы ставит под сомнение чувствительность жидкостных тестов. Ложноотрицательные результаты бывают следствием как низкого содержания цоДНК в образце, так и включения недостаточного числа генных альтераций в таргетные панели для NGS. В большинстве тестов цоДНК не используют параллельное секвенирование лейкоцитов, поэтому встречаются ложноположительные результаты по причине вариаций зародышевой линии или присутствия соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках из-за клонального гемопоэза,^{23–25} а также ошибок секвенирования и артефактов.²⁶ Теоретически ложноположительные результаты также могут быть обусловлены идентификацией вариантов ДНК другой злокачественной опухоли (синхронного первичного или недиагностированного рака). Однако применение расширенного геномного профилирования опухоли с использованием образцов плазмы имеет ряд несомненных преимуществ. Архивные образцы опухолевой ткани, которые можно использовать для NGS, у значительной части пациентов отсутствуют, а неинвазивное тестирование позволяет избежать потенциально болезненного или рискованного получения биопсийного материала. Вся процедура NGS с использованием образцов плазмы занимает 7 дней (по сравнению с 2 нед и свыше

при выполнении NGS на образцах опухолевой ткани). Эта разница в сроках бывает и более значительной, если учитывать логистические факторы, связанные с получением и доставкой образцов в лабораторию. Циркулирующие в плазме опухолевые ДНК могут более точно характеризовать геномный профиль солидной опухоли на поздних стадиях по сравнению с архивными образцами, скорее всего устаревшими и неактуальными, как, например, в случае рецидива опухоли спустя несколько лет после резекции, проведенной на ранней стадии. Кроме того, цоДНК способны отразить гетерогенность опухоли, поскольку в плазме не исключено присутствие ДНК из метастазов разных локализаций. И наконец, образцы плазмы могут быть получены неоднократно, через небольшие временные интервалы (что невозможно при взятии образцов опухолевой ткани), это позволяет проводить динамическую оценку эволюции опухоли.

Основное внимание в статье уделено недавним достижениям в области применения тестов цоДНК в реальной онкологической практике. Опухолевые ДНК могут быть обнаружены и в других жидких средах организма помимо плазмы, в том числе в спинномозговой жидкости, моче, слюне, кале, плевральной и асцитической жидкости.^{27–32} Хотя исследование этих источников опухолевой ДНК и имеет некоторую клиническую эффективность при определенных типах рака, в этом обзоре они не рассматриваются. Жидкостная биопсия также включает тесты, оценивающие эффективность анализа другого опухолевого материала (например, РНК^{33, 34} или опухолевых клеток,^{35–38} а также анализа эпигенетических модификаций, таких как метилирование ДНК³⁹), однако подобные тесты также не являются предметом данного обзора. Тесты цоДНК могут применяться и для оценки минимальной остаточной болезни после лечения опухолей на ранних стадиях,^{40, 41} и для онкологического скрининга,^{39, 42} однако в данном обзоре авторы рассматривают только применение этих тестов у пациентов с поздними стадиями рака. Некоторые технические детали и подробное описание методик тестов цоДНК даны в предыдущих обзорах.^{43–46}

Резюме совместного обзора Американского общества клинической онкологии и Коллегии американских патологов

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Коллегия американских патологов (College of American Pathologists, CAP) создали экспертную панель по клиническому использованию тестов цоДНК у онкологических больных. Совместный обзор результатов опубликован в марте 2018 г. одновременно в 2 изданиях («Журнал клинической онкологии»⁴⁷ и «Архив патологии и лабораторной медицины»⁴⁸). Поиск литературных источников закончен в марте 2017 г. Ключевые темы включали преаналитические переменные, относящиеся к образцам цоДНК, достоверность анализа, интерпретацию и представление результатов, клиническую значимость и эффективность.

Преаналитические переменные

Плазма является идеальным вариантом образца для анализа цоДНК, поскольку сыворотка (которая не включает факторы свертывания) содержит значительно более высокую долю нормальной ДНК зародышевой линии, полученную в результате лизиса лейкоцитов.⁴⁹ Забор крови проводится из периферической вены в соответствии с инструкциями производителя (в пробирки либо с клеточным стабилизатором, либо с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетата). Пробирки с клеточным стабилизатором содержат реагенты, стабилизирующие клеточные мембраны и снижающие лизис клеток и высвобождение в плазму клеточной геномной ДНК из лейкоцитов и других клеток. При использовании пробирок с этилендиаминтетраацетатом обработку образца целесообразно проводить не позднее 6 ч после забора образца крови, тогда как для пробирок с клеточным стабилизатором этот период составляет 48 ч и более.^{50, 51} Нет достаточных данных относительно забора крови из других участков (порт-систем, артерий или центральных вен) или переменных, касающихся обработки образцов (например, порядок забора крови, количество встряхиваний/переворотов пробирки, уровень наполнения и т. д.).

Достоверность анализа

Сейчас доступны многочисленные тесты цоДНК, но их не надо рассматривать как взаимозаменяемые, поскольку они имеют различные характеристики, включая нижний предел детекции и спектр охвата генома. Однако специфичность тестов обычно составляет более 95 %⁵² и расхождения в выявлении вариантов при ограниченном сравнении результатов тестов, выполненных на разных платформах, обусловлены в основном различной их чувствительностью. Более достоверная оценка результатов тестов требует расширенный сравнительный спектр разных платформ с использованием стандартизированных референсных образцов, чтобы установить оптимальные пороги чувствительности и специфичности для различных клинических целей. Примечательно, что оценка достоверности путем анализа конкордантности между NGS образцов опухолевой ткани и плазмы может искажаться за счет биологических факторов (например, промежутка времени между забором образцов ткани и плазмы, гетерогенности опухоли или количества опухолевой ДНК, попавшей в плазму), не зависящих от факторов самого метода анализа.

Интерпретация результатов

Если результаты тестов цоДНК планируется использовать для выбора терапии, то они должны рассматриваться с учетом клинических факторов, включая тип опухоли, опухолевую нагрузку и предшествующее лечение, а также вероятное нахождение мутаций зародышевой линии^{53, 54} и клонального гемопоэза.⁵⁵ Вариантная аллельная фракция (ВАФ) выявленных альтераций должна интерпретироваться с осторожностью, поскольку отношение цоДНК к общему количеству внеклеточной ДНК может значительно различаться у разных пациентов и в разные моменты времени.

Соматические мутации обычно обнаруживаются при ВАФ значительно ниже 50 % (ВАФ, ожидаемая для гетерозиготных вариантов зародышевой линии), но могут выявляться и при высоких ВАФ, в том числе в генетически амплифицированных локусах. В сомнительных случаях следует провести дополнительное тестирование и анализ зародышевых мутаций, например, с целью определения, является ли мутация *BRCA* соматической или зародышевой. Соматические мутации, связанные с клональным гемопоэзом, ассоциируются со зрелым возрастом (примерно от 50 лет) и присутствуют у 5 % лиц в возрасте от 60 до 69 лет и 10 % лиц старше 70 лет.⁵⁶ Клональный гемопоэз обычно ассоциируется с мутациями генов *DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*, но может включать и гены *TP53*, *JAK2*, *SF3B1*, *GNB1*, *PPM1D*, *GNAS* и *BCORL1*. Следовательно, мутации этих генов, обнаруженные при анализе цоДНК, также должны интерпретироваться с осторожностью.

Различия в ВАФ геномных альтераций, обнаруженные в одном и том же тесте цоДНК, могут свидетельствовать о наличии некоторых мутаций, которые не находят во всех опухолевых клетках пациента (как следствие гетерогенности опухоли), поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять роль потенциальных субклональных вариантов при низких ВАФ. Отсутствие выявленных соматических мутаций в тестах цоДНК может быть связано с низким уровнем выделения опухолевой ДНК в кровотоки, поэтому необходимо учитывать потенциальное расхождение с результатами анализа образцов опухолевой ткани.

Клиническая значимость и эффективность

На момент публикации совместного обзора ASCO/CAP в 2018 г. в США получил официальное одобрение только один тест цоДНК, а именно тест на основе ПЦР для выявления мутаций *EGFR* при НМРЛ. Авторы заключили, что большинство тестов цоДНК не продемонстрировали достаточной клинической эффективности и что их применение должно ограничиваться только теми из них, которые уже доказали клиническую значимость или получили официальное одобрение. Идентификация геномного маркера с помощью апробированного теста цоДНК может использоваться для выбора таргетной терапии, клиническая эффективность которой была продемонстрирована при обнаружении этого же маркера в образцах опухолевой ткани. Результаты тестирования цоДНК обладают наибольшей достоверностью, если тест выполняется при прогрессировании болезни, а не в период ответа на лечение. Принимая во внимание потенциальную вероятность расхождения результатов, при недостаточном нахождении мутационных маркеров с помощью теста цоДНК целесообразно провести анализ опухолевой ткани, если это реально.

И наконец, авторы заключают, что нет достаточных доказательств клинической значимости и эффективности подобных тестов для мониторинга лечения рака на поздних стадиях, а также для выявления остаточной болезни после проведенного курса лечения на ранних стадиях рака. Не было получено также доказательств клинической эффективности тестов цоДНК для скрининга рака вне рамок клинических

исследований. Авторы признают, что накопленные знания и быстро развивающиеся технологии тестирования цоДНК очень скоро приведут к необходимости пересмотра соответствующих литературных источников и публикаций.

Геномное профилирование и выбор терапии

Поскольку обзор ASCO/CAP еще не обновлен, авторы представляют последние достижения анализа стандартных и новых вариантов клинического использования результатов исследования цоДНК нескольких основных типов солидных опухолей на поздних стадиях их развития. Стандартные варианты клинического применения результатов анализа на данном этапе ограничиваются выбором терапии.

Немелкоклеточный рак легкого

Наиболее полные и убедительные данные, касающиеся анализа цоДНК, собраны для НМРЛ. Идентификация геномных альтераций *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *RET* и *NTRK* является показанием к применению одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) таргетной терапии первой линии при лечении солидных опухолей на поздних стадиях. В Клиническом руководстве Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)

по НМРЛ (версия 4.2020)⁵⁷ рекомендуется проводить молекулярное тестирование как часть широкого молекулярного профилирования для всех пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ при постановке диагноза с последующей повторной биопсией или анализом плазмы, если невозможно получить достаточное количество опухолевой ткани для проведения теста, включающего гены *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET* и *RET* (см. таблицу). Тестирование плазмы предпочтительно для пациентов, которым по медицинским противопоказаниям нельзя выполнить инвазивную биопсию. Если у пациента при отсутствии противопоказаний к биопсии онкогенные драйверы (например, мутации *KRAS* или альтерации, которыми руководствуются при назначении таргетной терапии) не обнаруживаются при первоначальном анализе цоДНК, следует планировать повторную тканевую биопсию, учитывая, что тесты цоДНК дают до 30 % ложноотрицательных результатов.

Руководство NCCN также поддерживает проведение тестов с использованием плазмы для выявления приобретенной резистентной мутации *EGFR* T790M у пациентов с прогрессированием заболевания после использования 1-го или 2-го поколения ИТК *EGFR* или для выбора ИТК 3-го поколения осимертиниба. В этом случае при отрицательном результате анализа цоДНК, также настоятельно рекомендуется проведение повторной тканевой биопсии⁵⁸ (см. таблицу). Следует отметить, что такой клинический сценарий в США

Основные рекомендации из отдельных клинических руководств Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) (май 2020 г.)

Основные рекомендации NCCN, касающиеся использования тестов цоДНК при НМРЛ

При недостаточном количестве опухолевой ткани для анализа генов *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET* и *RET* следует выполнить повторную биопсию и/или анализ плазмы.

Тестирование образцов плазмы следует рассматривать при прогрессировании заболевания с мутацией T790M на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы *EGFR* (1-го или 2-го поколения). При отрицательном результате теста плазмы настоятельно рекомендуется взятие повторной биопсии для исследования. Врач может назначить повторную биопсию одновременно с анализом образца плазмы.

Анализ вкДНК/цоДНК не должен подменять гистологический диагноз, поставленный на основе исследования образца ткани. Результаты исследования показали, что анализ внеклеточной опухолевой ДНК в целом имеет высокую специфичность, но значительно меньшую чувствительность: показатель ложноотрицательных результатов достигает 30 %.

Стандартизированные характеристики тестов внеклеточной опухолевой ДНК пока не утверждены, и в отличие от тестов опухолевой ткани клинические рекомендации по проведению таких тестов отсутствуют.

Тесты внеклеточной опухолевой ДНК могут выявить альтерации, не связанные с основной опухолью, например, клональный гемопоэз неясного значения.

Тесты внеклеточной опухолевой ДНК используют, в частности, в следующих случаях:

- если у пациента невозможно получить образец опухолевой ткани по медицинским причинам;
- если недостаточно количества опухолевой ткани после гистологически подтвержденном первоначальном диагнозе НМРЛ, и тестирование вкДНК/цоДНК следует проводить только при планировании последующей тканевой биопсии для всех пациентов, у которых онкогенный драйвер не установлен.

Основные рекомендации NCCN, касающиеся использования тестов цоДНК при инвазивном РМЖ

При HR-положительном/HER2-отрицательном РМЖ необходимо провести анализ на мутации *PIK3CA* опухолевой ткани или цоДНК из периферической крови с целью отбора кандидатов для терапии аллелисидом в сочетании с фулвестрантом. При отрицательном результате жидкостной биопсии следует сделать анализ опухолевой ткани.

Основные рекомендации NCCN, касающиеся использования тестов цоДНК при гастроэзофагеальном раке

Геномные альтерации в солидных опухолях могут быть выявлены с помощью оценки цоДНК в плазме крови, т.е. с помощью жидкостной биопсии. Ее чаще используют для пациентов с прогрессирующим заболеванием, которым невозможно выполнить биопсию опухоли для оценки течения процесса и назначения лечения. Нахождение мутаций/альтераций в ДНК, попадающих в кровотоки из карциномы желудка (или пищевода и желудочно-пищеводного соединения), помогает определить мишени для таргетной терапии или эволюцию клонов с измененным профилем ответа на терапию. Следовательно, при исключении традиционной биопсии подробное геномное профилирование может быть осуществлено при исследовании образца плазмы методом секвенирования нового поколения в лаборатории, имеющей сертификат CLIA. Отрицательный результат должен интерпретироваться с осторожностью, поскольку он не исключает наличия в опухоли мутаций или амплификаций.

Сокращения: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; вкДНК – внеклеточная ДНК; цоДНК – циркулирующая опухолевая ДНК; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; РМЖ – рак молочной железы; CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) – Поправки по улучшению работы клинических лабораторий (нормативные стандарты, применяемые к клиническим лабораториям в США).

встречается редко, поскольку осимертиниб в настоящее время — это препарат первой линии для пациентов с классическими сенсibiliзирующими мутациями *EGFR*.

В 2 недавних публикациях подчеркнут клинический потенциал анализа цоДНК методом NGS для улучшения выявления геномных биомаркеров, перечисленных в Клиническом руководстве NCCN. В исследовании NILE (Non-invasive vs Invasive Lung Evaluation — Оценка легких неинвазивными и инвазивными методами, идентификационный номер NCT03615443) изучалась полнота и своевременность молекулярного профилирования у 282 пациентов первой линии с метастатическим НМРЛ, которым выполнялся анализ цоДНК методом NGS (Guardant360; Guardant Health) в дополнение к одному из стандартных методов тестирования по выбору врача (NGS, ПЦР, флуоресцентная гибридизация *in situ*, иммуногистохимический анализ или секвенирование по Сэнгеру).⁵⁹ Авторы установили, что дополнительный анализ цоДНК методом NGS повысил уровень выявления указанных в Клиническом руководстве NCCN геномных биомаркеров на 48 % (у 89 пациентов по сравнению с 60). Из них у 7 пациентов анализ биопсийного материала дал отрицательные результаты, у 6 количество опухолевой ткани было недостаточным для исследования и у 16 пациентов биомаркер, найденный при анализе опухолевой ткани, не обнаружен (в этой группе по выбору врача только у 12,4 % пациентов выполнялось NGS опухолевой ткани). Средний период времени, требующийся для теста цоДНК, был значительно короче, чем для анализа опухолевой ткани (9 дней по сравнению с 15; $p < 0,0001$). В другом исследовании, включавшем 264 пациента первой линии с поздними стадиями НМРЛ, при анализе цоДНК методом NGS (InVisionFirst; Inivata) было идентифицировано на 26 % больше онкогенных мутаций (у 48 пациентов по сравнению с 38), чем при тестировании опухолевой ткани.⁶⁰ В этом исследовании анализ опухолевой ткани у 178 пациентов выявил по крайней мере 1 альтерацию и был выполнен всем пациентам, у которых удалось получить достаточное количество ткани для исследования.

Развитие и разработка новых видов терапии, направленные на специфические молекулярные подтипы НМРЛ, идут быстрыми темпами, и список геномных альтераций, определяющих выбор первой и последующих линий терапии, вероятно, расширится в ближайшем будущем. Новые ключевые биомаркеры включают мутации *HER2 (ERBB2)* и *KRAS G12C*. Конъюгат антитела, препарат адо-трастузумаб эмтазин,⁶¹ воздействующий на *HER2*, обозначен в списке «Новые биомаркеры» в Клиническом руководстве NCCN как «доступный таргетный препарат для лечения рака легкого», а еще один конъюгат антитела, препарат трастузумаб дерукстефан,⁶² получил одобрение FDA как «терапия прорыва» в мае 2020 г. Ингибиторы *KRAS G12C* AMG510⁶³ и MRTX849⁶⁴ продемонстрировали 50 %-ную частоту ответа у небольшого числа пациентов — участников 1-й фазы исследований.⁶⁵ Приобретенная резистентность к осимертинибу при НМРЛ с мутациями

EGFR обусловлена различными механизмами, включая *EGFR C797S*, амплификацию *MET*, амплификацию *HER2*, мутацию *BRAF V600E* и ряд фузий (*NTRK*, *RET*, *ALK*, *BRAF*),⁶⁶ которые могут быть выявлены в результате анализа цоДНК методом NGS^{67,68} и соответственно использованы в стандартной клинической или исследовательской практике. Анализ цоДНК также способствовал пониманию механизмов приобретенной резистентности к другим видам таргетной терапии, включая ингибиторы *ALK*,^{69,70} *ROS1*,⁷¹ и *MET*.⁷²

Рак молочной железы

Наличие мутации *PIK3CA* при гормон-рецептор-положительном, *HER2*-отрицательном метастатическом раке молочной железы (РМЖ) является основанием для использования специфичного ингибитора *PI3Kα* алпелисиба в сочетании с фулвестрантом в качестве терапии второй линии на поздних стадиях болезни.⁷³ В Клиническом руководстве NCCN по инвазивному раку молочной железы (версия 4.2020)⁷⁴ рекомендуется провести анализ образцов опухолевой ткани или цоДНК⁷⁵ на наличие мутаций *PIK3CA*, если тест цоДНК⁷⁵ покажет отрицательный результат, выполнить рефлекс-тест опухолевой ткани (см. таблицу).

В недавних публикациях подчеркивается все возрастающая роль тестирования цоДНК при выборе других видов таргетной терапии, а также для изучения механизмов приобретенной резистентности к терапии РМЖ. В исследовании IMAGE (Individualized Molecular Analyses Guide Efforts, идентификационный номер NCT01939847), включавшем 26 женщин с прогрессирующим метастатическим тройным негативным РМЖ, изучалась возможность получения биоптатов метастатического материала, выполнения NGS (FoundationOne, Foundation Medicine, Inc.) и разработки рекомендаций по молекулярному профилированию опухоли в течение 28 дней, а также возможность выполнения анализа цоДНК методом NGS.⁷⁶ С учетом всех сложностей проведения NGS опухолевой ткани за ограниченный период времени только 12 (60 %) пациенток из 20 получили рекомендации на основании результатов тестирования в течение 28 дней, 6 пациенток не получили результаты NGS из-за недостаточного количества ткани для проведения анализа или недоступной для взятия материала локализации метастазов. В отличие от анализа образцов опухолевой ткани у 24 (92,3 %) из 26 пациентов геномные альтерации были успешно идентифицированы при NGS цоДНК, причем 23 (70 %) мутации из 33 совпали у тех пациенток, которым было выполнено NGS и опухолевой ткани, и цоДНК. Из 20 пациенток, которым провели NGS опухолевой ткани метастатического образования (в том числе 8 пациенткам, не получившим рекомендации в течение 28 дней), 13 пациенткам на основе полученных результатов показано лечение таргетными препаратами в качестве возможной терапии следующей линии. В исследовании 2-й фазы ингибитора пан-*HER*-рецепторов нератиниба при метастатическом РМЖ с мутацией *HER2* без амплификации анализ цоДНК методом NGS выявил ту же мутацию *HER2*, что и при NGS

опухолевой ткани у 11 (79 %) пациенток из 14, и продемонстрировал 100 %-ную специфичность.⁷⁷ В продолжающемся исследовании plasmaMATCH (идентификационный номер NCT03182634) примерно 1000 пациенток с поздними стадиями РМЖ были распределены в 5 групп в зависимости от мутационного статуса, определенного по цоДНК (использовались методы капельной цифровой ПЦР и NGS); промежуточный анализ показал, что критерии эффективности были достигнуты в группах, в которых у пациенток с мутациями *HER2* использовался нератиниб, а с мутациями *AKT1* — ингибитор АКТ-киназы капивасертиб.⁷⁸

Обследование 23 пациенток с метастатическим ER⁺ РМЖ, у которых прогрессирование болезни наблюдалось на фоне эндокринной терапии, показало, что по сравнению с метастатическим биоптатом тестирование цоДНК методом капельной цифровой ПЦР выявляло мутации *ESR1* с более высокой частотой; кроме того, тест цоДНК определял дополнительные мутации, которые отсутствовали в тканевых образцах, что, вероятно, указывало на гетерогенность опухоли.⁷⁹ В более позднем исследовании PALOMA-3 (идентификационный номер NCT01942135) полноэкзомное секвенирование цоДНК, образцы которой были взяты у 195 участниц до начала и в конце лечения, выполнялось для изучения механизмов развития резистентности к ингибитору CDK4/CDK6 палбоциклибу в комбинации с фулвестрантом в сравнении с монотерапией фулвестрантом.⁸⁰ В отличие от более ранних исследований, в которых в качестве вероятного механизма развития резистентности к ингибиторам CDK4/CDK6 рассматривались aberrации *RB1*,^{81, 82} данный анализ установил, что мутации *RB1* являются редкими (4,7 %) и зачастую субклональными (присутствующими только в части клеток), что позволяет предположить потенциальную эффективность последующей эндокринной терапии после прогрессирования на фоне комбинированной терапии. Различий в профилях приобретенных мутаций между исследуемыми группами не было. Новые триггерные мутации генов *PIK3CA* и *ESR1* (особенно Y537S) возникли после лечения в обеих группах как свидетельство того, что именно развитие резистентности к фулвестранту стало основной причиной резистентности к комбинированной терапии. У небольшой группы пациенток на фоне прогрессирования болезни также отмечались новые потенциальные мутационные мишени, включая мутации *HER2*, активирующие мутации *FGFR* и высокий уровень амплификации *FGFR2*.

Рак предстательной железы

В Клиническом руководстве NCCN по раку предстательной железы (РПЖ) (версия 2.2020) не содержится непосредственных рекомендаций по применению тестов цоДНК. Тем не менее вероятно, что отбор пациентов для назначения терапии ингибиторами поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) является самой насущной задачей, в решении которой потенциальную роль в недалеком будущем может сыграть тестирование цоДНК. В мае 2020 г. ингибитор

PARP олапариб получил одобрение FDA для лечения пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с онкогенными или потенциально онкогенными зародышевыми или соматическими мутациями генов гомологичной рекомбинации (homologous recombination repair, HRR),⁸³ а рукапариб был одобрен для пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ с зародышевыми или соматическими мутациями гена *BRCA*.⁸⁴ Высокий уровень совпадений соматических мутаций HRR в образцах плазмы и опухолевой ткани^{85–88} у пациентов с достаточным содержанием цоДНК свидетельствует о том, что анализ цоДНК — это полезный инструмент для отбора пациентов, к которым применима данная терапия. Однако конкордантность способна отличаться для отдельных мутаций (например, мутации и вариации числа копий),⁸⁶ а коммерчески доступные тесты цоДНК пока не одобрены для детекции гомозиготной утраты HRR генов.⁸⁹ Как было показано, анализ цоДНК позволяет идентифицировать реверсивные мутации *BRCA*, определяющие приобретенную резистентность к ингибиторам PARP, а также установить гетерогенность опухоли, которую невозможно оценить при взятии биопсии из единичного участка.^{90, 91}

Тестирование цоДНК изучалось и в связи с попытками понять природу первичной резистентности к абиратерону и энзалутамиду, а также в связи с распознаванием нейроэндокринной трансформации. Образцы плазмы 202 пациентов с ранее не леченным метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ, получавших абиратерон или энзалутамид, были взяты до начала терапии и проанализированы с помощью полноэкзомного и таргетного NGS.⁹² Было установлено, что анализ цоДНК позволяет получить полную картину соматических мутаций и идентифицировать классы геномных альтераций, связанных с неблагоприятными клиническими исходами, включая дефекты генов *BRCA2*, *ATM* и *TP53*. Увеличение числа копий *AR* и миссенс-мутации лиганд-связывающего домена *AR* не влияли на ответ, однако усечение *AR* ассоциировалось с первичной резистентностью. В отдельном исследовании были проанализированы образцы плазмы и опухолевой ткани 62 мужчин с метастатическим РПЖ, и результаты показали, что геномные и эпигеномные особенности кастрационно-резистентного нейроэндокринного РПЖ могут быть выявлены с помощью тестов цоДНК.⁹³ Анализ цоДНК с использованием таргетной панели, включающей идентификацию геномных (*TP53*, *RB1*, *CYLD*, *AR*) и эпигеномных альтераций (гипо- и гиперметилирование 20 различных участков), позволяет выявить пациентов с нейроэндокринным РПЖ. Определение нейроэндокринных особенностей с помощью тестирования образцов плазмы может повлиять на принятие решения о выборе метода лечения, отличного от воздействия на андрогенные рецепторы.

Колоректальный рак

В Клиническом руководстве NCCN по раку толстой кишки (версия 3.2020) не содержится непосредственных рекомендаций по применению тестов цоДНК.

Биомаркеры опухолевой ткани при метастатическом колоректальном раке (КРР) используются для прогнозирования ответа на таргетные препараты и выбора терапии. В частности, пациентам с мутациями *KRAS*, *NRAS* и *BRAF* не следует назначать анти-EGFR моноклональные антитела, такие как цетуксимаб или панитумумаб, поскольку их опухоли резистентны к блокаде EGFR.^{94, 95} Для пациентов с КРР с мутацией *BRAF* V600E эффективен ИТК BRAF энкорафениб в сочетании с анти-EGFR моноклональным антителом цетуксимабом.^{96, 97} И наконец, КРР с амплификацией *HER2* и диким типом *RAS* и *BRAF* отвечает на терапию трастузумабом в сочетании либо с лапатинибом,⁹⁸ либо с пертузумабом.⁹⁹ Хотя биомаркеры плазмы пока не получили одобрения для выбора терапии, исследования продемонстрировали высокую конкордантность между геномными альтерациями, выявляемыми в образцах опухолевой ткани и плазмы при метастатическом КРР.^{100–103} Для подтверждения прогностической ценности геномного профилирования, основанного на образцах плазмы, необходимы дальнейшие исследования.

Метастатический КРР — первое заболевание, при котором жидкостная биопсия использовалась для изучения механизмов приобретенной резистентности к системной терапии. В 2012 г. в 2 ключевых исследованиях установили, что возникновение мутаций *KRAS* является механизмом развития резистентности к блокаде EGFR.^{104–105} Примечательно, что аллели с мутациями *KRAS* обнаруживались в плазме пациентов за 10 мес до возникновения радиографических признаков прогрессирования заболевания. Дальнейшее наблюдение пациентов после прекращения лечения анти-EGFR моноклональными антителами показало снижение числа резистентных клонов с мутациями *KRAS*, что указывает на возможность повторной анти-EGFR терапии у таких пациентов.^{101, 106–108} Анализ цоДНК позволил установить, что, помимо возникновения мутаций *KRAS*, механизмом развития приобретенной резистентности к анти-EGFR моноклональным антителам являются мутации во внеклеточном домене *EGFR*.^{108, 109} Когда *HER2*-таргетную терапию начали применять в качестве нового метода лечения метастатического КРР с амплификацией *HER2*, анализ цоДНК позволил идентифицировать плазматические биомаркеры ответа и резистентности к *HER2*-таргетной терапии у таких пациентов.¹¹⁰ Образцы плазмы пациентов, получавших трастузумаб и лапатиниб в исследовании HERACLES (идентификационный номер NTC03225937), брались до начала лечения, затем каждые 15 дней на протяжении всего курса терапии и на момент обнаружения радиографических признаков прогрессирования болезни. Циркулирующая в плазме опухолевая ДНК анализировалась методом NGS с использованием 73-генной панели. Мутации и/или вариации числа копий генов *RAS*, *BRAF*, *PIC3CA*, *MAP2K1*, *HER2* и *EGFR* ассоциировались либо с первичной, либо с приобретенной резистентностью к двойному ингибированию *HER2*.¹¹⁰ Интересно, что мутации *RAS* и *BRAF* выявлялись в образцах плазмы

до начала лечения и свидетельствовали о первичной резистентности к блокаде *HER2*. Хотя, согласно протоколу, в исследование могли быть включены только пациенты с диким типом *RAS*, все пациенты получали анти-EGFR терапию до начала исследования, что привело к возникновению клонов с мутациями *RAS*. Если бы тесты цоДНК изначально использовались для отбора пациентов, соответствующих критериям назначения *HER2*-таргетной терапии, 86 % пациентов с обнаруженной первичной резистентностью смогли бы избежать неэффективного лечения. Эти данные демонстрируют важность жидкостной биопсии как неинвазивного молекулярного инструмента для мониторинга клональной эволюции в реальном времени и выбора соответствующей терапии.

Гастроэзофагеальный рак

В Клиническом руководстве NCCN по раку желудка (версия 2.2020), а также раку пищевода и пищеводно-желудочного перехода (версия 2.2020) поддерживается использование анализа цоДНК методом NGS для выявления альтераций (мишеней для таргетной терапии) или клонов с измененной чувствительностью к терапии у пациентов, которым невозможно выполнить биопсию и NGS образца опухолевой ткани, однако подчеркивается, что отрицательные результаты анализа цоДНК не исключают наличия геномных изменений (см. таблицу).

В недавних исследованиях оценивалась роль анализа цоДНК при аденокарциноме желудка и пищевода. В отличие от КРР аденокарцинома желудка и пищевода характеризуется значительной исходной геномной гетерогенностью, вследствие чего первичные опухоли и метастазы могут иметь совершенно различные таргетируемые мутации. В таких случаях профилирование цоДНК способно дать более точную характеристику метастатического заболевания. В самом деле, NGS опухолевой ткани продемонстрировало значительное (36 %) расхождение между первичным и метастатическим очагами,^{111–113} чем, вероятно, объясняются неудачи применения таргетной терапии при аденокарциноме желудка и пищевода. При таком расхождении профилей первичной опухоли и метастазов отмечалась конкордантность 87,5 % для онкогенных альтераций, обнаруженных в метастатической ткани и цоДНК, что свидетельствует о потенциальной пользе профилирования цоДНК в подборе таргетной терапии для лечения метастатических опухолей.¹¹²

Трастузумаб является единственным препаратом, назначаемым на основе геномного профилирования, одобренным для 15–20 % пациентов с аденокарциномой желудка и пищевода с амплификацией *HER2*. Анализ цоДНК методом NGS у пациентов, лечившихся трастузумабом, показал, что у пациентов с врожденной резистентностью к блокаде *HER2* число копий гена росло при радиографических признаках прогрессирования болезни, в то время как у пациентов с приобретенной резистентностью число копий *HER2* снижалось во время лечения и оставалось

на уровне ниже исходного при прогрессировании. Ранее существовавшие и вновь появившиеся мутации *HER2*, *ERBB4*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PIK3C3* и *NF1* ассоциировались с резистентностью к блокаде *HER2*.¹¹⁴ В другом похожем исследовании профилирование цоДНК у пациентов, получавших лапатиниб в качестве терапии первой линии, показало, что только у одного больного с выявленной в цоДНК амплификацией *HER2* наблюдался ответ на *HER2*-таргетную терапию. Кроме того, возникновение амплификаций генов *EGFR*, *MET*, *FGFR2*, *MYC*, *CCNE1*, а также мутаций *FGFR1* и *PIK3CA* ассоциировалось с приобретенной резистентностью к ингибиторам *HER2*.¹¹⁵ Значение амплификации *HER2*, обнаруженной в цоДНК, как предиктора ответа на терапию ингибиторами *HER2* было подтверждено в более крупной когорте пациентов с аденокарциномой желудка и пищевода, а комбинированная оценка амплификации *HER2* в опухолевой ткани и цоДНК повышала предиктивную ценность, свидетельствуя о том, что комплементарное тестирование методом NGS опухолевой ткани и цоДНК может быть оптимальным подходом к выбору терапии.¹¹³

Панкреатобилиарные опухоли

В Клиническом руководстве NCCN по аденокарциноме поджелудочной железы и опухолям гепатобилиарной системы (версия 3.2020) нет непосредственных рекомендаций по использованию тестов цоДНК на поздних стадиях заболевания, однако упоминается об исследовании цоДНК в качестве потенциального маркера для скрининга рака поджелудочной железы.

Было показано, что жидкостная биопсия при панкреатобилиарных опухолях отражает генетические изменения, присутствующие в опухоли пациента. Исследование, в котором сравнивались результаты NGS опухолевой ткани и цоДНК у 26 пациентов с поздними стадиями панкреатобилиарных карцином, показало высокую конкордантность между 2 типами образцов: 90,3 % мутаций выявлялись как в опухолевой ткани, так и в цоДНК.¹¹⁶ Поскольку при этих видах опухолей биоптатный материал часто не подходит для геномного анализа, NGS цоДНК может стать инструментом для молекулярного профилирования и выбора таргетной терапии. Олапариб был одобрен в качестве поддерживающего лечения для взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с онкогенными или потенциально онкогенными зародышевыми мутациями *BRCA*, однако применение таргетной терапии, основанной на соматических генетических мутациях, которые могут быть обнаружены при анализе цоДНК, еще предстоит оценить или одобрить.

В отличие от рака поджелудочной железы при опухолях билиарной системы часто встречаются мутации, которые могут стать мишенью для таргетной терапии. Потенциальной мишенью являются слияния или перестройки *FGFR2* при поздних стадиях внутриспеченочной холангиокарциномы. Несколько ингибиторов *FGFR* находятся в стадии разработки, и один из них, пемигатиниб, недавно

был одобрен для лечения метастатической внутриспеченочной холангиокарциномы со слиянием или перестройкой в гене *FGFR2*.¹¹⁷ При проведении серии тестов цоДНК у таких пациентов с внутриспеченочной холангиокарциномой, получавших различные ингибиторы *FGFR*, возникали многочисленные точечные мутации в киназном домене *FGFR2* при прогрессировании болезни.^{118, 119} Полученные данные свидетельствуют о зависимости этих опухолей от сигнального пути *FGFR* и могут помочь при выборе способов преодоления резистентности. Еще одной мишенью при внутриспеченочной холангиокарциноме является новая мутация *IDH1*. В недавно опубликованном исследовании 3-й фазы, в котором сравнивалось действие ингибитора *IDH1* ивосидениба и плацебо у пациентов с ранее леченной метастатической *IDH1*-мутантной холангиокарциномой, терапия ивосиденибом привела к значительному улучшению показателей выживаемости без прогрессирования.¹²⁰ Хотя в этом исследовании для определения мутационного статуса *IDH1* использовалось NGS опухолевой ткани, результаты ретроспективного анализа цоДНК у таких пациентов продемонстрировали 92 %-ную конкордантность между мутациями, обнаруженными в цоДНК и опухолевой ткани, что свидетельствует о валидности жидкостной биопсии в качестве метода отбора пациентов для терапии, направленной на *IDH1*.¹²¹

Меланома

Клиническое руководство NCCN по меланоме кожи (версия 3.2020) не содержит непосредственных рекомендаций, касающихся анализа цоДНК, однако указывает на то, что усовершенствованные тесты для выявления мутаций *BRAF* и *KIT* находятся в стадии разработки, и дает ссылки на публикации о нахождении мутаций *BRAF* V600 при анализе цоДНК.^{122–124} Результаты изучения 732 пациентов с метастатической меланомой и установленными мутациями *BRAF* V600E или *BRAF* V600K, участвовавших в 4 клинических исследованиях эффективности дабрафениба или траметиниба, показали, что эти мутации обнаруживались в плазме до начала лечения у 76 и 81 % больных соответственно.¹²⁴

Тканево-независимые биомаркеры

Тканево-независимые препараты, одобренные FDA на сегодняшний день, включают ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (ТРК) энтрактиниб и ларотректиниб для лечения опухолей со слиянием генов *NTRK* и анти-PD-1 антитело пембролизумаб для опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации неправильно спаренных оснований, а также для опухолей с высокой мутационной нагрузкой. Национальное клиническое руководство не содержит рекомендаций по анализу этих биомаркеров в плазме, однако в отдельных случаях анализ цоДНК может быть полезным. При интерпретации результатов следует учитывать перечень генов и методологию используемых коммерческих тестов NGS,

поскольку включение генов *NTRK*¹²⁵ и определение микросателлитной нестабильности^{126, 127} в этих тестах варьируются. Мутационная нагрузка опухоли в образцах крови сейчас изучается в качестве потенциального предиктивного биомаркера эффективности иммунотерапии при НМРЛ, однако не включена в большинство коммерческих NGS-тестов цоДНК.^{128, 129} Сообщается о выявлении в цоДНК приобретенных резистентных мутаций после лечения ингибиторами ТРК 1-го поколения и о том, что новое поколение ТРК-ингибиторов сейчас находится в стадии разработки.^{130, 131}

Стратификация риска, оценка ответа и мониторинг резистентности

Хотя в большинстве публикаций описаны исследования, в которых анализ цоДНК использовался для выбора прецизионной противоопухолевой терапии, возрастающая доступность этого неинвазивного диагностического метода мотивирует поиск его применения и для других целей. Далее авторы освещают 3 основных потенциальных области применения цоДНК (помимо выбора терапии для лечения солидных опухолей на поздних стадиях): стратификацию риска, оценку ответа и мониторинг резистентности (рис. 1).

Стратификация риска

Уровни цоДНК изучались в качестве прогностического биомаркера для многих видов рака. В исследовании 164 пациентов с метастатическим тройным негативным РМЖ плазматическая фракция цоДНК $\geq 10\%$ (определенная методом полногеномного секвенирования с низким покрытием⁸⁸) ассоциировалась с худшей выживаемостью

(медиана 6,4 мес по сравнению с 15,9 мес; логранговое значение $p < 0,001$).¹³² Изучение плазматической цоДНК при метастатической меланоме с мутациями *BRAF* V600 в упоминавшихся ранее клинических исследованиях дабрафениба или траметиниба показало, что пациенты с мутациями *BRAF* V600, обнаруженными в плазме до начала терапии, имели более высокую опухолевую нагрузку и более низкие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с пациентами без мутаций.¹²⁴ В нескольких исследованиях была подтверждена прогностическая ценность цоДНК при поздних стадиях протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Высокий уровень цоДНК до начала лечения четко коррелировал с высокой опухолевой нагрузкой и являлся независимым предиктором низких показателей ОВ.^{133–135} Интуитивно можно предположить, что подобные опухоли высокого риска, выделяющие в плазму значительные количества цоДНК, требуют более агрессивного лечения. Таким образом, тест цоДНК может использоваться в качестве прогностического биомаркера для стратификации риска, например, при планировании клинических исследований, в которых пациенты с высоким уровнем цоДНК могут быть направлены в группу более интенсивной терапии, а пациенты с низким уровнем получают щадящее лечение (рис. 2). Такой подход существенно не отличается от подхода в исследованиях минимальной остаточной болезни, в которых цоДНК-положительные пациенты получают непрерывную терапию, в то время как цоДНК-отрицательным пациентам разрешается сделать перерыв в лечении.¹³⁶

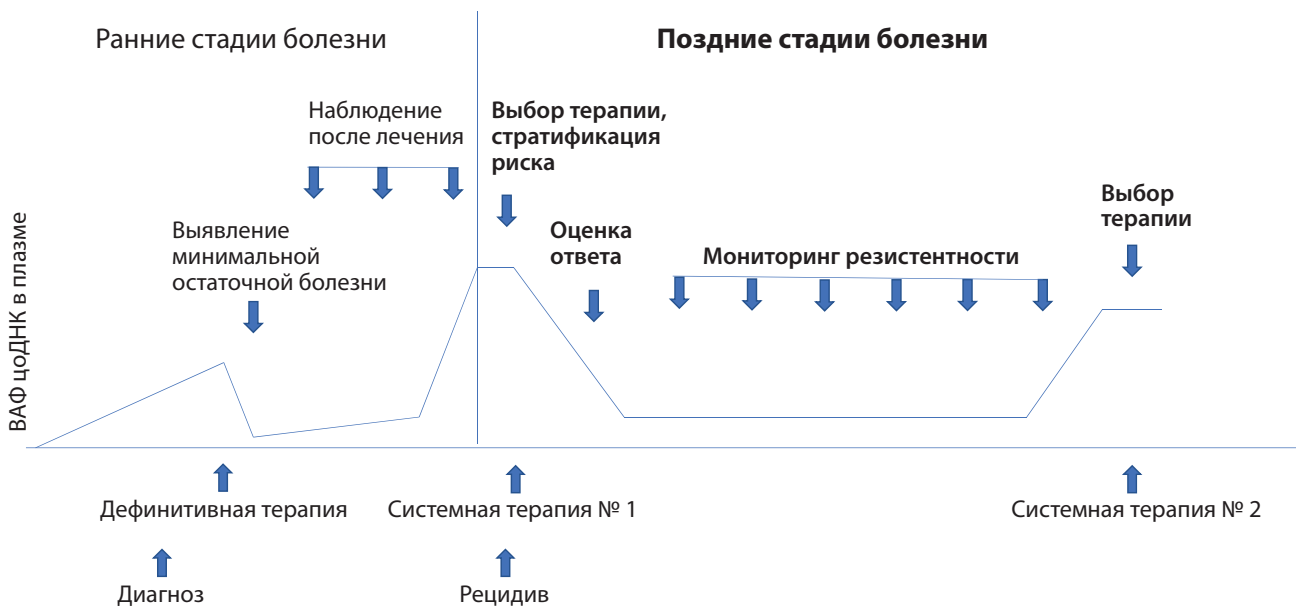


Рис. 1. Возможное применение анализа циркулирующей в плазме опухолевой ДНК (цоДНК) на протяжении болезни. Сокращение: ВАФ – вариантная аллельная фракция.

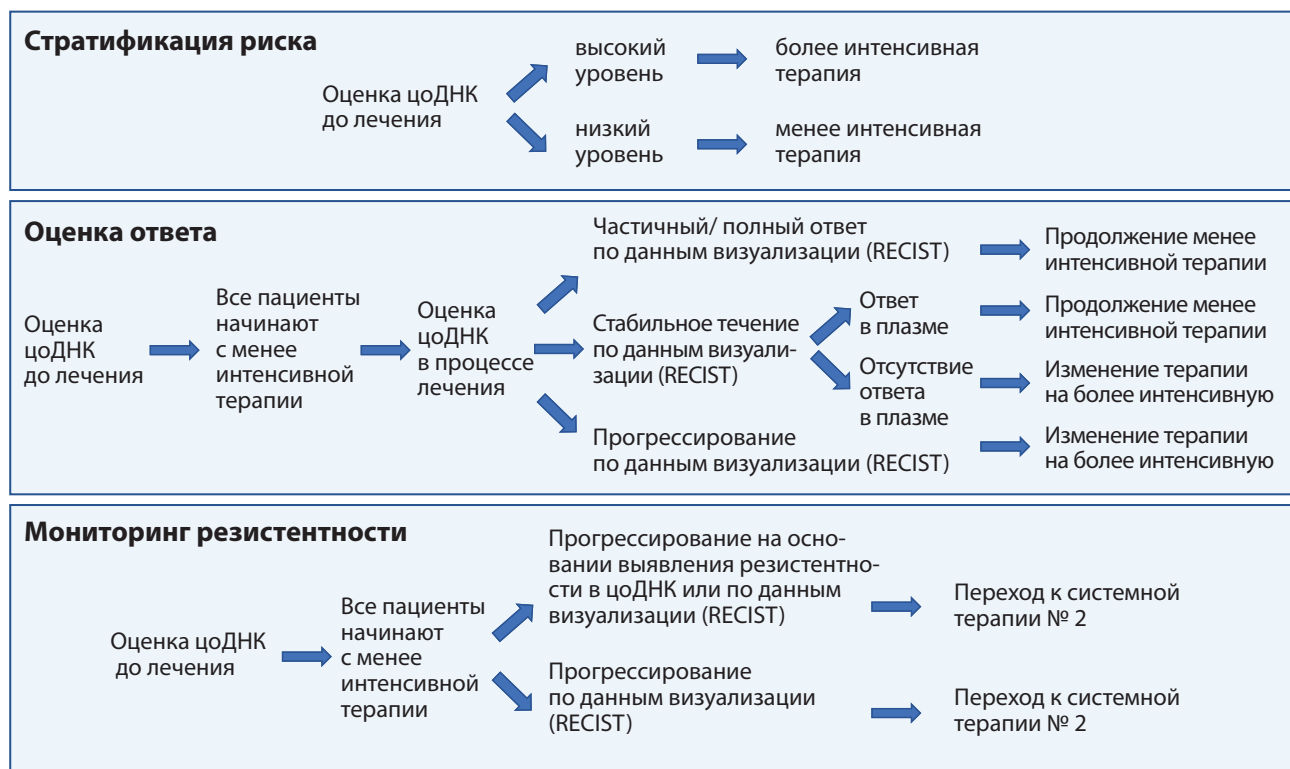


Рис. 2. Дизайн исследований для оценки клинической пользы новых возможностей для использования анализа циркулирующей в плазме опухолевой ДНК (цоДНК) на поздних стадиях при солидных опухолях.

Сокращение: RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей.

Оценка ответа

Оценка ответа на терапию с помощью анализа цоДНК была впервые описана в контексте улучшения клинических исходов при снижении уровня онкогенных альтераций после начала лечения соответствующими таргетными препаратами. Примеры включают лечение НМРЛ с мутациями *EGFR* или слиянием гена *RET* ингибиторами *EGFR* или *RET*,^{15,137,138} лечение *BRAF* V600-положительной метастатической меланомы ингибиторами *BRAF*¹³⁹ и лечение солидных опухолей с мутацией *AKT E17K* ингибиторами *AKT* в исследовании с дизайном *basket*.¹⁴⁰ Однако недавние публикации также продемонстрировали потенциальную пользу оценки ответа на лечение с помощью тестов цоДНК для многих видов системной терапии и различных типов рака. В исследовании ВЕЕСН, в котором изучалось лечение ER⁺ метастатического РМЖ паклитакселом плюс плацебо и паклитакселом в сочетании с капивасертибом (идентификационный номер NCT01625286), супрессия вероятных онкогенных мутаций в цоДНК спустя 4 нед лечения по сравнению с исходным уровнем ассоциировалась с увеличением медианы ВВП (11,1 мес vs 6,4 мес; отношение рисков (ОР) 0,20; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,083–0,50; $p < 0,0001$; логранговый тест). При этом супрессия цоДНК могла наблюдаться уже после 8 дней лечения.¹⁴¹ В исследовании метастатического кастрационно-резистентного РПЖ снижение цоДНК (при базовом уровне

более 7 %) наблюдалось при всех видах терапии, которая была связана со снижением простат-специфического антигена (≥ 30 %).¹⁴² Снижение цоДНК ассоциировалось с улучшением ОВ в исследовании олапариба TOPARP-A (идентификационный номер NCT01682772) и улучшением общего ответа и радиологической ВВП в исследовании ипатасертиба А. MARTIN (идентификационный номер NCT01485861).¹⁴³ В обследовании пациентов с метастатическим КРР, получавших химиотерапию 1-й линии, у абсолютного (98,1 %) большинства до начала лечения выявлялись цоДНК, а их существенное снижение до начала 2-го цикла ассоциировалось с радиологическим ответом на 8–10-й нед (отношение шансов 5,25 для 10-кратного снижения уровня цоДНК; $p = 0,016$).¹⁴⁴ Исследование PLACOL (идентификационный номер NCT01983098) также показало, что раннее изменение уровня концентрации цоДНК после 1 или 2 циклов химиотерапии может быть предиктором эффективности терапии у пациентов с метастатическим КРР.¹⁴⁵ В лонгитюдном исследовании цоДНК при метастатическом раке поджелудочной железы снижение уровня мутантного *KRAS* в плазме спустя 2 нед после начала системной терапии оценивалось как ранний признак ответа на химиотерапию и ассоциировалось с клиническими исходами более выражено, чем изменения в белковых опухолевых маркерах.^{146, 147} У пациентов с НМРЛ, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек, ответ теста цоДНК (определяемый как относительное

снижение мутантной аллельной фракции $>50\%$ по сравнению с исходным уровнем для мутаций с самой высокой исходной аллельной фракцией) соответствовал радиографическому ответу (коэффициент каппа Коэна 0,753) и ассоциировался с улучшением показателей ВВП (ОР 0,29; 95 % ДИ 0,09–0,89; $p = 0,03$) и ОВ (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,05–0,62; $p = 0,007$). Медиана периода времени до возникновения первого ответа в виде снижения уровня цоДНК составила 24,5 дня, по сравнению с медианой радиографического ответа (72,5 дня).¹⁴⁸ На основе этих данных наш центр проводит адаптивное исследование (идентификационный номер NCT04166487), в котором использует оценку ответа на терапию с помощью анализа цоДНК у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих монотерапию пембролизумабом; показатели ответа могут в дальнейшем использоваться для принятия решения о назначении более интенсивного лечения (пембролизумаб плюс двойная химиотерапия). При НМРЛ с экспрессией PD-L1 и отсутствием биомаркеров для таргетной терапии 1-й линии первоначальной стратегией является монотерапия пембролизумабом, который способен вызвать длительный ответ у некоторой части пациентов, хотя радиографический ответ не всегда очевиден. Динамический мониторинг цоДНК дает возможность оценить ответ, который не всегда обнаруживается при визуализационных исследованиях, а при отсутствии молекулярного ответа позволяет перейти раньше к более интенсивному режиму (пембролизумаб плюс двойная химиотерапия). Наша гипотеза заключается в том, что такой более щадящий начальный подход может привести к тем же результатам, что и эмпирическое лечение комбинированной терапией всех пациентов. Чтобы установить клиническую целесообразность использования цоДНК для оценки ответа на терапию, необходимы дополнительные проспективные адаптивные исследования (см. рис. 2). Ограничения этого метода также требуют дополнительного изучения. Так, например, в недавнем исследовании пациентов с метастатической меланомой с метастазами в мозг не удалось провести мониторинг внутричерепной активности патологического процесса болезни с помощью анализа цоДНК¹⁴⁹ из-за существующего гематоэнцефалического барьера.

Мониторинг резистентности

В то время как оценка ответа позволяет судить об эффективности начатой системной терапии, мониторинг резистентности направлен на выявление прогрессирования болезни на фоне или после проведенного лечения еще до возникновения клинических и радиологических признаков. Обзор публикаций, посвященных обнаружению приобретенной резистентности на основе анализа плазмы, дается выше (см. раздел «Геномное профилирование и выбор терапии»). Мониторинг компонентов вкДНК в плазме (помимо цоДНК), например ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) при ВПЧ-ассоциированном орофарингеальном раке и раке шейки матки, изучался в обсервационных и ретроспективных исследованиях и продемонстрировал связь уровней

вкДНК ВПЧ с опухолевой нагрузкой и ответом на лечение.^{150, 151} Раннее выявление резистентности может способствовать изменению терапевтического подхода или частоты визуализационного контроля, однако, как и при оценке ответа на лечение, необходимы проспективные исследования, чтобы установить, приведут ли изменения схемы лечения, основанные на результатах анализа цоДНК, к улучшению клинических исходов (см. рис. 2). В исследовании APPLE (идентификационный номер NCT02856893) пациенты с *EGFR*-мутантным НМРЛ рандомизированы в 3 группы (1:1:1): осимертиниб в качестве терапии 1-й линии по сравнению с гефитинибом 1-го поколения (ИТК *EGFR* 1-го поколения), затем осимертиниб при прогрессировании, установленном на основании детекции *EGFR* T790M в цоДНК по сравнению с гефитинибом, затем осимертиниб при прогрессировании, установленном на основании результатов визуализационного исследования. Остается еще много вопросов, касающихся в том числе оптимальных интервалов для мониторинга резистентности с использованием образцов плазмы, а также молекулярных изменений, которые необходимо отслеживать. Вероятно, клинические решения на основании результатов анализа цоДНК должны приниматься с учетом как повышения уровня исходных онкогенных альтераций, так и появления новых вариантов, способных достоверно или потенциально повлиять на развитие резистентности.

Выводы

В современной онкологии принятие клинических решений все чаще зависит от молекулярной стратификации, а назначение таргетной и других видов системной терапии основывается на идентификации специфических геномных биомаркеров в различных видах опухолей. В самом деле, наш терапевтический арсенал еще никогда не был столь богат, и этим определяется потребность в быстрых и доступных диагностических методах, позволяющих подбирать оптимальную лечебную стратегию для каждого пациента. Анализ цоДНК расширяет возможности геномного профилирования (особенно у пациентов, у которых нереально получить достаточное количество опухолевой ткани для анализа), а надежные коммерческие тесты цоДНК сейчас стали доступны для использования в обычной клинической практике. Клиницисты должны понимать преимущества и недостатки тестов цоДНК по сравнению с исследованием опухолевой ткани и учитывать вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при интерпретации полученных данных. Хотя стандартное клиническое использование тестов цоДНК сейчас ограничено арсеналом доступных терапевтических возможностей, молекулярное профилирование через регулярные временные интервалы в течение продолжительного периода и выявление динамических изменений в цоДНК, вероятно, в ближайшем будущем найдут более широкое применение в лечении пациентов с метастатическими солидными опухолями.

Авторы полагают, что следующим приоритетным шагом в применении тестов цоДНК будет оценка ответа на терапию и мониторинг резистентности. По их мнению, динамическое длительное профилирование с помощью анализа цоДНК позволит распознавать ответ на терапию или признаки прогрессирования болезни эффективнее и быстрее, чем визуализационные методы, а также будет способствовать более точной интерпретации ее неоднозначных результатов, а значит, даст

возможность своевременно менять терапию. Тем не менее остается еще много вопросов, касающихся оптимального периода времени для проведения анализа, качества тестов и пороговых значений ВАФ, необходимых для принятия адекватных клинических решений. Новые исследования будут иметь решающее значение для определения возможностей клинического применения тестов цоДНК помимо их использования для выбора терапии.

Литература

- Malone E.R., Oliva M., Sabatini P.J.B. et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med* 2020;12:8.
- El-Deiry W.S., Goldberg R.M., Lenz H.J. et al. The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:305–43.
- Cheng M.L., Solit D.B. Opportunities and challenges in genomic sequencing for precision cancer care. *Ann Intern Med* 2018;168:221–2.
- Cheng M.L., Berger M.F., Hyman D.M. et al. Clinical tumour sequencing for precision oncology: time for a universal strategy. *Nat Rev Cancer* 2018;18:527–8.
- Jahr S., Hentze H., Englisch S. et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001;61:1659–65.
- Aucamp J., Bronkhorst A.J., Badenhorst C.P.S., Pretorius P.J. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biol Rev* 2018;93:1649–83.
- Chiu R.W.K., Chan L.Y.S., Lam N.Y.L. et al. Quantitative analysis of circulating mitochondrial DNA in plasma. *Clin Chem* 2003;49:719–26.
- Snyder M.W., Kircher M., Hill A.J. et al. Cell-free DNA Comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell* 2016;164:57–68.
- Ulz P., Thallinger G.G., Auer M. et al. Inferring expressed genes by whole-genome sequencing of plasma DNA. *Nat Genet* 2016;48:1273–8.
- Lui Y.Y., Chik K.W., Chiu R.W. et al. Predominant hematopoietic origin of cell-free DNA in plasma and serum after sex-mismatched bone marrow transplantation. *Clin Chem* 2002;48:421–7.
- Mandel P., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguine chez l'Homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948;142(2–4):241–3.
- Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra24.
- Diehl F., Li M., Dressman D. et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:16368–73.
- Diehl F., Schmidt K., Choti M.A. et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008;14:985–90.
- Oxnard G.R., Paweletz C.P., Kuang Y. et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res* 2014;20:1698–705.
- Sacher A.G., Paweletz C., Dahlberg S.E. et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1014–22.
- Malapelle U., Sireira R., Jantus-Lewintre E. et al. Profile of the Roche cobas® EGFR mutation test v2 for non-small cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:209–15.
- Garcia E.P., Minkovsky A., Jia Y. et al. Validation of OncoPanel: a targeted next-generation sequencing assay for the detection of somatic variants in cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:751–8.
- Cheng D.T., Mitchell T.N., Zehir A. et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): a hybridization capture-based next-generation sequencing clinical assay for solid tumor molecular oncology. *J Mol Diagn* 2015;17: 251–64.
- Benayed R., Offin M., Mullaney K. et al. High yield of RNA sequencing for targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with no mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden. *Clin Cancer Res* 2019;25:4712–22.
- Ross D.S., Liu B., Schram A.M. et al. Enrichment of kinase fusions in ESR1 wild-type, metastatic breast cancer revealed by a systematic analysis of 4854 patients. *Ann Oncol* 2020;31:991–1000.
- Solomon J.P., Hechtman J.F. Detection of NTRK fusions: merits and limitations of current diagnostic platforms. *Cancer Res* 2019;79:3163–8.
- Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S. et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126:9–16.
- Razavi P., Li B.T., Brown D.N. et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. *Nat Med* 2019;25:1928–37.
- Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M. et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell* 2017;21:374–82.e4.
- Nix D.A., Hellwig S., Conley C. et al. The stochastic nature of errors in next-generation sequencing of circulating cell-free DNA. *PLoS One* 2020;15:e0229063.
- Husain H., Melnikova V.O., Kosco K. et al. Monitoring daily dynamics of early tumor response to targeted therapy by detecting circulating tumor DNA in urine. *Clin Cancer Res* 2017;23:4716–23.
- Miller A.M., Shah R.H., Pentsova E.I. et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. *Nature* 2019;565:654–8.
- De Mattos-Arruda L., Mayor R., Ng C.K.Y. et al. Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun* 2015;6:8839.
- Wang Y., Springer S., Mulvey C.L. et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med* 2015;7:293ra104.
- Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370:1287–97.
- Husain H., Nykin D., Bui N. et al. Cell-free DNA from ascites and pleural effusions: molecular insights into genomic aberrations and disease biology. *Mol Cancer Ther* 2017;16:948.
- Schwarzenbach H., Nishida N., Calin G.A., Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:145–56.
- Shigeyasu K., Toden S., Zumwalt T.J. et al. Emerging role of MicroRNAs

- as liquid biopsy biomarkers in gastrointestinal cancers. *Clin Cancer Res* 2017;23:2391–9.
35. Pantel K., Alix-Panabieres C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med* 2010;16:398–406.
 36. Sparano J., O'Neill A., Alpaugh K. et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:1700–6.
 37. Cohen S.J., Punt C.J.A., Iannotti N. et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3213–21.
 38. Effenberg K.E., Schroeder C., Hanssen A. et al. Improved risk stratification by circulating tumor cell counts in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24: 2844–50.
 39. Liu M.C., Oxnard G.R., Klein E.A. et al; on behalf of the CCGA Consortium. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol* 2020;31:745–59.
 40. Chaudhuri A.A., Chabon J.J., Lovejoy A.F. et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer Discov* 2017;7:1394–403.
 41. Christensen E., Birkenkamp-Demtroder K., Sethi H. et al. Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1547–57.
 42. Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I. et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science* 2020;369:eabb9601.
 43. Bronkhorst A.J., Ungerer V., Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif* 2019;17:100087.
 44. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J. et al. Liquid biopsies come of age: toward implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer* 2017;17:223–38.
 45. Heitzer E., Haque I.S., Roberts C.E.S., Speicher M.R. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet* 2019;20:71–88.
 46. Corcoran R.B., Chabner B.A. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. *N Engl J Med* 2018;379:1754–65.
 47. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C. et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review. *J Clin Oncol* 2018;36:1631–41.
 48. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C. et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:1242–53.
 49. Lee T.H., Montalvo L., Chrebtow V., Busch M.P. Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma. *Transfusion* 2001;41:276–82.
 50. Sorber L., Zwaenepoel K., Jacobs J. et al. Specialized blood collection tubes for liquid biopsy: improving the preanalytical conditions. *Mol Diagn Ther* 2020;24:113–24.
 51. Warton K., Yuwono N.L., Cowley M.J. et al. Evaluation of Streck BCT and PAXgene stabilised blood collection tubes for cell-free circulating DNA studies in plasma. *Mol Diagn Ther* 2017;21:563–70.
 52. Siravegna G., Marsoni S., Siena S., Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:531–48.
 53. Hu Y., Alden R.S., Odegaard J.I. et al. Discrimination of germline EGFR T790M mutations in plasma cell-free DNA allows study of prevalence across 31,414 cancer patients. *Clin Cancer Res* 2017;23:7351–9.
 54. Slavin T.P., Banks K.C., Chudova D. et al. Identification of incidental germline mutations in patients with advanced solid tumors who underwent cell-free circulating tumor DNA sequencing. *J Clin Oncol* 2018;36:3459–65.
 55. Hu Y., Ulrich B.C., Supplee J. et al. False-positive plasma genotyping due to clonal hematopoiesis. *Clin Cancer Res* 2018;24:4437–43.
 56. Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J. et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New Engl J Med* 2014;371:2488–8.
 57. National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed January 6, 2020. [nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
 58. Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3375–82.
 59. Leigh N.B., Page R.D., Raymond V.M. et al. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:4691–700.
 60. Pritchett M.A., Camidge D.R., Patel M. et al. Prospective clinical validation of the InVisionFirst-lung circulating tumor DNA assay for molecular profiling of patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.18.00299.
 61. Li B.T., Shen R., Buonocore D. et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2532–7.
 62. Tsurutani J., Iwata H., Krop I. et al. Targeting HER2 with trastuzumab deruxtecan: a dose-expansion, phase I study in multiple advanced solid tumors. *Cancer Discov* 2020;10:688–701.
 63. Canon J., Rex K., Saiki A.Y. et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* 2019;575:217–23.
 64. Hallin J., Engstrom L.D., Hargis L. et al. The KRAS^{G12C} inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. *Cancer Discov* 2020;10:54–71.
 65. Dueling KRASG12C inhibitors achieve responses. *Cancer Discov* 2020;10(1):10.
 66. Leonetti A., Sharma S., Minari R. et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019;121:725–37.
 67. Oxnard G.R., Hu Y., Mileham K.F. et al. Assessment of resistance mechanisms and clinical implications in patients with EGFR T790M-positive lung cancer and acquired resistance to osimertinib. *JAMA Oncol* 2018;4:1527–34.
 68. Ramalingam S.S., Cheng Y., Zhou C. et al. LBA50 Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):mdy424-063.
 69. Dagogo-Jack I., Brannon A.R., Ferris L.A. et al. Tracking the evolution of resistance to ALK tyrosine kinase inhibitors through longitudinal analysis of circulating tumor DNA. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.17.00160.
 70. Dagogo-Jack I., Rooney M., Lin J.J. et al. Treatment with next-generation ALK inhibitors fuels plasma ALK mutation diversity. *Clin Cancer Res* 2019;25:6662–70.
 71. Dagogo-Jack I., Rooney M., Nagy R.J. et al. Molecular analysis of plasma from patients with ROS-positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019;14:816–24.
 72. Recondo G., Bahcall M., Spurr L.F. et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res* 2020;26:2615–25.
 73. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929–40.

74. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Invasive Breast Cancer. Version 4.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed January 6, 2020. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
75. Higgins M.J., Jelovac D., Barnathan E. et al. Detection of tumor PIK3CA status in metastatic breast cancer using peripheral blood. *Clin Cancer Res* 2012;18:3462–9.
76. Parsons H.A., Beaver J.A., Cimino-Mathews A. et al. Individualized Molecular Analyses Guide Efforts (IMAGE): a prospective study of molecular profiling of tissue and blood in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:379–86.
77. Ma C.X., Bose R., Gao F. et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of HER2 mutations in HER2 nonamplified metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5687–95.
78. Turner N., Kingston B., Kilburn L. et al. Abstract GS3-06: results from the plasmaMATCH trial: a multiple parallel cohort, multi-centre clinical trial of circulating tumour DNA testing to direct targeted therapies in patients with advanced breast cancer (CRUK/15/010). *Cancer Res* 2020;80(4 suppl):GS3–06.
79. Chu D., Paoletti C., Gersch C. et al. ESR1 mutations in circulating plasma tumor DNA from metastatic breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2016;22:993–9.
80. Leary B., Cutts R.J., Liu Y. et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discov* 2018;8:1390–403.
81. Condorelli R., Spring L., O’Shaughnessy J. et al. Polyclonal RB1 mutations and acquired resistance to CDK 4/6 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:640–5.
82. Herrera-Abreu M.T., Palafox M., Asghar U. et al. Early adaptation and acquired resistance to CDK4/6 inhibition in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2016;76:2301–13.
83. de Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091–102.
84. Abida W., Campbell D., Patnaik A. et al. Preliminary results from the TRITON2 study of rucaparib in patients (pts) with DNA damage repair (DDR)-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): updated analyses. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):v327–v328.
85. Goodall J., Mateo J., Yuan W. et al. Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition. *Cancer Discov* 2017;7:1006–17.
86. Wyatt A.W., Annala M., Aggarwal R. et al. Concordance of circulating tumor DNA and matched metastatic tissue biopsy in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djx118.
87. Sonpavde G., Agarwal N., Pond G.R. et al. Circulating tumor DNA alterations in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer* 2019;125:1459–69.
88. Adalsteinsson V.A., Ha G., Freeman S.S. et al. Scalable whole-exome sequencing of cell-free DNA reveals high concordance with metastatic tumors. *Nat Commun* 2017;8:1324.
89. Chowdhury S., McDermott R., Piulats J.M. et al. Genomic profiling of circulating tumour DNA (ctDNA) and tumour tissue for the evaluation of rucaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [abstract]. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):viii273.
90. Cameiro B.A., Collier K.A., Nagy R.J. et al. Acquired resistance to poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in BRCA2-associated prostate cancer resulting from biallelic BRCA2 reversion mutations restores both germline and somatic loss-of-function mutations. *JCO Precis Oncol* 2018;2:PO.17.00176.
91. Quigley D., Alumkal J.J., Wyatt A.W. et al. Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors. *Cancer Discov* 2017;7:999–1005.
92. Annala M., Vandekerkhove G., Khalaf D. et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Discov* 2018;8:444–57.
93. Beltran H., Romanel A., Conteduca V. et al. Circulating tumor DNA profile recognizes transformation to castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *J Clin Invest* 2020;130:1653–68.
94. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
95. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J. et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2392–401.
96. Kopetz S., Grothey A., Yaeger R. et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1632–43.
97. Kopetz S., Grothey A., Van Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38 (4 suppl):8.
98. Sartore-Bianchi A., Trusolino L., Martino C. et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738–46.
99. Meric-Bernstam F., Hurwitz H., Raghav K.P.S. et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518–30.
100. Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J. et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra224.
101. Siravegna G., Mussolin B., Buscarino M. et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015;21:795–801.
102. Mas L., Bachet J.B., Taly V. et al. BRAF mutation status in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: extended mutation analysis from the AGE0 RASANC study. *Cancers (Basel)* 2019;11:998.
103. Siravegna G., Sartore-Bianchi A., Nagy R.J. et al. Plasma HER2 (ERBB2) copy number predicts response to HER2-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:3046–53.
104. Diaz L.A. Jr., Williams RT., Wu J. et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012;486:537–40.
105. Misale S., Yaeger R., Hobor S. et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486:532–6.
106. Morelli M.P., Overman M.J., Dasari A. et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Ann Oncol* 2015;26:731–6.
107. Khan K.H., Cunningham D., Werner B. et al. Longitudinal liquid biopsy and mathematical modeling of clonal evolution forecast time to treatment failure in the PROSPECT-C phase II colorectal cancer clinical trial. *Cancer Discov* 2018;8:1270–85.

108. Parseghian C.M., Loree J.M., Morris V.K. et al. Anti-EGFR-resistant clones decay exponentially after progression: implications for anti-EGFR rechallenge. *Ann Oncol* 2019;30:243–9.
109. Van Emburgh B.O., Arena S., Siravegna G. et al. Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nat Commun* 2016;7:13665.
110. Siravegna G., Lazzari L., Crisafulli G. et al. Radiologic and genomic evolution of individual metastases during HER2 blockade in colorectal cancer. *Cancer Cell* 2018;34:148–62.e7.
111. Kwak E.L., Ahronian L.G., Siravegna G. et al. Molecular heterogeneity and receptor coamplification drive resistance to targeted therapy in MET-amplified esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2015;5:1271–281.
112. Pectasides E., Stachler M.D., Derks S. et al. Genomic heterogeneity as a barrier to precision medicine in gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:37–48.
113. Maron S.B., Chase L.M., Lomnicki S. et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019;25:7098–112.
114. Wang D.S., Liu Z.X., Lu Y.X. et al. Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer. *Gut* 2019;68:1152–61.
115. Kim S.T., Banks K.C., Pectasides E. et al. Impact of genomic alterations on lapatinib treatment outcome and cell-free genomic landscape during HER2 therapy in HER2+ gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29:1037–48.
116. Zill O.A., Greene C., Sebisano D. et al. Cell-free DNA next-generation sequencing in pancreatobiliary carcinomas. *Cancer Discov* 2015;5:1040–8.
117. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21: 671–84.
118. Goyal L., Saha S.K., Liu L.Y. et al. Polyclonal secondary FGFR2 mutations drive acquired resistance to FGFR inhibition in patients with FGFR2 fusion-positive cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2017;7:252–63.
119. Goyal L., Shi L., Liu L.Y. et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 2019;9:1064–79.
120. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M. et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:796–807.
121. Aguado E., Abou-Alfa G.K., Zhu A.X. et al. IDH1 mutation detection in plasma circulating tumor DNA (ctDNA) and association with clinical response in patients with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (IHC) from the phase III ClarIDHy study [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4576.
122. Chang G.A., Tadepalli J.S., Shao Y. et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discov* 201;10:157–65.
123. Gonzalez-Cao M., Mayo-de-las-Casas C., Molina-Vila M.A. et al. BRAF mutation analysis in circulating free tumor DNA of melanoma patients treated with BRAF inhibitors. *Melanoma Res* 2015;25:486–95.
124. Santiago-Walker A., Gagnon R., Mazumdar J. et al. Correlation of BRAF mutation status in circulating-free DNA and tumor and association with clinical outcome across four BRAFi and MEKi clinical trials. *Clin Cancer Res* 2016;22:567–74.
125. Marchio C., Scaltriti M., Ladanyi M. et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30:1417–27.
126. Willis J., Lefterova M.I., Artyomenko A. et al. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res* 2019;25:7035–45.
127. Georgiadis A., Durham J.N., Keefer L.A. et al. Noninvasive detection of microsatellite instability and high tumor mutation burden in cancer patients treated with PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2019;25:7024–34.
128. Wang Z., Duan J., Cai S. et al. Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel. *JAMA Oncol* 2019;5:696–702.
129. Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* 2018;24:1441–8.
130. Russo M., Misale S., Wei G. et al. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2016;6:36–44.
131. Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F. et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7:963–72.
132. Stover D.G., Parsons H.A., Ha G. et al. Association of cell-free DNA tumor fraction and somatic copy number alterations with survival in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:543–53.
133. Pietrasz D., Pecuchet N., Garlan F. et al. Plasma circulating tumor DNA in pancreatic cancer patients is a prognostic marker. *Clin Cancer Res* 2017;23:116–23.
134. Lapin M., Oldedal S., Tjensvoll K. et al. Fragment size and level of cell-free DNA provide prognostic information in patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med* 2018;16:300.
135. Bernard V., Kim D.U., San Lucas F.A. et al. Circulating nucleic acids are associated with outcomes of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2019;156: 108–18.e4.
136. Coakley M., Garcia-Murillas I., Turner N.C. Molecular residual disease and adjuvant trial design in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25:6206–34.
137. Zhou C., Imamura F., Cheng Y. et al. Early clearance of plasma EGFR mutations as a predictor of response to osimertinib and comparator EGFR-TKIs in the FLAURA trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37 (15 suppl):9020.
138. Oxnard G.R., Drilon A.E., Shah M.H. et al. Detection and clearance of RET variants in plasma cell free DNA (cfDNA) from patients (pts) treated with LOXO-292. *J Clin Oncol* 2018;36:9048.
139. Sanmamed M.F., Fernandez-Landazuri S., Rodriguez C. et al. Quantitative cell-free circulating BRAFV600E mutation analysis by use of droplet digital PCR in the follow-up of patients with melanoma being treated with BRAF inhibitors. *Clin Chem* 2015;61:297–304.
140. Hyman D.M., Smyth L.M., Donoghue M.T.A. et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol* 2017;35:2251–9.
141. Hrebien S., Citi V., Garcia-Murillas I. et al. Early ctDNA dynamics as a surrogate for progression-free survival in advanced breast cancer in the BEECH trial. *Ann Oncol* 2019;30:945–52.
142. Choudhury A.D., Werner L., Francini E. et al. Tumor fraction in cell-free DNA as a biomarker in prostate cancer. *JCI Insight* 2018;3:e122109.
143. Goodall J., Assaf Z.J., Shi Z. et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics associate with treatment response and radiological progression-free survival (rPFS): Analyses from a randomized phase II trial in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2020;38:5508.
144. Tie J., Kinde I., Wang Y. et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1715–22.
145. Garlan F., Laurent-Puig P., Sefrioui D. et al. Early evaluation of circulating tumor DNA as marker of therapeutic efficacy

- in metastatic colorectal cancer patients (PLACOL study). *Clin Cancer Res* 2017;23:5416–25.
146. Del Re M., Vivaldi C., Rofi E. et al. Early changes in plasma levels of mutant KRAS DNA as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep* 2017;7:7931.
147. Kruger S., Heinemann V., Ross C. et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2018;29:2348–55.
148. Goldberg S.B., Narayan A., Kole A.J. et al. Early assessment of lung cancer immunotherapy response via circulating tumor DNA. *Clin Cancer Res* 2018;24:1872–80.
149. Lee J.H., Menzies A.M., Carlino M.S. et al. Longitudinal monitoring of ctDNA in patients with melanoma and brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res* 2020;26:4064–71.
150. Hanna G.J., Supplee J.G., Kuang Y. et al. Plasma HPV cell-free DNA monitoring in advanced HPV-associated oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1980–6.
151. Kang Z., Stevanovic S., Hinrichs C.S., Cao L. Circulating cell-free DNA for metastatic cervical cancer detection, genotyping, and monitoring. *Clin Cancer Res* 2017;23:6856–62.

Современное состояние и последние достижения в лечении рака желудка

Смита С. Джоши, MD¹; Брайан Д. Бадгуел MD, MS ²

¹Отделение онкологии желудочно-кишечного тракта, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга, Нью-Йорк;

²Отделение хирургической онкологии, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;71(3):264–279.

© 2021 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21657.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. В США рак желудка не входит в десятку самых распространенных злокачественных опухолей, но во всем мире он является одной из основных причин онкологической смертности. Биологические различия между опухолями, встречающимися у жителей восточных и западных стран, усложняют поиск стандарта лечения на основе международных клинических исследований. Системная химиотерапия, лучевая терапия, хирургическая операция, иммуно- и таргетная терапия имеют доказанную эффективность при аденокарциноме желудка, а значит, мультидисциплинарный подход является важнейшим при выборе метода лечения. Триплетная химиотерапия при операбельном раке желудка сейчас является общепринятой и может рассматриваться как платформа стандартной цитотоксической химиотерапии для локализованных опухолей. Классификация рака желудка на основе молекулярных подтипов увеличивает возможности для персонализированного лечения. Биомаркеры, в особенности микросателлитная нестабильность, лиганд-1 белка программируемой клеточной смерти, рецептор-2 человеческого эпидермального фактора роста, мутационная нагрузка опухоли и вирус Эпштейна–Барр все чаще становятся руководством при выборе подходов к системной терапии, позволяя идентифицировать категории больных, которым иммуно- и таргетная терапия с наибольшей вероятностью принесут пользу. Исследователям еще предстоит изучить менее дифференцированные гистологические подтипы аденокарциномы желудка и опухоли, не имеющие маркеров для иммунотерапии. CA Cancer J Clin 2021;71(3):264–279. © 2021 American Cancer Society.

Ключевые слова: аденокарцинома, иммунотерапия, молекулярные подтипы, неоплазмы желудка, рак желудка

Введение

В США рак желудка не входит в первую десятку злокачественных опухолей ни по заболеваемости, ни по смертности. В то же время в мире он является второй ведущей причиной онкологической смертности.^{1,2} Следовательно, любые успехи в лечении этого типа рака, даже в странах с низким уровнем заболеваемости, могут иметь глобальное значение. Однако данные, полученные в результате исследований, проведенных в восточных странах, следует с осторожностью применять к западным странам из-за вероятных различий в биологии опухоли. Так, в Японии и Корее реже встречается перстневидно-клеточный рак желудка с вовлечением проксимальных отделов желудка.^{3–6} Благодаря меньшей доле случаев с такими неблагоприятными характеристиками большинство крупных рандомизированных исследований, проведенных в восточных странах, демонстрируют выживаемость на 30–40 % выше, чем в исследованиях, проведенных на Западе.^{7,8} Кроме того, несколько фундаментальных научных исследований подтвердили региональные различия биологических особенностей опухолей.⁹

К факторам риска развития рака желудка относятся ряд неизменных факторов, таких как возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, и модифицируемые факторы, такие как инфекция *Helicobacter pylori*, курение, высокий уровень нитратов и нитритов в рационе питания.¹⁰ Кроме того, риск развития

рака повышают некоторые редкие состояния, а именно, лимфома желудка (МАЛТ-лимфома), ранее проведенные операции на желудке и пернициозная анемия. Фактором риска выступает и наличие родственников 1-й линии, у которых был диагностирован рак желудка. Существует также несколько наследственных синдромов, ассоциированных с раком желудка. Наиболее выраженная ассоциация установлена для синдрома наследственного диффузного рака желудка (hereditary diffuse gastric cancer, CDH1), при котором рак развивается у 80 % пациентов.¹¹ Меньший риск связан с синдромом Линча, наследственным раком молочной железы и яичников, синдромом Ли–Фраумени, семейным аденоматозным полипозом и синдромом Пейтца–Егерса.¹²

Диагностика и стадирование

Диагноз «рак желудка» часто ставится после эндоскопического исследования, выполненного по поводу таких симптомов, как диспепсия и рефлюкс, однако иногда пациенты обращаются к врачу с признаками уже запущенного заболевания (дисфагия, потеря веса, желудочно-кишечное кровотечение, анемия и рвота).¹³ Точные измерения первичной опухоли часто отсутствуют, поэтому повторная эндоскопия с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) может дать дополнительную информацию для определения стадии. Эндоскопическое УЗИ особенно полезно для выявления достаточно редких опухолей на ранней стадии – T1 по классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) для описания степени прогрессирования заболевания у онкологических больных, что позволяет успешно выполнить эндоскопическую резекцию или первичную хирургическую операцию. В большинстве случаев диагностируются опухоли стадии T2–T4, однако эндоскопическое УЗИ имеет известные ограничения и не всегда позволяет выявить метастазы в лимфатических узлах.¹⁴ Часто достаточно стандартной компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости или таза для постановки диагноза, однако в отдельных случаях, например для дальнейшей оценки неуточненных изменений, может потребоваться позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием фтордезоксиглюкозы/КТ. Перстневидно-клеточные низкодифференцированные опухоли или опухоли без муцинозных признаков часто не демонстрируют повышенного поглощения на ПЭТ–КТ.¹⁵

Диагностическая (стадирующая) лапароскопия с получением перитонеальных смывов является важнейшим компонентом первичного обследования, поскольку карциноматоз выявляется примерно у 20 % пациентов, не имеющих признаков поражения брюшины при визуализационных исследованиях.¹⁶ Кроме того, только положительная перитонеальная цитология выявляется еще у 10 % пациентов, что указывает на наличие IV стадии заболевания.¹⁶ Хотя в клиническом руководстве Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) эта процедура рекомендована только для больных

с 2B стадией (это указывает на отсутствие консенсуса в NCCN о пользе процедуры для категории 2A), во многих онкологических центрах она считается стандартной, поскольку позволяет выявить радиологически неочевидное заболевание IV стадии на момент постановки диагноза.¹⁷ Стадирующая лапароскопия не сопряжена с высоким риском, кроме того, амбулаторная процедура позволяет одновременно установить порт для быстрого начала системной терапии. Если стадирующая лапароскопия откладывается до попытки операции резекции желудка, после дооперационной терапии, выявление IV стадии отражает прогрессирование болезни, которое, возможно, уже присутствовало на момент постановки диагноза.¹⁸ Правильное определение стадии во время постановки диагноза имеет решающее значение для назначения системной терапии, помогает избежать ненужной отсрочки до ожидания операции, а также способствует привлечению пациентов к участию в клинических исследованиях. Важно также, чтобы пациент как можно раньше узнал стадию своего заболевания и возможности излечения при составлении плана терапии.

Относительно новой разработкой в оценке состояния пациентов с потенциально операбельными опухолями является тестирование на микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI) при постановке диагноза. По результатам нескольких исследований получены данные о неблагоприятных онкологических исходах при использовании стандартной системной химиотерапии у пациентов, имеющих опухоли с высокой MSI (high MSI, MSI-H).¹⁹ В повторном анализе результатов клинического исследования MAGIC (номер 93793971 Международного стандартного рандомизированного контролируемого клинического исследования – International Standard Randomized Controlled Trial Number, ISRCTN) установлено, что, по сравнению с пациентами с микросателлитно-стабильными опухолями, у пациентов, имевших опухоли с MSI-H, были лучшие показатели выживаемости после проведения только хирургической резекции и более низкие показатели при сочетании резекции с периоперационной химиотерапией.²⁰ Аналогично повторный анализ результатов исследования CLASSIC (идентификационный номер NCT00411229) показал, что у пациентов, имевших опухоли с MSI-H, не отмечалось увеличения безрецидивной выживаемости при использовании адъювантной химиотерапии.²¹ В суммарном мета-анализе 4 рандомизированных контролируемых исследований хирургического лечения рака желудка MSI-H статус опухоли ассоциировался с более длительной общей выживаемостью (ОВ) и отсутствием каких-либо преимуществ периоперационной или адъювантной химиотерапии.¹⁹ Некоторые центры рекомендуют пациентам с опухолями с MSI-H начинать лечение с хирургического вмешательства и даже рассматривают возможность дооперационной иммунотерапии при поздних стадиях локорегионарной болезни. Роль периоперационной блокады иммунных контрольных точек или отказа от химиотерапии при операбельных опухолях с MSI-H тем не менее не оценивалась в проспективных исследованиях. Исследование

KEYNOTE-585 (идентификационный номер NCT03221426) является рандомизированным двойным слепым исследованием 3-й фазы, в котором оценивается добавление пембролизумаба к периоперационной химиотерапии при операбельном раке желудка и пищевода и которое может дать информацию о роли блокаторов иммунных контрольных точек у пациентов, имеющих опухоли с MSI-H. В таких сложных случаях оптимальным считается мультидисциплинарный подход с участием химиотерапевтов, лучевых терапевтов и хирургов.

Действующее Национальное клиническое руководство рекомендует мультидисциплинарный подход к принятию решений в отношении пациентов с опухолями желудка.¹⁷ Совещания специалистов (гастроэнтерологов, радиологов, патоморфологов, химиотерапевтов и хирургов) должны проводиться по крайней мере раз в неделю. Повторная оценка данных гистопатологических и визуализационных исследований часто является эффективной, поскольку позволяет обнаружить признаки, требующие изменения схемы лечения или проведения дополнительных диагностических мероприятий. Кроме того, оценка результатов лечения и новые исследования являются хорошим источником знаний для повышения профессиональной квалификации.

Лечение локализованных опухолей

По данным рандомизированных клинических исследований, комбинированная терапия эффективна у пациентов с аденокарциномой желудка и гастроэзофагеальной аденокарциномой при отсутствии метастазов. В действующих клинических руководствах периоперационная или послеоперационная химиотерапия в сочетании с химио-/радиотерапией рассматривается как предпочтительная тактика, хотя послеоперационная химиотерапия также является возможным методом после адекватной лимфодиссекции.¹⁷ Изучение крупных баз данных, таких как Национальная онкологическая база данных (National Cancer Database), показало рост применения дооперационной терапии, однако для значительной доли пациентов (от одной трети до одной четверти) первичным лечением по-прежнему является хирургическая операция.²²

Периоперационная химиотерапия

Пациентам с потенциально операбельными опухолями стадии T2N0 и выше неoadъювантная/периоперационная химиотерапия обычно назначается чаще, чем первичная резекция с последующей адъювантной химиотерапией. Хотя рандомизированные исследования, сравнивающие эти два подхода, не проводились, первый подход имеет большую вероятность максимального использования системной терапии. Неoadъювантная химиотерапия может привести к понижению стадии местно-распространенной опухоли, устранению метастазов, а также помогает выявить пациентов, которым хирургическое вмешательство не позволит существенно улучшить показатели выживаемости из-за прогрессирования болезни в период ее проведения.

Исследование MAGIC явилось ключевым в установлении преимуществ периоперационной химиотерапии в сочетании с хирургической резекцией по сравнению с резекцией без химиотерапии у пациентов с операбельной гастроэзофагеальной аденокарциномой (5-летняя выживаемость — 36 % vs 23 %).²³ Периоперационная химиотерапия включала комбинацию 3 препаратов: эпирубицина, цисплатина и фторурацила (ECF). Сейчас полагают, что антрациклин эпирубицин увеличивает токсичность и не дает преимуществ, и поэтому препарат исключен из периоперационных курсов химиотерапии.²⁴ Аналогичные результаты были получены еще в 1 клиническом исследовании 3-й фазы, в котором сравнивалась хирургическая операция с периоперационной химиотерапией и без нее: 5-летняя ОВ составила 38 % по сравнению с 24 % в пользу химиотерапии.²⁵

Совсем недавно в исследовании FLOT4-AIO фазы 2/3 (идентификационный номер NCT01216644) сравнивались результаты периоперационной химиотерапии FLOT (фторурацил плюс лейковорин, оксалиплатин и доцетаксел) с ECF (или ECX, где X означает капецитабин) у пациентов с операбельной гастроэзофагеальной аденокарциномой. Периоперационное использование FLOT увеличило ОВ по сравнению с ECF/ECX (медиана ОВ — 50 vs 35 мес).²⁶ Примечательно, что в группе FLOT показатели ОВ выросли на 9 % (45 % vs 36 %). Несмотря на опасения по поводу того, что в контрольной группе использовался эпирубицин, имеющий сомнительную эффективность при раке желудка, FLOT признан новым стандартом лечения. Для других категорий пациентов мы предпочитаем периоперационную химиотерапию фторопиримидином в сочетании с препаратами платины.

Периоперационное применение (с использованием FLOT в качестве основы) ингибиторов рецепторов эпидермального фактора роста-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) и сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) при метастатическом раке изучено в рандомизированном исследовании 2-й фазы PETRARCA (идентификационный номер NCT02581462). Добавление трастузумаба и пертузумаба к периоперационной терапии FLOT повысило показатели общего патологического ответа (35 % vs 12 %) и негативности лимфоузлов (68 % vs 39 %) у пациентов с HER2-положительной операбельной гастроэзофагеальной аденокарциномой. Несмотря на отрицательные данные исследования JACOB (идентификационный номер NCT01774786), впечатляющие результаты оправдывают дальнейшее изучение периоперационного использования трастузумаба и пертузумаба в исследованиях 3-й фазы.²⁷ В рамках рандомизированного исследования 2-й фазы RAMSES/FLOT7 добавление трастузумаба к FLOT улучшило показатели R0 (отсутствие остаточной болезни) после резекции (97 % vs 83 %), однако не повлияло на гистопатологический ответ.²⁸

Адъювантная химиотерапия

Адъювантная химиотерапия рекомендуется пациентам с опухолями T3 и T4 или с вовлечением лимфоузлов, которым было выполнено первичное хирургическое вмешательство.

В исследовании CLASSIC установлена польза адьювантного капецитабина и оксалиплатина у пациентов после куративной гастрэктомии с расширенной (D2) диссекцией лимфоузлов.²⁹ Поскольку это исследование проводилось в Южной Корее, Китае и Тайване, следует принять во внимание ранее упомянутые биологические различия между опухолями желудка у жителей Восточной Азии и США/Европы. Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости составили 74 % в группе адьювантной химиотерапии по сравнению с 59 % в группе, где была проведена только хирургическая операция. В странах, где одобрено использование перорального фторопиримидина S-1, может рассматриваться адьювантная монотерапия S-1 или S-1 в сочетании с доцетакселом. В рандомизированном исследовании 3-й фазы ACTS-GC (идентификационный номер NCT00152217) адьювантная терапия S-1 продемонстрировала лучшую выживаемость, по сравнению с хирургической резекцией без химиотерапии (5-летняя ОВ 72 % vs 61 %).³⁰ В исследовании 3-й фазы JACCRO GC-07 (идентификационный номер Университетской госпитальной идентификационной сети [UMIN] R000012099) пациенты с 3-й стадией рака желудка, которым была выполнена куративная операция с лимфаденэктомией D2, были рандомизированы в группы для получения либо S-1 плюс доцетаксел, либо только S-1.³¹ При промежуточном анализе 3-летняя безрецидивная выживаемость была выше в группе комбинированной терапии (66 % vs 50 %).

Адьювантная химиорadiотерапия

Роль адьювантной лучевой терапии является менее определенной. Исследование Intergroup 0116 (INT 0116) показало лучшую 9-месячную выживаемость при использовании химиорadiотерапии по сравнению с пациентами с гастроэзофагеальной аденокарциномой после хирургической резекции с куративной целью.³² Однако это исследование имело ограничения, поскольку только 10 % пациентов была выполнена лимфаденэктомия D2. Таким образом, адьювантная химиорadiотерапия может компенсировать недостаточное хирургическое вмешательство, однако при этом остается открытым вопрос, будет ли сохраняться это преимущество при выполнении адекватной лимфаденэктомии D2. Другие исследования, в которых сравнивалась адьювантная химиотерапия в сочетании с адьювантной химиорadiотерапией или без нее, продемонстрировали противоречивые результаты.^{33–35} В соответствии с клиническим руководством NCCN адьювантная химиорadiотерапия может назначаться пациентам после резекции R1 (микроскопическая остаточная болезнь) или R2 (макроскопическая остаточная болезнь). Она также является рекомендацией 1-й категории как часть адьювантной терапии у пациентов с заболеванием стадии T3 и T4 (pT3–pT4) или с вовлечением лимфоузлов (pN-положительный рак), если им была выполнена лимфаденэктомия в объеме менее D2.¹⁷ Изучение Национальной онкологической базы данных показало рост использования периоперационной химиотерапии при снижении использования послеоперационной

химиорadiотерапии, вероятно, вследствие повышения толерантности к дооперационным вмешательствам, а также из-за опасений по поводу токсичности послеоперационной химиорadiотерапии и признания важности лимфодиссекции D2.²²

Дооперационная химиорadiотерапия

Дооперационная химиорadiотерапия относится к рекомендациям категории 2B (низкий уровень доказательности) для пациентов, которым назначается дооперационная терапия или используется только неадьювантный подход.^{17, 36} Режимы в действующих клинических руководствах основываются на результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований 3-й фазы, включавших опухоли желудочно-пищеводного перехода, или более мелких нерандомизированных исследований 2-й фазы.^{37–40}

Эндоскопическая резекция

Небольшие опухоли желудка на ранних стадиях, при которых можно применять эндоскопическую резекцию, редко выявляются в западной популяции. Критерии безопасной и адекватной эндоскопической резекции достаточно обширные: высоко или умеренно дифференцированная опухоль, размер ≤ 2 см, отсутствие инвазии в глубокий подслизистый слой, отсутствие лимфоваскулярной инвазии.¹⁷ Чрезвычайно важным является достижение негативных боковых и глубоких краев резекции. Поскольку эти опухоли редко встречаются у жителей США, онкохирурги часто не имеют достаточного опыта выполнения таких высокотехнологичных операций, как эндоскопическая резекция слизистого или подслизистого слоя.

Хирургическая резекция

Возможности хирургического лечения рака желудка включают в основном субтотальную и тотальную гастрэктомию. Есть несколько причин для проявления осторожности при выборе неанатомической клиновидной резекции или ограниченной проксимальной гастрэктомии. Во-первых, примерно 75 % опухолей в западной популяции являются низкодифференцированными и распространяются диффузно, что требует широкой резекции для достижения негативных краев.⁴¹ Во-вторых, вовлечение лимфоузлов обнаруживается примерно в 10, 34 и 44 % опухолей T1a, T1b и T2 соответственно.⁴² В-третьих, проксимальная гастрэктомия с резекцией ветвей блуждающего нерва может предрасполагать к развитию тяжелого хронического рефлюкса. И наконец, обеспечение адекватной лимфодиссекции D2 требует анатомической резекции, и остается неясным, повлияет ли более ограниченная резекция на клинический исход.

Несмотря на вариабельность технических возможностей, следующие шаги помогут проиллюстрировать детали гастрэктомии с позиции анатомии. Большой сальник отделяют от брыжейки поперечной ободочной кишки, как показано на рис. 1. Пересекают правые желудочно-сальниковые и желудочные сосуды и двенадцатиперстную кишку (рис. 2).

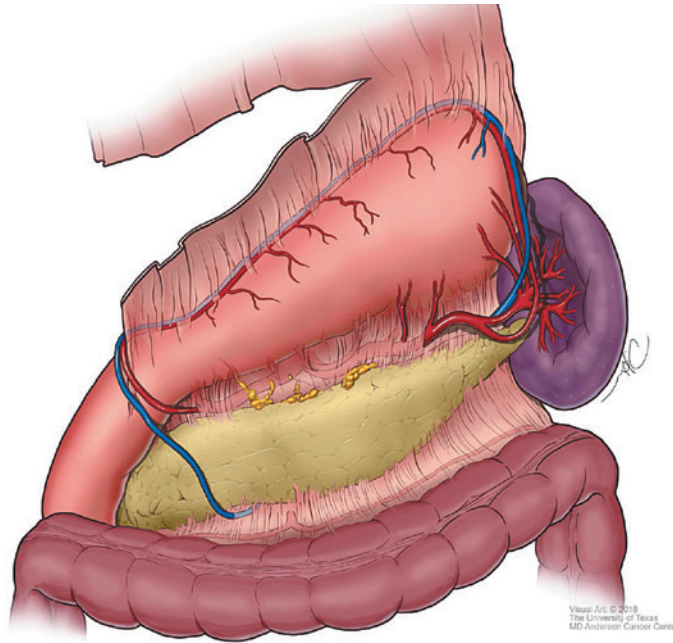


Рис. 1. Отделение большого сальника от поперечной ободочной кишки и брыжейки ободочной кишки

Затем перерезаются левые желудочные сосуды (рис. 3) до поперечного разреза желудка для субтотальной гастрэктомии (рис. 4). Реконструкция для субтотальной гастрэктомии проиллюстрирована на рис. 5. Для опухолей, распространяющихся более проксимально, также пересекаются короткие желудочные сосуды, и реконструкция выполняется подобно тому, как показано на рис. 6.

Регионарная лимфаденэктомия, или D1, показана на рис. 7. Расширенная лимфаденэктомия D2 представляет собой удаление лимфоузлов вдоль ветвей чревной артерии, как показано на рис. 8 и 9. Существует японская система стадирования рака желудка, которая классифицирует группы лимфоузлов, используя цифровую систему, что частично проиллюстрировано на рис. 8 и 9.⁴³

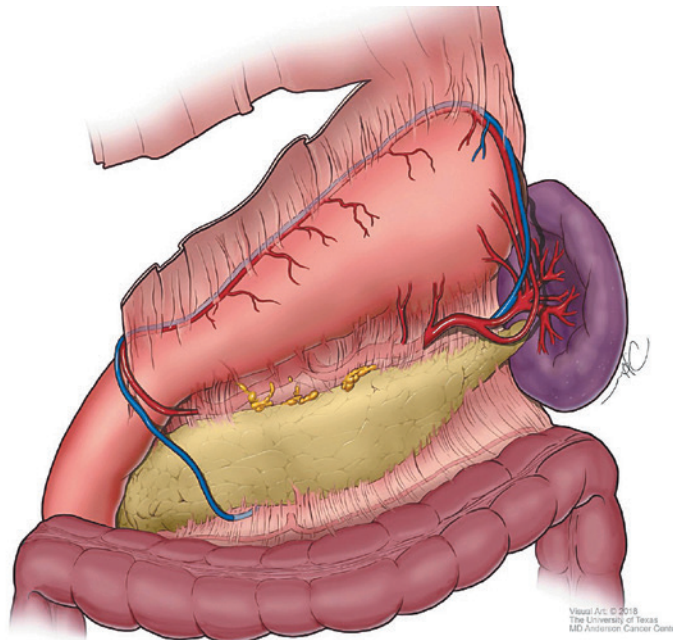


Рис. 2. Пересечение правых желудочно-сальниковых сосудов и двенадцатиперстной кишки

Лечение метастатического и неоперабельного рака желудка

Известно несколько активных при метастатическом раке желудка противоопухолевых препаратов, в том числе фторопиримидины, платина, таксаны и иринотекан. Выбор терапии зависит от функционального состояния пациента и сопутствующих заболеваний, а также от токсичности профиля режима. Сочетание режимов дает более высокие показатели ответа и выживаемости по сравнению с монотерапией. Цели лечения обычно паллиативные и направлены на облегчение симптомов, контроль заболевания и продление жизни. Хотя единого стандарта терапии 1-й линии не существует, комбинация фторопиримидина и препаратов платины обычно является предпочтительным режимом для большинства пациентов. Оксалиплатин считается таким же эффективным, как и цисплатин, и обычно выступает препаратом выбора в большинстве современных режимов.⁴⁴ Пациентам в хорошем функциональном состоянии, которые готовы переносить побочные эффекты ради получения более высокого ответа на терапию и потенциального увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП), может быть назначена тройная комбинация из фторопиримидина, оксалиплатина и доцетаксела.⁴⁵ Современные режимы лечения метастатического рака не предполагают использования эпирубина.⁴⁶ Пациентам, которые не являются кандидатами для интенсивной терапии, может быть проведена монотерапия фторопиримидином, иринотеканом или таксаном. У пациентов с гиперэкспрессией или амплификацией HER2 (также известного как ERBB2) к цитотоксической терапии 1-й линии может быть добавлен трастузумаб (подробнее рассматривается далее). У пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли (комбинированный показатель позитивности [combined positive score, CPS] ≥ 5) к химиотерапии 1-й линии добавляют ниволумаб (обсуждается далее).

В терапии 2-й линии метастатического рака желудка могут использоваться цитотоксические химиопрепараты, не использовавшиеся в 1-й линии. Несколько лет назад в арсенал активных агентов был включен рамуцирумаб. Препарат представляет собой моноклональное антитело, которое

связывается с VEGF-рецептором 2 (VEGFR-2), блокируя его активацию. Исследование 3-й фазы REGARD (идентификационный номер NCT00917384) продемонстрировало 1,4-месячное увеличение выживаемости при использовании рамуцирумаба в терапии 2-й линии метастатической аденокарциномы желудка по сравнению с плацебо.⁴⁷ Позднее в исследовании 3-й фазы RAINBOW (идентификационный номер NCT01170663) установили преимущество паклитаксела в сочетании с рамуцирумабом по сравнению с паклитакселом плюс плацебо в качестве терапии 2-й линии (ОВ 9,6 vs 7,4 мес).⁴⁸ У пациентов, подходящих по функциональному статусу, паклитаксел плюс рамуцирумаб является предпочтительным режимом 2-й линии при прогрессировании заболевания после использования дублета фторопиримидин плюс платина. В других ситуациях можно рассматривать цитотоксическую химиотерапию с использованием 1 агента или монотерапию рамуцирумабом. Пероральный цитотоксический препарат трифлуридин-типирацил (комбинация антиметаболита трифлуридина с ингибитором тимидинфосфорилазы типирацилом) в исследованиях 3-й фазы показал увеличение выживаемости по сравнению с плацебо (9,6 vs 7,4 мес) при лечении рефрактерного рака желудка и сейчас одобрен как режим терапии 3-й линии.⁴⁹ Роль иммунотерапии и таргетной терапии в лечении рака желудка обсуждается далее, при этом особое внимание уделяется недавнему прогрессу и биомаркерам, включая MSI-H, PD-L1, мутационную нагрузку опухоли, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и HER2.

Иммунотерапия рака желудка

В последнее десятилетие блокада иммунных контрольных точек считается многообещающей стратегией в терапии целого ряда злокачественных опухолей. Она включает моноклональные антитела, ингибирующие белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1), PD-L1 и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4).

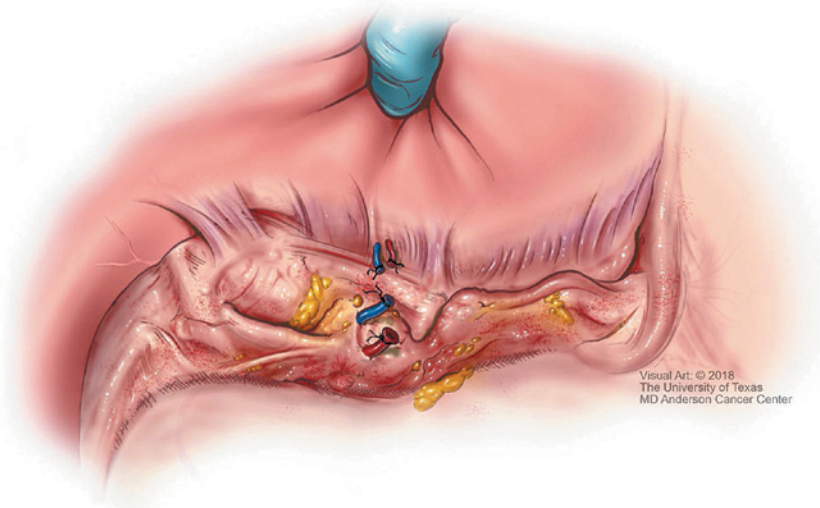


Рис. 3. Лигирование и рассечение левых желудочных сосудов

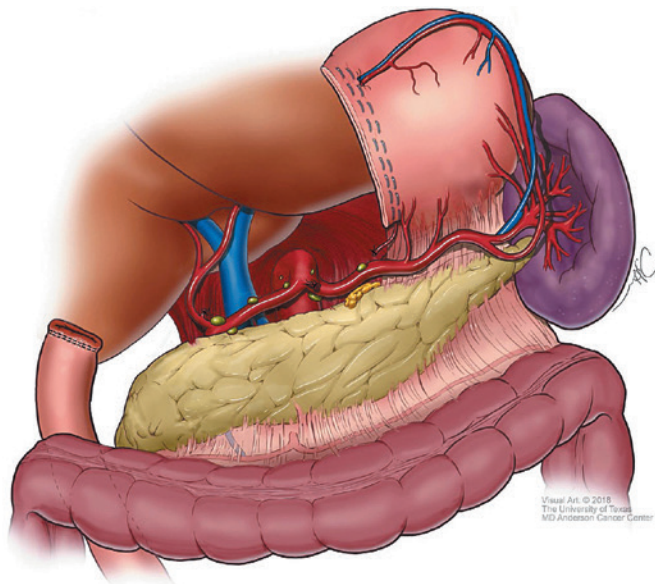


Рис. 4. Удаление дистального участка желудка при подготовке к субтотальной гастрэктомии

Опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью и дефицитом репарации неправильно спаренных оснований

Исследовательской сетью Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas [TCGA] Research Network) были представлены подробные молекулярные характеристики 295 нелеченных аденокарцином желудка и классификация рака желудка с учетом следующих 4 подтипов: опухоли с MSI-H; ВЭБ-положительные опухоли; опухоли, демонстрирующие хромосомную нестабильность, и опухоли с геномной стабильностью.⁵⁰ В этом анализе опухоли с MSI-H составляли 22 %; однако их частота при метастатическом раке была гораздо ниже и в категории пациентов с IV стадией заболевания составила всего 3 %.⁵¹

Гены репарации мисмэтча (mismatch repair, MMR) отвечают на исправление ошибок, происходящих в процессе репликации ДНК. Опухоли с дефектами в системе мисмэтча (с дефицитом генов MMR) накапливают значительно большее количество мутаций, чем опухоли с нормальным механизмом репарации. Опухоли с дефицитом MMR подвержены мутациям в микросателлитах, которые представляют собой повторяющиеся последовательности нуклеотидных оснований в геноме, что приводит к высокому уровню MSI. Пациенты с такими опухолями лучше отвечают на блокаду PD-1, чем пациенты с микросателлитно-стабильными опухолями.⁵² Отчасти это объясняется высоким уровнем неоантигенов и инфильтрацией PD-L1-положительных Т-клеток в опухоли с дефицитом MMR.

Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее активность PD-1, за счет связывания с PD-1-рецепторами на Т-клетках и блокирования лигандов PD-1 (PD-L1 и PD-L2). Блокада PD-1 приводит к устранению физиологического тормоза в активной иммунной системе и вызывает противоопухолевый ответ.

В исследовании 2-й фазы KEYNOTE-158 (идентификационный номер NCT02628067) пациенты с рефрактерными неколоректальными опухолями с MSI-H и дефицитом MMR (MMR deficit, dMMR) получали пембролизумаб.⁵³ Из 24 пациентов с раком желудка у 11 был получен ответ (включая 4 случая полного ответа), и медиана ВБП составила 11 мес. По результатам этого исследования Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило пембролизумаб для лечения любых неоперабельных и метастатических солидных опухолей с MSI-H и dMMR, в том числе рака желудка, при прогрессировании на фоне предшествующего лечения и отсутствии других приемлемых методов лечения.⁵⁴

Проспективное секвенирование опухолей пациентов с метастатической гастроэзофагеальной аденокарциномой показало, что опухоли с MSI-H резистентны к химиотерапии и с большей вероятностью демонстрируют длительный ответ на иммунотерапию.⁵¹ Анализ пациентов с опухолями желудка с MSI-H, включенных в исследования KEYNOTE-059 (идентификационный номер NCT02335411), -061 (идентификационный номер NCT02370498) и -062 (идентификационный номер NCT02494583), показал, что в группах, получавших монотерапию пембролизумабом, ОВ и ВБП увеличились по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию; пембролизумаб также оказался более эффективным, чем химиотерапия в качестве препарата 1-й линии.⁵⁵

Иммунотерапии при аденокарциноме желудка

В исследовании 2-й фазы KEYNOTE-059 изучалось применение пембролизумаба у пациентов с поздними стадиями рака желудка, опухоли которых прогрессировали после первых 2 линий терапии. В целом показатель объективного

ответа составил 11,6 %, а медиана длительности ответа — 8,4 мес. Однако у PD-L1-положительных пациентов ($CPS \geq 1$) показатель объективного ответа составил 15,5 %, а медиана длительности ответа — 16,3 мес. Эти результаты стали основанием для одобрения FDA пембролизумаба в качестве терапии 3-й линии для лечения PD-L1-положительной ($CPS \geq 1$) аденокарциномы желудка.

Пембролизумаб сравнивался с паклитакселом в качестве терапии 2-й линии метастатической аденокарциномы желудка в рандомизированном исследовании 3-й фазы KEYNOTE-061.⁵⁶ В обновленном анализе выяснилось, что пембролизумаб незначительно улучшал показатели выживаемости по сравнению с паклитакселом при использовании в качестве препарата 2-й линии. Однако пембролизумаб повысил ОВ и продемонстрировал преимущества у пациентов с более высокими показателями PD-L1-позитивности, причем у них наблюдалось меньше побочных эффектов.

В исследовании 3-й фазы KEYNOTE-062 сравнивалось использование пембролизумаба в сочетании с химиотерапией/без химиотерапии с использованием только химиотерапии в качестве 1-й линии лечения PD-L1-положительной ($CPS \geq 1$)

аденокарциномы желудка и желудочно-пищеводного перехода. При сравнении с химиотерапией пембролизумаб продемонстрировал не меньшую выживаемость у пациентов с $CPS \geq 1$.⁵⁷ У больных с $CPS \geq 10$ пембролизумаб увеличил ОВ по сравнению с химиотерапией, однако эта разница не была оценена с точки зрения статистической значимости. Комбинация пембролизумаба плюс химиотерапия не повлияла ни на ОВ, ни на ВБП у пациентов с $CPS \geq 1$ или ≥ 10 .

Ниволумаб является еще одним гуманизированным моноклональным антителом, которое ингибирует PD-1. В исследовании 3-й фазы ATTRACTION-2 (идентификационный номер NCT02267342) ниволумаб показал лучшую выживаемость по сравнению с плацебо у пациентов с метастатической аденокарциномой желудка, проходивших ранее активное лечение (5,3 vs 4,1 мес).⁵⁸ Это исследование проводилось на азиатской популяции и без отбора пациентов с экспрессией PD-L1. Ниволумаб, отдельно и в комбинации с ипилимумабом (моноклональным антителом, ингибирующим CTLA-4), изучался в западной популяции пациентов с рефрактерной к химиотерапии гастроэзофагеальной аденокарциномой и показал обнадеживающую противоопухолевую

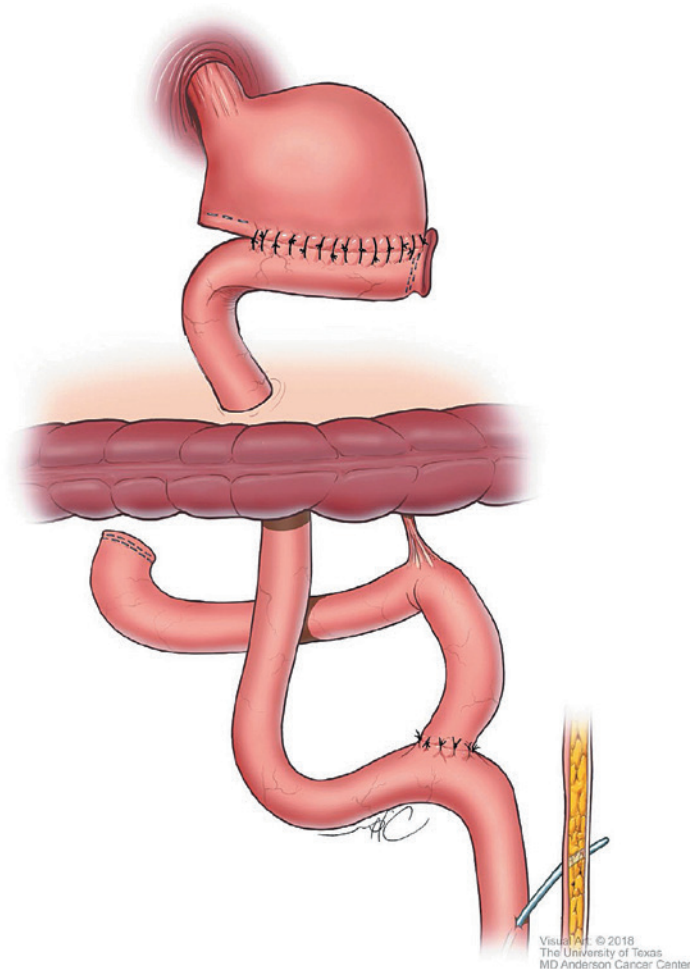


Рис. 5. Реконструкция после субтотальной гастрэктомии

активность при приемлемом профиле токсичности.⁵⁹ Исследование 3-й фазы CheckMate-649 (идентификационный номер NCT02872116) сравнивало использование ниволумаба в сочетании с химиотерапией или ниволумаба в сочетании с ипилимумабом с использованием только химиотерапии в качестве 1-й линии лечения метастатического, HER2-отрицательного рака желудка.⁶⁰ Первоначальные результаты показали, что пациенты с PD-L1 CPS ≥ 5 , получавшие ниволумаб в сочетании с химиотерапией, имели лучшую ОВ при промежуточном анализе по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (14,4 vs 11,1 мес), и лучшую ВВП (7,7 vs 6,1 мес) при окончательном анализе.⁶¹ Преимущества в ОВ также наблюдались среди всех рандомизированных пациентов. Результаты этого исследования изменили клиническую практику, сделав ниволумаб в сочетании с химиотерапией новым стандартом терапии 1-й линии HER2-отрицательного рака желудка у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 . Однако этот режим еще не получил одобрения FDA; кроме того, неизвестно, какой порог CPS следует использовать.

К сожалению, ингибитор PD-L1 авелумаб не показал улучшение выживаемости в качестве терапии 3-й линии по сравнению с терапией по выбору лечащего онколога.⁶²

Мутационная нагрузка опухоли

Рак желудка — это разнородная группа заболеваний с различным ответом на иммунотерапию. Для определения

чувствительности к блокаде PD-1 исследовались многие биомаркеры, в том числе статус MSI и экспрессия PD-L1, как уже было упомянуто. Мутационная нагрузка является еще одним биомаркером, который сейчас активно изучается. Она отражает число соматических мутаций на кодирующую область генома. Было высказано предположение, что опухоль с высокой мутационной нагрузкой может продуцировать большое количество неоантигенов, что приводит к инфильтрации Т-клеток и потенциально увеличивает ответ на блокаду иммунных контрольных точек.

В июне 2020 г. FDA гарантировало ускоренное одобрение терапии для пациентов с неоперабельными или метастатическими солидными опухолями с высокой мутационной нагрузкой (≥ 10 мутаций на мегабазу), прогрессирующими после первоначального лечения и не имеющими альтернативных методов лечения. Это решение было основано на проспективно спланированном ретроспективном анализе ранее прошедших лечение пациентов с метастатическими солидными опухолями с высокой мутационной нагрузкой, включенных в исследование KEYNOTE-158. В этом нерандомизированном исследовании из 790 оцениваемых участников 102 (13 %) имели опухоли с высокой мутационной нагрузкой; их показатель общего ответа составил 29 %; при этом медиана длительности ответа не была достигнута.⁶³

Поисковый анализ результатов исследования KEYNOTE-061 продемонстрировал положительную ассоциацию между мутационной нагрузкой, определенной с помощью

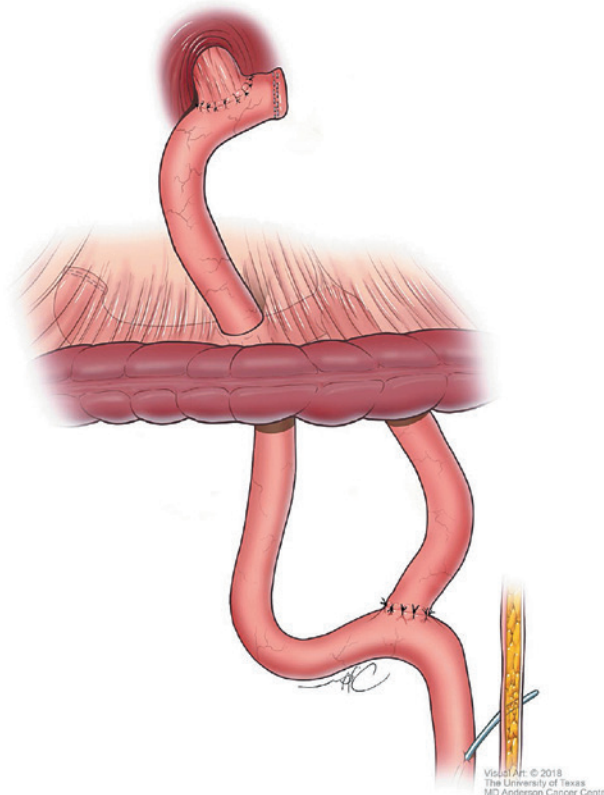


Рис. 6. Реконструкция после тотальной гастрэктомии

теста FoundationOne CDx (Foundation Medicine), и клиническими исходами у пациентов с раком желудка, лечившихся пембролизумабом, но не паклитакселом.⁶⁴ У пациентов с мутационной нагрузкой ≥ 10 мутаций на мегабазу пембролизумаб продемонстрировал увеличение ОВ по сравнению с паклитакселом, и это преимущество сохранялось даже после исключения из анализа пациентов, имевших опухоли с MSI-H, т.е. были получены результаты, на основании которых уже можно строить гипотезу. В отличие от этих данных ретроспективный анализ гастроэзофагеальных аденокарцином с известным геномным профилем установил, что, хотя выживаемость ассоциировалась с более высокой мутационной нагрузкой, эта ассоциация терялась после проведения многофакторного анализа и исключения пациентов с опухолями с MSI-H.⁶⁵

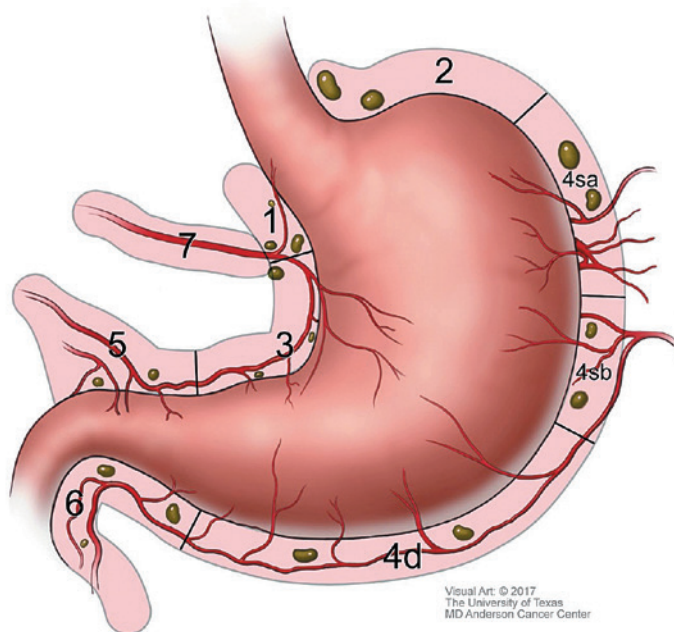
Вирус Эпштейна–Барр

ВЭБ – это герпес-вирус человека, который связан с несколькими видами злокачественных опухолей, включая аденокарциному желудка. ВЭБ-положительный рак желудка представляет собой особую группу опухолей, идентифицированных в TCGA; эти опухоли характеризуются обильным CD8-положительным Т-клеточным инфильтратом и повышенной экспрессией PD-L1 и PD-L2, что делает их потенциально чувствительными к ингибиторам PD-1.^{50, 66} В нескольких публикациях описан выраженный ответ ВЭБ-положительных опухолей на блокаду иммунных контрольных точек, однако эти данные нуждаются в проверке в проспективных исследованиях.^{51, 67}

HER2-положительный рак желудка

Примерно 15–20 % метастатических аденокарцином желудка и желудочно-пищеводного перехода имеют амплификацию HER2 или гиперэкспрессию. HER2-позитивность чаще встречается при опухолях кишечного типа (по сравнению с опухолями диффузного или смешанного типа), опухолях с хромосомной нестабильностью (по классификации TCGA) и опухолях, развивающихся из желудочно-пищеводного перехода, по сравнению с опухолями, происходящими из тела желудка.^{50, 68}

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, мишенью которого является HER2-рецептор; он ингибирует активацию нисходящего сигнала и вызывает антитело-зависимый цитотоксический ответ. По результатам ключевого исследования 3-й фазы ToGA (идентификационный номер NCT01041404) добавление трастузумаба к схеме химиотерапии было принято в качестве стандарта терапии 1-й линии для поздних стадий HER2-положительной аденокарциномы желудка.⁶⁹ Сочетание трастузумаба с химиотерапией увеличило медиану ОВ по сравнению с использованием только химиотерапии, особенно при повторном (post hoc) прицельном анализе пациентов с иммуногистохимической HER2-позитивностью (3+) или иммуногистохимическим показателем экспрессии HER2 2+ и FISH-положительными (амплификация при флуоресцентной гибридизации *in situ*) опухолями (16,0 vs 11,8 мес).⁶⁹ Уровень амплификации ERBB2, определенный с помощью секвенирования нового поколения, коррелирует с ВБП при использовании трастузумаба; чем выше уровень



Visual Art: © 2017
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Рис. 7. Иллюстрация диссекции регионарных лимфоузлов D1

амплификации ERBB2, тем длительнее ВВП при использовании трастузумаба в качестве препарата 1-й линии.⁵¹ И наоборот, сопутствующие альтерации пути RTK-RAS-PI3K ассоциируются с более коротким периодом до прогрессирования при терапии 1-й линии трастузумабом.⁵¹

Различные последующие попытки таргетирования HER2 оказались разочаровывающими. Лапатиниб, ингибитор тирозинкиназы, воздействующий и на HER2, и на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), не улучшил показатели выживаемости при добавлении к химиопрепаратам ни в 1-й, ни во 2-й линии терапии метастатической HER2-положительной аденокарциномы желудка.^{70, 71} Трастузумаб эмтанзин, конъюгат трастузумаба с антителами, связанный с ингибитором тубулина эмтанзином, не увеличил ОВ при использовании в качестве терапии 2-й линии у HER2-положительных пациентов.⁷² Назначение пертузумаба, гуманизованного моноклонального антитела, которое связывается с другим эпитопом на рецепторе HER2, в дополнение к трастузумабу и химиотерапии 1-й линии также не привело к увеличению выживаемости в исследовании JACOB (идентификационный номер NCT01774786).⁷³ И наконец, при прогрессировании заболевания трастузумаб не увеличивал выживаемости. У пациентов, опухоли которых прогрессировали после назначения в качестве терапии 1-й линии трастузумаба и химиотерапии, комбинация трастузумаб плюс паклитаксел не улучшала ВВП по сравнению с монотерапией паклитакселем.⁷⁴ Однако в этом исследовании наличие HER2-позитивности было обязательным только перед началом терапии 1-й линии; повторное подтверждение HER2-положительного статуса перед продолжением терапии трастузумабом не требовалось. Специальный анализ выявил, что HER2-позитивность была утрачена у 11 из 16 пациентов после химиотерапии 1-й линии. С учетом возможной утраты со временем экспрессии HER2 при назначении

терапии 2-й линии необходимо повторно проверять наличие HER2-позитивности.

Некоторый энтузиазм наблюдается в отношении использования нескольких новых HER2-таргетных препаратов. Было показано, что ZW25 хорошо переносится в качестве монотерапии у пациентов с HER2-положительными опухолями, уже прошедших лечение другими препаратами.⁷⁵ Маргетуксимаб также продемонстрировал хорошую переносимость и противоопухолевую активность в отношении HER2-положительного рака.⁷⁶ На данный момент наиболее перспективным является трастузумаб дерукстекан, гуманизованное моноклональное анти-HER2 антитело, связанное с цитотоксическим ингибитором топоизомеразы I через расщепляемый линкер. В рандомизированном исследовании 2-й фазы DESTINY-Gastric01 (идентификационный номер NCT03329690) оценивалась эффективность трастузумаба дерукстекана в сравнении с химиотерапией у пациентов с рефрактерной HER2-положительной аденокарциномой желудка и гастроэзофагеальной аденокарциномой, у которых прогрессирование заболевания наблюдалось после 2 и более предшествующих курсов терапии, в том числе терапии трастузумабом.⁷⁷ Трастузумаб дерукстекан продемонстрировал увеличение ОВ (12,5 vs 8,4 мес) и хороший показатель ответа (51 % vs 14 %) по сравнению с химиотерапией.⁷⁷ Среди побочных эффектов отмечались миелосупрессия и интерстициальная болезнь легких.

Иммунотерапия также явилась успешным дополнением к терапии, направленной на HER2. Одно исследование 2-й фазы продемонстрировало, что пембролизумаб может безопасно комбинироваться с режимом трастузумаб плюс химиотерапия при HER2-положительной метастатической гастроэзофагеальной аденокарциноме.⁷⁸ Примечательны впечатляющий показатель ответа на терапию (91 %) и медиана ОВ 27,3 мес, что значительно выше, чем при химиотерапии в комбинации с трастузумабом (показатель

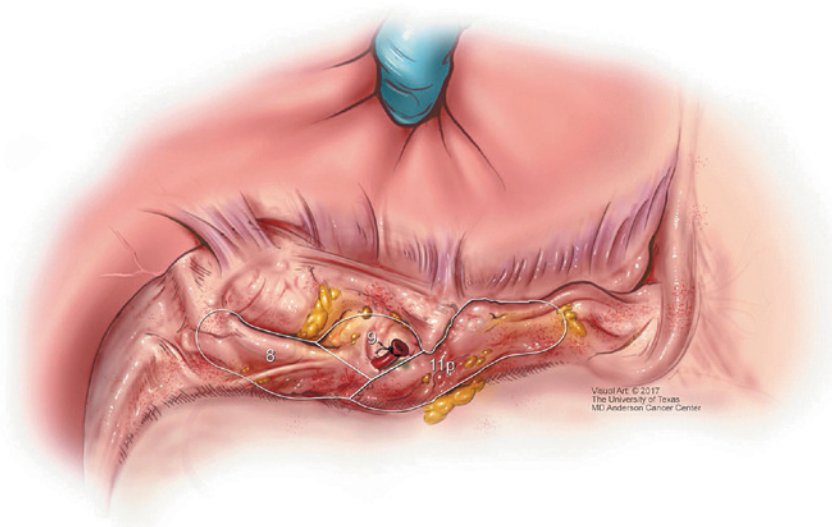


Рис. 8. Экстрарегионарная лимфодиссекция D2

ответа 47 %); это свидетельствует о возможности синергического эффекта при сочетании блокатора иммунных контрольных точек со стандартным режимом «трастузумаб плюс химиотерапия». ⁶⁹ Эффективность такой комбинации сейчас оценивается в рандомизированном двойном слепом исследовании 3-й фазы KEYNOTE-811 (идентификационный номер NCT03615326).

Антиангиогенная терапия

Как уже говорилось, рамуцирумаб, моноклональное антитело против VEGFR-2, имеет доказанную эффективность в терапии 2-й линии рака желудка как в виде монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. ^{47,48} Ленватиниб и регорафениб, мультикиназные ингибиторы ангиогенных (включая рецептор VEGF) и онкогенных рецепторных тирозинкиназ, изучались в сочетании с иммунотерапией в восточноазиатской популяции. Ленватиниб безопасно комбинировался с пембролизумабом с показателем ответа 69 % в терапии 1-й и 2-й линий метастатического рака желудка. ⁷⁹ Добавление регорафениба к ниволумабу также оказалось безопасным; эта комбинация показала обнадеживающую противоопухолевую активность в исследовании 1-й фазы. ⁸⁰ Мы надеемся исследовать эффективность сочетания ингибирования VEGF с блокадой PD-1 на более крупной выборке пациентов.

Исследуемые биомаркеры и перспективные виды терапии

В качестве возможного метода лечения рака желудка сейчас разрабатывается таргетирование EGFR. Хотя ингибиторы EGFR активны при нескольких видах рака, они не продемонстрировали эффективности в исследованиях 3-й фазы среди пациентов, не проходивших специальный отбор. В исследованиях REAL-3 (1-я линия, химиотерапия

с панитумумабом или без него; идентификационный номер NCT00824785), EXPAND (1-я линия, химиотерапия с цетуксимабом или без него; идентификационный номер NCT00678535), COG (2-я линия, gefitinib vs плацебо, идентификационный номер ISRCTN 29580179) ингибиторы EGFR не улучшили выживаемость. ^{81–83} В проспективной когорте пациенты с метастатической гастроэзофагеальной аденокарциномой были обследованы на наличие амплификации EGFR; были выявлены 8 таких пациентов из 140 (6 %), и 7 из них получали анти-EGFR терапию. ⁸⁴ Показатель общего ответа составил 58 % (4 из 7 пациентов), а показатель контроля заболевания – 100 % (7 из 7 пациентов), что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения ингибиторов EGFR в отдельных группах пациентов.

Клаудин 18.2 (белок, экспрессируемый некоторыми опухолями желудка) является новой мишенью для разрабатываемых препаратов. Золбетуксимаб (химерное моноклональное антитело, которое связывается с клаудином 18.2) обладает хорошей переносимостью, противоопухолевой активностью как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией у пациентов с клаудин-18.2-положительной гастроэзофагеальной аденокарциномой, сейчас проходит исследование 3-й фазы. ^{85, 86}

Помимо разработки препаратов, направленных на отдельные биомаркеры, при назначении системной терапии можно также руководствоваться современными визуализационными методами. Одной из проблем терапии, нацеленной на определенные биомаркеры, является внутри- и межопухолевая гетерогенность, которая может привести к различной чувствительности к таргетной терапии. ПЭТ с использованием новых видов метки, таких как радиоактивно меченный трастузумаб, может помочь в оценке и мониторинге опухолевой гетерогенности с течением времени и является областью активного изучения. ⁸⁷

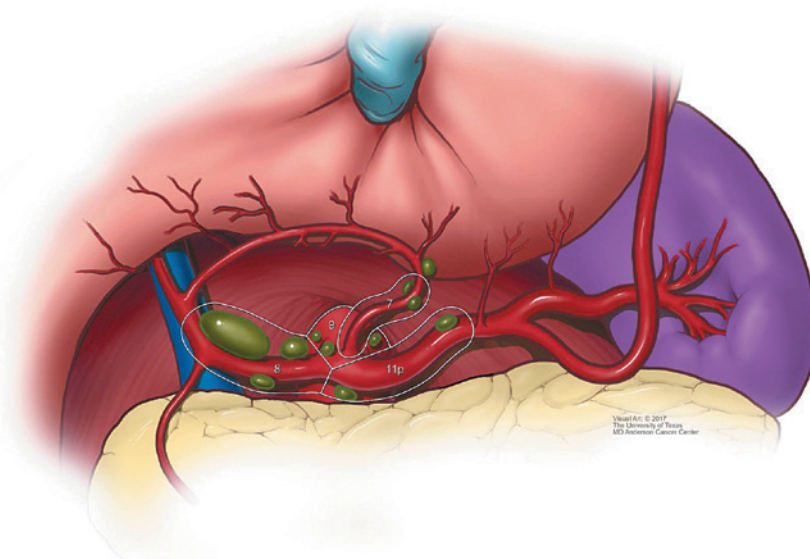


Рис. 9. Ветви чревного ствола и лимфодиссекция D2

Новое в лечении метастазов в брюшине

Поскольку брюшина является наиболее частой областью метастазирования, а также самой частой локализацией рецидивов после потенциально куративной операции, она представляет собой важную мишень для новых методов лечения.^{16,88} Существующая системная химиотерапия улучшает выживаемость при поражении брюшины, однако, по данным популяционных исследований, медиана выживаемости составляет всего 4 мес.⁸⁹ Некоторый энтузиазм был связан с применением при раке желудка гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (heated intraperitoneal chemotherapy, HIPEC); она была основана на улучшении выживаемости при метастазах в брюшину из других первичных очагов, таких как муцинозные опухоли аппендикса, рак яичников и мезотелиома. Пока опубликованы результаты только одного рандомизированного контролируемого исследования применения HIPEC у пациентов с раком желудка и метастазами в брюшину.⁹⁰ Это небольшое исследование, проведенное в Китае, продемонстрировало улучшение выживаемости у пациентов после циторедукции и HIPEC по сравнению с теми, кому была выполнена только циторедуктивная операция. Однако результаты были скромными, и не все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали системную терапию перед хирургической операцией. В недавнем европейском отчете, основанном на данных нескольких регистров, также сравнивались клинические исходы у пациентов, которым была выполнена циторедукция, с исходами у пациентов, которые, помимо циторедукции, получали HIPEC.⁹¹ Примечательно, что у всех пациентов, получавших HIPEC, показатель долгосрочной выживаемости составил 20 %. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование с похожим дизайном GASTRIPEC (идентификационный номер NCT02158988), также изучавшее преимущества сочетания HIPEC с циторедукцией, было завершено раньше планируемого срока, но мы находимся в процессе ожидания результатов использования HIPEC.⁹² Еще одно европейское исследование PERISCOPE II (идентификационный номер NCT03348150), возможно, даст ответ на самый важный вопрос, касающийся сравнения стандартной системной химиотерапии с HIPEC.⁹³

Существуют более ранние публикации, посвященные HIPEC у пациентов с раком желудка и высоким риском развития перитонеальных метастазов (стадии T3 и T4), но они содержат данные практически только из китайских или японских медицинских центров.⁹⁴ Эти исследования достаточно старые, и адъювантная HIPEC не является стандартом лечения ни в восточных, ни в западных странах.

Большинство исследований перитонеального заболевания в Японии сейчас фокусируются на изучении эффективности интраперитонеального введения паклитаксела в сочетании с системным введением.⁹⁵ Роль адъювантной HIPEC в западной популяции остается под вопросом; на который может дать ответ еще продолжающееся рандомизированное контролируемое исследование GASTRICHIP (идентификационный номер NCT01882933).⁹⁶

Новые методы выявления рецидивов и перспективы

Несмотря на успехи мультимодального лечения рака желудка, мы часто продолжаем встречаться с рецидивами. Современные исследования направлены на выявление больных с высоким риском развития рецидива после дефинитивной терапии в надежде повлиять на клинический исход и по возможности улучшить его. В крови онкологических пациентов могут быть выявлены циркулирующие опухолевые ДНК (цоДНК) – потенциальные маркеры минимальной остаточной болезни после дефинитивной терапии. Жидкостная биопсия, в отличие от традиционной тканевой биопсии, позволяет идентифицировать целый ряд изменений, присутствующих в гетерогенной опухоли. Однако эти цоДНК следует отличать от внеклеточных ДНК, которые являются результатом клонального гемопоэза. Недавно был опубликован анализ образцов цоДНК участников исследования CRITICS (идентификационный номер NCT02931890), в котором изучалась периоперационная терапия у пациентов с операбельным раком желудка.⁹⁷ Еще один проведенный анализ 1630 образцов выявил геномные альтерации в цоДНК, коррелирующие с индивидуальными клинико-патологическими характеристикам и клиническими исходами у пациентов, что позволило, в свою очередь, определить их прогностическую и предиктивную значимость.⁹⁸ Дальнейшие исследования должны быть направлены на проспективный анализ цоДНК для подтверждения полученных результатов. Наличие персистирующих цоДНК после куративного лечения рака желудка может служить маркером минимальной остаточной болезни, и сейчас проводятся исследования, которые должны определить, может ли дополнительная адъювантная терапия привести к их исчезновению. В частности, изучается использование пембролизумаба в качестве адъювантной терапии для опухолей с MSI (ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT03832569), а адъювантная терапия трастузумаб плюс пембролизумаб сравнивается с монотерапией трастузумабом для HER2-положительных опухолей (идентификационный номер NCT04510285).

Литература








- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Accessed June 16, 2020. globocan.iarc.fr.
- The American Cancer Society. Cancer Statistics Center. Accessed June 16, 2020. cancerstatisticscenter.cancer.org.
- Russo A.E., Strong V.E. Gastric cancer etiology and management in Asia and the West. *Annu Rev Med* 2019;70:353–67. DOI: 10.1146/annurev-med-081117-043436.
- Chon H.J., Hyung W.J., Kim C. et al. Differential prognostic implications of gastric signet ring cell carcinoma: stage adjusted analysis from a single high-volume center in Asia. *Ann Surg* 2017;265:946–53. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001793.
- Strong V.E., Song K.Y., Park C.H. et al. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg* 2010;251:640–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181d3d29b.
- Noguchi Y., Yoshikawa T., Tsuburaya A. et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000;89:2237–46.
- Badgwell B. Multimodality therapy of localized gastric adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1321–7. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0139.
- Badgwell B., Das P., Ajani J. Treatment of localized gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: the role of accurate staging and preoperative therapy. *J Hematol Oncol* 2017;10:149. DOI: 10.1186/s13045-017-0517-9.
- Lin S.J., Gagnon-Bartsch J.A., Tan I.B. et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut* 2015;64:1721–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308252.
- American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund. Stomach Cancer. How Diet, Nutrition, and Physical Activity Affect Stomach Cancer Risk. Accessed November 24, 2020. www.wcrf.org/dietandcancer/stomach-cancer.
- Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23–32. DOI: 10.1001/jamaoncol.2014.168.
- Lott P.C., Carvajal-Carmona L.G. Resolving gastric cancer aetiology: an update in genetic predisposition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:874–83. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30237-1.
- Maconi G., Manes G., Porro G.B. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:1149–55. DOI: 10.3748/wjg.14.1149.
- Ikoma N., Lee J.H., Bhutani M.S. et al. Preoperative accuracy of gastric cancer staging in patient selection for preoperative therapy: race may affect accuracy of endoscopic ultrasonography. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:1009–17. DOI: 10.21037/jgo.2017.04.04.
- Harada K., Patnana M., Wang X. et al. Low metabolic activity in primary gastric adenocarcinoma is associated with resistance to chemoradiation and the presence of signet ring cells. *Surg Today* 2020;50:1223–31. DOI: 10.1007/s00595-020-02018-2.
- Ikoma N., Blum M., Chiang Y.J. et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4332–7. DOI: 10.1245/s10434-016-5409-7.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines, Version 2.2020. Gastric Cancer. Accessed June 15, 2020. www.nccn.org.
- Thiels C.A., Ikoma N., Fournier K. et al. Repeat staging laparoscopy for gastric cancer after preoperative therapy. *J Surg Oncol* 2018;118:61–7. DOI: 10.1002/jso.25094.
- Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A. et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:3392–00. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
- Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C. et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol* 2017;3:1197–203. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6762.
- Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J. et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019;270:309–16. DOI: 10.1097/sla.0000000000002803.
- Ikoma N., Cormier J.N., Feig B. et al. Racial disparities in preoperative chemotherapy use in gastric cancer patients in the United States: analysis of the National Cancer Data Base, 2006–2014. *Cancer* 2018;124:998–1007. DOI: 10.1002/cncr.31155.
- Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- Elimova E., Janjigian Y.Y., Mulcahy M. et al. It is time to stop using epirubicin to treat any patient with gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:475–7. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.7276.
- Ychou M., Boige V., Pignon J.P. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
- Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C. et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Hofheinz R.D., Haag G.M., Ettrich T.J. et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4502. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4502.
- Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Schmalenberg H. et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): results of the phase II-portion – a multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4501. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4501.
- Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:315–21. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61873-4.
- Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4387–293. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.
- Yoshida K., Kodera Y., Kochi M. et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1296–304. DOI: 10.1200/jco.18.01138.

32. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725–30. DOI: 10.1056/NEJMoa010187.
33. Lee J., Lim D.H., Kim S. et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30:268–73. DOI: 10.1200/jco.2011.39.1953.
34. Park S.H., Zang D.Y., Han B. et al. ARTIST 2: interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):4001. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001.
35. Yu C., Yu R., Zhu W., Song Y., Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:255–9. DOI: 10.1007/s00432-011-1085-y.
36. Badgwell B., Blum M., Estrella J. et al. Predictors of survival in patients with resectable gastric cancer treated with preoperative chemoradiation therapy and gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2015;221:83–90. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.004.
37. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschoot J.J. et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074–84. DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
38. Ajani J.A., Mansfield P.F., Crane C.H. et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005;23:1237–44. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.305.
39. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2774–80. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.015.
40. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S. et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4840.
41. Allen C.J., Blumenthaler A.N., Smith G.L. et al. Chemotherapy versus chemotherapy plus chemoradiation as preoperative therapy for resectable gastric adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis of a large, single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. Published online July 21, 2020. DOI: 10.1245/s10434-020-08864-1.
42. Ikoma N., Blum M., Chiang Y.J. et al. Race is a risk for lymph node metastasis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:960–5. DOI: 10.1245/s10434-016-5645-x.
43. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1–19. DOI: 10.1007/s10120-016-0622-4.
44. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa073149.
45. Al-Batran S.E., Pauligk C., Homann N. et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophago-gastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013;49:835–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.025.
46. Oba K., Paoletti X., Bang Y.J. et al. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:1565–77. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.016.
47. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
48. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
49. Shitara K., Doi T., Dvorkin M. et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437–48. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30739-3.
50. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202–9. DOI: 10.1038/nature13480.
51. Janjigian Y.Y., Sanchez-Vega F., Jonsson P. et al. Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 2018;8:49–58. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-17-0787.
52. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
53. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A. et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10. DOI: 10.1200/jco.19.02105.
54. US Food and Drug Administration [FDA]. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature [press release]. FDA; May 23, 2017. Accessed November 30, 2020. www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm560167.htm.
55. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K. et al. Pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (MSI-H) advanced gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer by line of therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(4 suppl):430. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.430.
56. Fuchs C.S., Ozguroglu M., Bang Y.J. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (GC): update from the phase III KEYNOTE-061 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4503. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4503.
57. Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1571–80. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
58. Boku N., Kang Y.K., Satoh T. et al. 6170A Phase 3 study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: updated results and subset analysis by PD-L1 expression (ATTRACTION-02). *Ann Oncol* 2017;28(suppl 5):mdx369.001. DOI: 10.1093/annonc/mdx369.001.
59. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E. et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2836–44. DOI: 10.1200/jco.2017.76.6212.
60. Moehler M.H., Janjigian Y.Y., Adenis A. et al. CheckMate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase III study

- of nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) or nivo + chemotherapy (CTX) versus CTX alone in patients with previously untreated advanced (Adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36(4 suppl): TPS192. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.TPS192.
61. Moehler M., Shitara K., Garrido M. et al. LBA6_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJ)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol* 2020;31(suppl 4):S1191. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2296.
 62. Bang Y.J., Ruiz E.Y., Van Cutsem E. et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052–60. DOI: 10.1093/annonc/mdy264.
 63. Marabelle A., Fakih M., Lopez J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–65. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30445-9.
 64. Shitara K., Ozguroglu M., Bang Y.J. et al. The association of tissue tumor mutational burden (tTMB) using the Foundation Medicine genomic platform with efficacy of pembrolizumab versus paclitaxel in patients (pts) with gastric cancer (GC) from KEYNOTE-061 [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4537. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4537.
 65. Grealley M., Chou J.F., Chatila W.K. et al. Clinical and molecular predictors of response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophagogastric cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:6160–9. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-18-3603.
 66. Derks S., Liao X., Chiaravalli A.M. et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016;7:32925–32. DOI: 10.18632/oncotarget.9076.
 67. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J. et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;24:1449–58. DOI: 10.1038/s41591-018-0101-z.
 68. Van Cutsem E., Bang Y.J., Feng-Yi F. et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:476–484. DOI: 10.1007/s10120-014-0402-y.
 69. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
 70. Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S.K. et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC – a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443–51. DOI: 10.1200/jco.2015.62.6598.
 71. Satoh T., Xu R.H., Chung H.C. et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN – a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014;32:2039–49. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.6136.
 72. Thuss-Patience P.C., Shah M.A., Ohtsu A. et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017;18:640–53. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.
 73. Tabernero J., Hoff P.M., Shen L. et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1372–84. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30481-9.
 74. Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T. et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). *J Clin Oncol* 2020;38:1919–27. DOI: 10.1200/jco.19.03077.
 75. Meric-Bernstam F., Beeram M., Mayordomo J.I. et al. Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):2500. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.2500.
 76. Bang Y.J., Giaccone G., Im S.A. et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2017;28:855–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx002.
 77. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413.
 78. Janjigian Y.Y., Maron S.B., Chatila W.K. et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:821–31. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30169-8.
 79. Kawazoe A., Fukuoka S., Nakamura Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1057–65. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30271-0.
 80. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N. et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label, dose-escalation, and dose-expansion phase Ib trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020;38:2053–61. DOI: 10.1200/jco.19.03296.
 81. Okines A.F., Ashley S.E., Cunningham D. et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3945–50. DOI: 10.1200/jco.2010.29.2847.
 82. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C. et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490–9. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70102-5.
 83. Dutton S.J., Ferry D.R., Blazey J.M. et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:894–904. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70024-5.
 84. Maron S.B., Alpert L., Kwak H.A. et al. Targeted therapies for targeted populations: anti-EGFR treatment for EGFR-amplified gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018;8:696–713. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-17-1260.
 85. Tureci O., Sahin U., Schulze-Bergkamen H. et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Ann Oncol* 2019;30:1487–95. DOI: 10.1093/annonc/mdz199.

86. Al-Batran S.E., Schuler M.H., Zvirbulis Z. et al. FAST: an international, multicenter, randomized, phase II trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOX) with or without IMAB362, a first-in-class anti-CLDN18.2 antibody, as first-line therapy in patients with advanced CLDN18.2+ gastric and gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34(18 suppl):LBA4001. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.18_suppl.LBA4001.
87. Mondaca S., Janjigian Y.Y. Application of positron emission tomography imaging to personalize esophagogastric cancer care. *Cancer* 2019;125:1214–7. DOI: 10.1002/cncr.31940.
88. Ikoma N., Chen H.C., Wang X. et al. Patterns of initial recurrence in gastric adenocarcinoma in the era of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2679–87. DOI: 10.1245/s10434-017-5838-y.
89. Thomassen I., Bernards N., van Gestel Y.R. et al. Chemotherapy as palliative treatment for peritoneal carcinomatosis of gastric origin. *Acta Oncol* 2014;53:429–32. DOI: 10.3109/0284186X.2013.850740.
90. Yang X.J., Huang C.Q., Suo T. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575–81. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5.
91. Bonnot P.E., Piessen G., Kepenekian V. et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:2028–40. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
92. Beckert S., Konigsrainer A. [Oligometastases in gastric and esophageal cancer: current clinical trials and surgical concepts]. *Chirurg* 2018;89:505–9. DOI: 10.1007/s00104-018-0645-y.
93. Koemans W.J., van der Kaaij R.T., Boot H. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer* 2019;19:420. DOI: 10.1186/s12885-019-5640-2.
94. Yan T.D., Black D., Sugarbaker P.H. et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702–13. DOI: 10.1245/s10434-007-9487-4.
95. Ishigami H., Yamaguchi H., Yamashita H. et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer* 2017;20(suppl 1):128–34. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.
96. Glehen O., Passot G., Villeneuve L. et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study. *BMC Cancer* 2014;14:183. DOI: 10.1186/1471-2407-14-183.
97. Leal A., van Grieken N.C.T., Palsgrove D.N. et al. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nat Commun* 2020;11:525. DOI: 10.1038/s41467-020-14310-3.
98. Maron S.B., Chase L.M., Lomnicki S. et al. Circulating tumor DNA sequencing analysis of gastroesophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2019;25:7098–112. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-19-1704.

Загрязнение атмосферного воздуха и рак: обзор современных данных и рекомендации по охране здоровья населения

Мишель К. Тёрнер, PhD ¹⁻⁴; Зорана Дж. Андерсен, PhD ⁵; Андреа Баккарелли, MD, MPH, PhD ⁶;
У. Райан Дайвер, MSPH ⁷; Сьюзен М. Гапстур, PhD ⁷; К. Арден Поуп III, PhD ⁸; Дидье Прада, MD, PhD ^{6,9};
Джонатан Самет, MD, MS¹⁰; Джордж Тёрстон, ScD ¹¹; Аарон Коэн, DSc^{12,13}

¹Барселонский институт глобального здоровья (ISGlobal), Барселона, Испания;

²Университет Помпеу Фабра, Барселона, Испания;

³Консорциум по биомедицинским исследованиям в области эпидемиологии и общественного здоровья (CIBERESP), Мадрид, Испания;

⁴Центр МакЛафлина по оценке рисков для здоровья населения, Университет Оттавы, Оттава, Онтарио, Канада;

⁵Факультет общественного здоровья Университета Копенгагена, Копенгаген, Дания;

⁶Факультет экологии Школы общественного здоровья им. Мейлмана, Университет Колумбия, Нью-Йорк, США;

⁷Исследовательская группа по изучению поведения и эпидемиологии, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

⁸Экономический факультет Университета им. Бригама Янга, Прово, Юта, США;

⁹Национальный онкологический институт, Мехико, Мексика;

¹⁰Колорадская школа общественного здоровья, Аврора, Колорадо, США;

¹¹Медицинская школа Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк, США;

¹²Институт воздействия на здоровье, Бостон, Массачусетс, США;

¹³Институт измерения и оценки здоровья, Сиэтл, Вашингтон, США

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2020;70(6):460–79.

© 2019 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21632.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Загрязнение атмосферного воздуха вносит существенный вклад в заболеваемость во всем мире. Большая часть населения планеты проживает в местах, где показатели загрязнения воздуха, вызванного вредными выбросами промышленных и энергетических предприятий и транспорта, значительно превышают предельно допустимые уровни, установленные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рекомендациях по качеству воздуха. Загрязнение воздуха представляет собой актуальную проблему для общественного здоровья, поскольку оно широко распространено и имеет множество серьезных неблагоприятных последствий для здоровья человека, включая рак. На сегодняшний день многочисленные данные экспериментальных и эпидемиологических исследований, а также механистические свидетельства подтверждают существование причинно-следственной связи между загрязнением атмосферного воздуха (в особенности взвешенными в нем твердыми частицами) и заболеваемостью раком легкого и смертностью от него. По оценкам, сотни тысяч смертей от рака легкого по всему миру связаны с загрязнением воздуха взвешенными частицами. Эпидемиологические данные о влиянии загрязнения воздуха на риск развития других типов рака, таких как рак мочевого пузыря и молочной железы, более ограничены. Загрязнение воздуха может также быть ассоциировано с ухудшением выживаемости онкологических больных, хотя для подтверждения этого требуются дальнейшие исследования. В статье представлен обзор загрязняющих веществ, их источников и глобальных уровней, а также эпидемиологические данные о связи загрязнения воздуха с онкологической заболеваемостью и смертностью. Кроме того, рассмотрен биологический механизм канцерогенеза, обусловленного загрязнением воздуха. В статье также обобщены рекомендации по охране здоровья, включая меры на индивидуальном, местном, региональном и международном уровнях. Описывается конкретная роль медицины и медицинских сообществ в области профилактики и пропаганды и даются рекомендации для дальнейших исследований. CA Cancer J Clin 2020;70(6):460–79. © 2020 American Cancer Society.

Ключевые слова: рак молочной железы, выживаемость при онкозаболеваниях (и) рак легкого, твердые частицы

Введение

Загрязнение атмосферного воздуха является основной причиной бремени болезней во всем мире.¹ Большая часть населения планеты проживает в местностях с высоким уровнем загрязнения, поскольку выбросы в атмосферу вредных веществ из основных источников, таких как промышленные предприятия, станции электроэнергетики, транспорт и сжигание бытовых отходов, значительно превышают безопасные для здоровья уровни, указанные в рекомендациях по качеству атмосферного воздуха Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В статье дается обзор основных факторов и источников загрязнения, их глобальных

уровней, приводятся эпидемиологические данные о связи загрязнения окружающего воздуха с заболеваемостью раком легкого и смертностью от него, а также с заболеваемостью другими типами рака у взрослых и детей, описание биологических механизмов канцерогенеза, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха. Статья также включает основные рекомендации, касающиеся мер, направленных на сохранение общественного здоровья на разном уровне: индивидуальном, местном и региональном. Кроме того, в статье дается описание роли медицинского и медико-санитарного сообщества в деле профилактики и пропаганды, а также рекомендуются направления дальнейших исследований.

Источники и уровни загрязнения атмосферного воздуха

Воздействие загрязненного воздуха является актуальной проблемой для общественного здоровья во всем мире, поскольку касается каждого и имеет серьезные негативные последствия для здоровья человека, в том числе рак.² Основные загрязнители, выделяемые в окружающую среду главным образом в результате сгорания ископаемых видов топлива и топлива из биомассы, включают газообразные вещества, например, диоксид серы (SO_2), диоксид азота (NO_2), окись углерода (CO), летучие органические соединения (ЛОС) и взвешенные твердые частицы (ТЧ), включая углеродные аэрозольные частицы, такие как сажа. Хотя в развитых странах уровень CO в воздухе обычно низок (благодаря использованию контролируемых выбросов устройств, например каталитических конвертеров на автомобилях), высокие уровни могут наблюдаться рядом с источниками горящей биомассы, в том числе в местах лесных пожаров.³ Кроме того, вторичные загрязнители воздуха образуются в атмосфере из первичных и содержат газообразный озон (O_3) — основной компонент фотохимического смога, образующийся в воздухе, когда оксиды азота (NO_x) и углеводороды, такие как ЛОС, активируются под действием солнечного света. Аналогичным образом ТЧ сульфатов (например, серной кислоты — H_2SO_4) и нитратов (например, нитрата аммония — NH_4NO_3) образуются в атмосфере из SO_2 и NO_x соответственно. Первичные продукты горения и вторичные частицы имеют маленький диаметр и называются мелкодисперсными частицами или ТЧ_{2,5} (ТЧ с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм). Субмикронные ТЧ_{2,5}, образующиеся при горении, представляют особую проблему для здоровья, поскольку содержат многочисленные токсичные соединения (в том числе кислоты и тяжелые металлы) и могут проникать в легкие глубже, чем более крупные ТЧ, возникающие в природе (как масса частиц почвы, поднимаемая ветром).⁴

Вещества, загрязняющие воздух, выбрасываются и/или образуются как снаружи, так и внутри помещений, и это приводит к тому, что уровень воздействия загрязнения на конкретного человека может отличаться от уровней, фиксируемых централизованными станциями мониторинга

загрязнения атмосферы. Наиболее опасные для здоровья загрязнители воздуха, в том числе ТЧ_{2,5}, SO_2 , NO_2 , O_3 и CO , и их типичные источники приведены в таблице.^{5,6} Их подразделяют на три класса: 1) выбрасываемые преимущественно в атмосферный воздух; 2) образующиеся преимущественно внутри помещений; 3) образующиеся как внутри, так и вне помещений. Дальнейшее обсуждение в статье посвящено загрязнителям атмосферного воздуха, этиологически связанным с развитием рака, особенно ТЧ и их составляющим.

ТЧ представляют собой широкий спектр химически и физически разнообразных аэрозолей, образованных ТЧ или каплями жидкости, взвешенными в воздухе. Такие аэрозоли могут быть охарактеризованы в соответствии с размером частиц (см. ниже), механизмом образования, происхождением, химическим составом, атмосферным поведением и методом измерения. Концентрация частиц в воздухе варьирует в зависимости от места и времени и связана с источником частиц и процессами превращения загрязняющих веществ в атмосфере. Загрязняющие атмосферу ТЧ могут также рассматриваться в виде двух основных компонентов: *первичных*, включая сажу, которые непосредственно выбрасываются в атмосферу источниками горения (предприятиями промышленности и энергетики; дизельными транспортными средствами), и *вторичных*, которые образуются в атмосфере из первичных газообразных загрязнителей, таких как SO_2 и NO_x (см. выше). К другим первичным источникам относятся невыхлопные транспортные загрязнители, дорожная и строительная пыль, поднимаемые ветром частицы сельскохозяйственных почв и песка. Описаны случаи, когда пылевые облака из пустынь переносились ветром на большие расстояния, загрязняя воздух в населенных пунктах.⁷

ТЧ обычно характеризуются в зависимости от размеров фракций:

- ТЧ₁₀ (аэродинамический диаметр ≤ 10 мкм) включают наиболее крупные вдыхаемые частицы. Частицы диаметром > 10 мкм обычно улавливаются слизистой носоглотки, не проходят дальше трахеи и не попадают в легкие. ТЧ₁₀ также включают все фракции, описанные ниже;
- ТЧ_{2,5–10}, известные как крупнодисперсные частицы (аэродинамический диаметр $> 2,5$ мкм, но ≤ 10 мкм);
- ТЧ_{2,5}, известные как мелкодисперсные частицы (аэродинамический диаметр $\leq 2,5$ мкм), могут попадать глубоко в легкие (до альвеол, где происходит газообмен с кровотоком); именно этим частицам в последние десятилетия уделяется основное внимание при изучении влияния загрязнения воздуха на здоровье человека;
- ТЧ наименьшего размера включают наночастицы, известные как ультрамелкие частицы (УМЧ), и обычно определяются как частицы с аэродинамическим диаметром $\leq 0,1$ мкм.

Массовая концентрация ($\text{мкг}/\text{м}^3$) является основной единицей измерения для оценки и регулирования загрязнения ТЧ, хотя некоторые компоненты, такие как концентрация свинца (Pb), учитываются отдельно. УМЧ обычно

Основные факторы загрязнения воздуха, влияющие на здоровье человека, и их источники

Фактор загрязнения	Типичный источник
1. Факторы загрязнения воздуха преимущественно вне помещений	
Диоксид серы (SO ₂)	Сжигание топлива, плавильные печи
Озон (O ₃)	Фотохимические реакции в атмосфере из оксидов азота (NO _x) и летучих органических веществ (ЛОС), а также естественные процессы (в стратосфере)
Мышьяк (As), хром (Cr)	Мелкодисперсные твердые частицы ТЧ _{2,5} , образующиеся при сжигании угля
Никель (Ni), ванадий (V)	Остаточные ТЧ сгорания нефти (ТЧ _{2,5})
2. Факторы загрязнения воздуха преимущественно внутри помещений	
Радон	Строительные материалы (камень, бетон), грунтовые воды
Асбест, минеральные и синтетические волокна	Противопожарная, звуковая, тепловая и электрическая изоляция
Биоорганические загрязнители	Микроорганизмы, вирусы и др., пылевые клещи, перхоть животных, аллергены
3. Факторы загрязнения воздуха вне и внутри помещений	
Взвешенные ТЧ:	
– мелкие (ТЧ _{2,5})	Вне помещений: сжигание ископаемого топлива, преобразование газа в твердые частицы, сжигание биомассы. Внутри помещений: сжигание биомассы, курение табака
– крупные (ТЧ _{2,5-10})	Вне помещений: пыльные бури, переносимые ветром частицы почвы, пыльца растений. Внутри помещений: споры плесени, взвешенная пыль
Диоксид азота (NO ₂)	Вне помещений: сжигание ископаемого топлива (дизельные выхлопы). Внутри помещений: курение табака, газовые плиты
Летучие органические соединения	Вне помещений: нефтехимические растворители, пары топлива, биогенные вещества. Внутри помещений: испарения топлива и красок, горение, клей, косметика, растворители, формальдегид (древесно-стружечная плита), изоляционные материалы, мебельный лак, табачный дым
Окись углерода (CO)	Вне помещений: сжигание ископаемого топлива и биомассы, лесные пожары. Внутри помещений: табачный дым, газовые обогреватели без вентиляции
Свинец (Pb)	Вне помещений: промышленные выбросы, сжигание содержащего свинец топлива, переработка свинца. Внутри помещений: разрушение слоя краски, содержащей свинец
Ртуть (Hg)	Вне помещений: сжигание угля, переработка руды. Внутри помещений: фунгициды в красках, разбитые ртутные термометры, ритуальное использование
Пестициды	Вне помещений: сельское хозяйство. Внутри помещений: применение в помещениях гербицидов, фунгицидов, пестицидов
Аммиак	Вне помещений: скотные дворы. Внутри помещений: метаболическая активность, чистящие вещества
Опасные загрязнители воздуха (например, бензол, 1,3-бутадиен, формальдегид, кислоты)	Вне помещений: неполное сгорание, химическая обработка. Внутри помещений: использование растворителей

Адаптировано из: World Health Organization (WHO) & Global Environment Monitoring System. Estimating Human Exposure to Air Pollutants. WHO Offset Publication No. 69. WHO; 1982⁵; International Agency for Research on Cancer (IARC). Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 109. IARC; 2013⁶.

составляют только небольшую массовую фракцию ТЧ_{2,5}, но количественно они самые многочисленные. На основе токсикологических исследований была выдвинута гипотеза о том, что именно УМЧ являются наиболее опасным компонентом ТЧ_{2,5} из-за их малого размера, большого количества и высоких значений отношения площади покрываемой ими поверхности к массе, однако эпидемиологических данных пока недостаточно.⁸

ТЧ_{2,5} непосредственно выбрасываются источниками горения, а также образуются из газообразных предшественников, таких как SO₂ и NO_x или органических соединений

(см. выше). В некоторых областях и при определенных условиях эти вторичные частицы составляют значительную долю массы ТЧ_{2,5}. Вторичные УМЧ обычно образованы сульфатами, нитратами, хлоридами и соединениями аммиака, а также органическим углеродом и конденсированными металлами. Горение ископаемых видов топлива, особенно угля, приводит к образованию фракции ТЧ_{2,5}, богатой многочисленными, умеренно летучими и потенциально токсичными элементами. Они включают халькофильные элементы, такие как цинк (Zn), мышьяк (As), селен (Se), молибден (Mo) и кадмий (Cd).⁹ Установлено,

что при сжигании угля производится примерно четверть мировых выбросов мышьяка и ртути (Hg).^{10, 11} ТЧ_{2,5} могут сохраняться в атмосфере в течение нескольких дней или даже недель и перемещаться на сотни и тысячи километров;⁷ и наоборот, более крупные частицы обычно оседают на землю за период от нескольких минут до нескольких часов и могут переноситься не более чем на десятки километров от источника выброса.

Глобальная популяционно-взвешенная среднегодовая концентрация ТЧ_{2,5} в 2017 г. составила 46 мкг/м³, что в 4 раза выше концентрации, указанной в рекомендациях ВОЗ по качеству атмосферного воздуха, – 10 мкг/м³ (рис. 1).^{1, 12} Примерно 92 % населения планеты проживает в регионах, где среднегодовая концентрация ТЧ_{2,5} превышает значения, указанные в рекомендациях ВОЗ, и значительная часть населения Китая, Бангладеш, Индии, Пакистана и Нигерии подвергается воздействию концентраций ТЧ_{2,5}, превышающих верхний допустимый предел, обозначенный ВОЗ, – 35 мкг/м³. Среди 10 стран с наибольшей численностью населения популяционно-взвешенные среднегодовые концентрации ТЧ_{2,5} в 2017 г. варьировались от 7 мкг/м³ в Соединенных Штатах Америки (США) до 91 мкг/м³ в Индии, т. е. разница была более чем 12-кратной. Глобальные популяционно-взвешенные средние концентрации NO₂, по оценкам, составили 1,6 части на миллиард (parts per billion, ppb) за период с 1996 по 2012 г., увеличиваясь ежегодно на 0,9 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,6–1,1 %).¹⁴ Области с наивысшими средними популяционно-взвешенными

концентрациями располагались в развитых странах Азиатско-Тихоокеанского региона (4,9 ppb), Западной Европы (4,1 ppb) и Северной Америки (3,7 ppb), хотя наблюдалась и тенденция к снижению на 2,1–4,7 % в год. Средние популяционно-взвешенные концентрации в Восточной Азии равнялись 2,9 части на миллион (parts per million, ppm), при этом наблюдался их наивысший ежегодный прирост (на 6,7 %). В отличие от этих регионов, средние популяционно-взвешенные концентрации в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки и Карибского бассейна были ≤0,5 ppb. Глобальная средняя популяционно-взвешенная концентрация O₃ во всем мире в 2017 г. равнялась 57 ppb и оставалась неизменной с 1990 г.¹²

Обзор данных о связи загрязнения атмосферного воздуха с заболеваемостью и смертностью от рака легкого дается ниже; далее приводятся данные по другим типам рака взрослых и детей, которые получены из публикаций в Medline по июнь 2020 г. включительно, ссылок на опубликованные исследования и авторизованные отчеты, а также из личной корреспонденции авторов. Хотя отдельные аспекты связи загрязнения атмосферного воздуха с онкологическими заболеваниями оценивались в многочисленных эпидемиологических исследованиях, здесь авторы постарались осветить данные ключевых публикаций, включая мета-анализы и крупные оригинальные исследования, уделяя особое внимание последним опубликованным материалам. Также обсуждаются методологические вопросы и актуальность исследований.

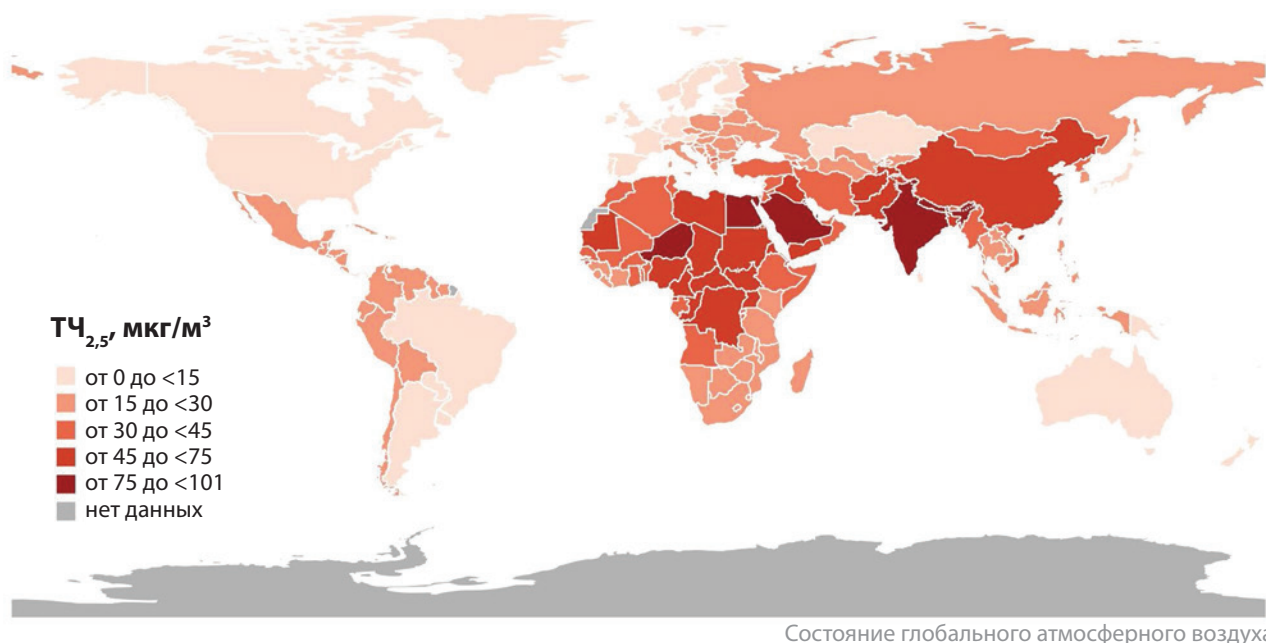


Рис. 1. Среднегодовые популяционно-взвешенные концентрации мелких твердых частиц (ТЧ) в 2017 г. ТЧ_{2,5} – твердые частицы с аэродинамическим диаметром ≤2,5 мкм. Источник данных: Health Effects Institute State of Global Air 2019.¹² Data source: Global Burden of Disease Study, 2017¹; Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) Study, 2018.¹³

Эпидемиологические исследования зависимости рака легкого от загрязнения атмосферного воздуха

Рак легкого является наиболее часто диагностируемым типом рака во всем мире и ведущей причиной онкологической смертности; в 2018 г. в мире были зарегистрированы 2,1 млн новых случаев и 1,8 млн смертей, что составляет 11,6 % всех вновь диагностированных случаев рака и 18,4 % всех онкологических смертей.¹⁵ В том же году в США были зарегистрированы 234 030 новых случаев рака легкого и 154 050 смертей от этого заболевания.¹⁶ Рак легкого имеет высокую летальность; 5-летняя выживаемость составляет только 18 %.¹⁶ Показатели заболеваемости и смертности от рака легкого значительно варьируют в разных странах и зависят от исторически сложившихся привычек курения;¹⁵ латентный период при этом может достигать до 30 лет от начала эпидемии курения до резкого подъема заболеваемости раком легкого. Сейчас среди мужчин наибольшая заболеваемость раком легкого наблюдается в Микронезии/Полинезии, Восточной Азии и Восточной Европе, а среди женщин — в Северной Америке, Северной и Западной Европе и Австралии/Новой Зеландии.¹⁵ В некоторых европейских странах заболеваемость среди мужчин и женщин начинает выравниваться, поскольку растущая заболеваемость среди женщин приближается к снижающейся заболеваемости среди мужчин.¹⁵

Хотя курение остается основной причиной рака легкого, значительный процент заболевших отмечается среди тех, кто никогда не курил. Загрязнение окружающего воздуха и воздействие других факторов, таких как использование в жилых помещениях твердого топлива, накопление в зданиях радона, пассивное курение, воздействие асбеста, некоторых металлов и органических химических веществ, работа на предприятиях по производству резины, укладка асфальта, работа с кровельными материалами, красками, очистка дымоходов и некоторые другие производственные экспозиции, ассоциируются с повышенным риском развития рака легкого.^{15–17}

На основании имеющихся данных и результатов экспериментальных и эпидемиологических исследований, а также убедительных механистических свидетельств Международное агентство по изучению рака (International Agency for research on Cancer, IARC) в 2013 г. классифицировало загрязнение окружающего воздуха и содержащиеся в нем ТЧ как канцерогены группы 1 для человека.⁶ В документе IARC отмечается, что популяционные когортные исследования с количественной оценкой воздействия загрязнения окружающего воздуха, в том числе крупное исследование «Профилактика рака-II (Cancer Prevention Study-II, CPS-II) Американского противоракового общества (American Cancer Society) и Европейское когортное исследование эффектов загрязнения воздуха (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, ESCAPE), были особенно информативными благодаря широкому спектру рассматриваемых воздействий и учету потенциальных искажающих факторов, особенно курения.^{18–20} Поскольку курение остается важным

потенциальным искажающим фактором при оценке влияния загрязнения воздуха, результатами анализа нескольких тысяч никогда не куривших людей в исследовании CPS-II было отмечено увеличение смертности от рака легкого, ассоциированного с длительной экспозицией к ТЧ_{2,5}, что особенно важно.¹⁹ Интересно, что предположения о существовании причинно-следственной связи между загрязнением атмосферного воздуха и содержанием в нем ТЧ и повышенным риском рака легкого высказывались задолго до заключения IARC, с учетом присутствия в загрязненном воздухе канцерогенных веществ. Во введении к своему знаменательному отчету о предварительных результатах исследования рака легкого в Лондоне методом случай — контроль Долл и Хилл²¹ еще в 1950 г. назвали две основные причины рака легкого: 1) общее загрязнение атмосферы выхлопными газами, асфальтовой пылью, промышленными выбросами и дымом от сжигания угля, и 2) курение табака. В последующие 70 лет доминирующей причиной считалось курение, что, возможно, отвлекло внимание от загрязнения воздуха как от еще одной предотвратимой причины развития рака.

IARC также классифицирует сжигание угля для отопления домов как канцерогенный фактор группы 1, а сжигание биомассы в качестве топлива — к канцерогенам группы 2A (вероятный канцероген) для рака легкого.^{22, 23} Обогревание жилых помещений углем или топливом из биомассы вносит существенный вклад в загрязнение воздуха, а значит, влияет на увеличение заболеваемости в странах с низким и средним уровнем экономического развития.^{24–27}

Мета-анализ 14 исследований загрязнения атмосферного воздуха, проведенных в основном в Северной Америке и Европе, продемонстрировал статистически значимое увеличение риска заболеваемости раком легкого или смертности от него на 9 % (95 % ДИ 4–14) на каждое повышение концентрации ТЧ_{2,5} на 10 мкг/м³, а в 9 исследованиях ТЧ₁₀ — на 8 % (95 % ДИ 0–17) на каждые дополнительные 10 мкг/м³.²⁸ Заболеваемость раком легкого и смертность от него рассматриваются здесь вместе, поскольку из-за высокой летальности этого типа рака смертность считается валидным показателем заболеваемости. Хотя результаты исследований не показали значительных различий между континентами, следует учесть, что количество исследований, проведенных в Азии и других регионах мира, слишком мало. Данные исследований также были сходны по методам оценки экспозиции, которые включали либо мониторинг в определенном населенном пункте, либо рассчитанные на основе моделей уровни экспозиции к загрязненному воздуху, а также ковариатные поправки на показатели курения или другие социально-экономические переменные. Последний обновленный мета-анализ 20 когортных исследований продемонстрировал несколько большее увеличение заболеваемости и смертности от рака легкого (т. е. 14 %; 95 % ДИ 8–21 % на каждые 10 мкг/м³ ТЧ_{2,5}). Также было показано, что полученные результаты были сходными для различных регионов (рис. 2).^{18–20, 29–60}

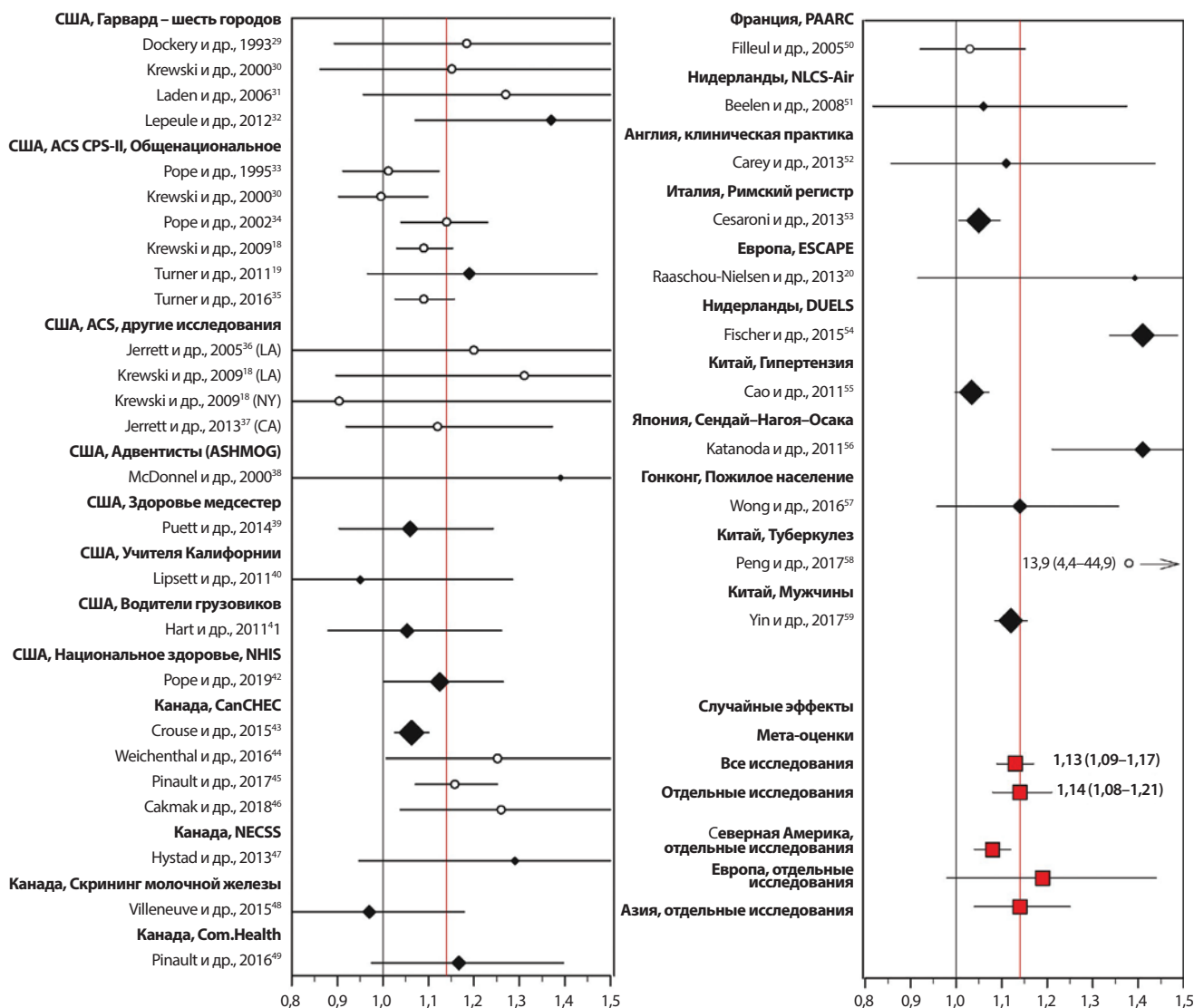


Рис. 2. Скорректированные оценки отношений рисков (ОР и 95 % доверительные интервалы) смертности от рака легкого на 10 мкг/м³ повышения концентрации твердых частиц в воздухе по данным различных исследований. Черные ромбы представляют отдельные исследования; размер ромба пропорционален относительному весу в оценке случайного эффекта в данном исследовании. Красные квадраты представляют случайные эффекты мета-оценок. Черная линия является референсной при ОР = 1,00, красная – при ОР, равном мета-оценке случайных эффектов в отдельных исследованиях.

Сокращения: ACS (American Cancer Society) – Американское противораковое общество; ACS CPS-II (Cancer Prevention Study-II) – Изучение профилактики рака-II Американского противоракового общества; ASHMOG (Adventist Health and Smog Study-2) – Здоровье адвентистов и смог; CA (California) – Калифорния; CanCHEC (Canadian Census Health and Environment Cohort) – Канадское когортное исследование здоровья населения и состояния окружающей среды; Com.Health (Community Health) – Общественное здоровье; DUELS (Dutch Environmental Longitudinal Study) – Нидерландское лонгитюдное исследование окружающей среды; ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) – Европейское когортное исследование эффектов загрязнения воздуха; LA (Louisiana) – Луизиана; NECSS (National Enhanced Cancer Surveillance System) – Национальная усиленная система контроля рака; NHIS (National Health Interview Survey) – Национальное исследование состояния здоровья; NLCS-Air (Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer-Air Pollution Study) – Нидерландское когортное исследование влияния рациона питания и загрязнения воздуха на заболеваемость раком; NY (New York) – Нью-Йорк; PAARC (French Air Pollution and Chronic Respiratory Diseases study) – Французское исследование загрязнения воздуха и хронических респираторных заболеваний.

Источник: модифицировано и обновлено из: Pope C.A. III, Coleman N., Pond Z.A., Burnett R.T. Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies. *Environ Res* 2020; 183:108924.60 Перепечатано под лицензией CC BY-NC-ND 4.0 Creative Commons license.

Если экстраполировать эти данные на глобальную популяционно-взвешенную среднегодовую концентрацию $\text{TЧ}_{2,5}$ (46 мкг/м^3) и сравнить с рекомендациями ВОЗ по качеству атмосферного воздуха (10 мкг/м^3), это будет означать увеличение риска смерти от рака легкого почти на 60 %.

Мета-анализ также показал значительный негативный эффект повышенной экспозиции к NO_2 (маркеру загрязнения воздуха транспортными выхлопами) и смертности от рака легкого (относительный риск (ОР) $1,04\text{--}1,05$ на 10 мкг/м^3), хотя в исследованиях, в которых учитывался фактор курения, результаты были статистически незначимы.^{61,62} Необходимы дополнительные исследования в Азии и других недостаточно изученных регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха, а также исследования с более детальными и точными данными по экспозиции к загрязненному воздуху на протяжении всей жизни, включая оценки состояния окружающего воздуха в разное время на протяжении длительного периода и данные об индивидуальных перемещениях и смене места жительства.

Результаты нескольких недавно проведенных крупномасштабных эпидемиологических исследований подтвердили предыдущие результаты. Выраженная положительная связь между концентрацией $\text{TЧ}_{2,5}$ и смертностью от рака легкого была установлена в американском Национальном исследовании состояния здоровья (National Health Interview Survey, NHIS), в котором приняли участие 635 539 человек (ОР $1,13$ на 10 мкг/м^3 ; 95 % ДИ $1,00\text{--}1,26$; $n = 7420$ смертей от рака легкого).⁶³ Предположительная связь $\text{TЧ}_{2,5}$ и TЧ_{10} со смертностью от рака легкого была продемонстрирована в датском когортном исследовании по рациону питания, раку и здоровью (Danish Diet, Cancer and Health Cohort) ($n = 49\,564$), однако в нем не было выявлено связи с частицами угля, NO_2 и O_3 .⁶⁴ В Национальном обследовании здравоохранения Нидерландов (Dutch National Health Survey) не было установлено связи между $\text{TЧ}_{2,5}$, TЧ_{10} или NO_2 и смертностью от рака легкого среди 339 633 участников, вероятно, из-за короткого периода наблюдения и других методологических характеристик.⁶⁵ Среди исследований, не включавших информацию о курении на индивидуальном уровне, анализ примерно 4,9 млн участников Когортного исследования здоровья и окружающей среды населения Онтарио (Ontario Population Health and Environment Cohort) в Канаде выявил статистически достоверную зависимость заболеваемости раком легкого от концентрации в окружающем воздухе $\text{TЧ}_{2,5}$ (ОР $1,02$ на $5,3 \text{ мкг/м}^3$; 95 % ДИ $1,01\text{--}1,05$) и NO_2 (ОР $1,05$ на 14 ppb ; 95 % ДИ $1,03\text{--}1,07$), но не O_3 и O_x (суммарная окислительная способность NO_2 и O_3).⁶⁶ В исследовании 18,9 млн пользователей системы страхования здоровья Medicare в США была продемонстрирована связь между длительным воздействием средних концентраций $\text{TЧ}_{2,5}$ и смертностью от рака легкого (ОР $1,33$ на 10 мкг/м^3 [в среднем за 60 мес]; 95 % ДИ $1,24\text{--}1,40$).⁶⁷ Кроме того, была выявлена ассоциация с O_3 и NO_2 .^{68,69} Хотя расширенный анализ 53 млн пользователей системы страхования здоровья Medicare в США не показал связи между $\text{TЧ}_{2,5}$ и смертностью от рака легкого, возможно,

искажающим фактором послужил неучтенный фактор курения среди включенного в анализ сельского населения.⁷⁰

Во всем мире загрязнение окружающего воздуха $\text{TЧ}_{2,5}$ в 2017 г., по оценкам, явилось причиной 265 267 смертей от рака легкого – 95 % интервал неопределенности (ИН) $182\,903\text{--}350\,835$ смертей, или 14,1 % всех смертей от этого типа рака.¹ Глобально процентная доля смертей от рака легкого, которые можно отнести на счет содержания $\text{TЧ}_{2,5}$ в окружающем воздухе, уступает только доле смертей, обусловленных курением (14,1 % vs 63,2 %).¹

Смертность от рака легкого, которую ученые связывают с содержанием $\text{TЧ}_{2,5}$ в атмосферном воздухе, зависит не только от уровней загрязнения воздуха, но и от других факторов, лежащих в основе динамики численности, старения, показателей смертности населения, доступности медицинской помощи, расовых и социально-экономических различий⁷¹, и они как таковые совокупно являются причиной роста смертности от рака легкого примерно на 30 % (с 2007 г.) Этими же факторами можно объяснить, по крайней мере частично, значительное расхождение оценок между странами. Например, стандартизованная по возрасту смертность от рака легкого, обусловленная $\text{TЧ}_{2,5}$, и популяционная атрибутивная доля в США, составили 1,6 случая на 100 тыс. населения (95 % ИН $0,65\text{--}2,91$) и 4,7 % (95 % ИН $1,9\text{--}8,5$ %) соответственно, по сравнению с 7,4 на 100 тыс. случаев (95 % ИН $5,4\text{--}9,5$) и 20,5 % (95 % ИН $14,8\text{--}25,9$) в Китае (рис. 3).⁷²

Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании связи загрязнения окружающего воздуха с раком легкого, некоторые вопросы еще остаются нерешенными. Например, у нас пока недостаточно информации о том, какие гистологические типы рака легкого этиологически связаны с загрязнением воздуха и как этот фактор влияет на лечение и прогноз заболевания, – это те вопросы, которые активно изучаются с учетом фактора курения. Возросший за последние 4 десятилетия риск развития аденокарциномы, как полагают, отражает изменения состава как самих сигарет, так и способов попадания канцерогенов в легкие.⁷³ Механизм связи загрязнения воздуха с определенным гистологическим типом рака легкого пока неясен, хотя в некоторых исследованиях выявлена более выраженная связь с аденокарциномой. Результаты мета-анализа Г.Б. Хамра и соавт.²⁸ показали, что как для $\text{TЧ}_{2,5}$, так и для TЧ_{10} была выявлена более выраженная ассоциация с аденокарциномой (ОР $1,40$ на 10 мкг/м^3 ; 95 % ДИ $1,07\text{--}1,83$ и $1,29$; 95 % ДИ $1,02\text{--}1,63$ соответственно), даже несмотря на малое число включенных в исследование. Среди более поздних работ результатами Канадского национального исследования скрининга рака молочной железы (Canadian National Breast Screening Study) была установлена статистически значимая положительная связь $\text{TЧ}_{2,5}$ с общей заболеваемостью раком легкого (ОР $1,34$ на 10 мкг/м^3 ; 95 % ДИ $1,10\text{--}1,65$); ассоциация более выражена с мелкоклеточным раком легкого (ОР $1,53$ на 10 мкг/м^3 ; 95 % ДИ $0,93\text{--}2,53$) и аденокарциномой (ОР $1,44$ на 10 мкг/м^3 ; 95 % ДИ $1,06\text{--}1,97$).⁷⁴

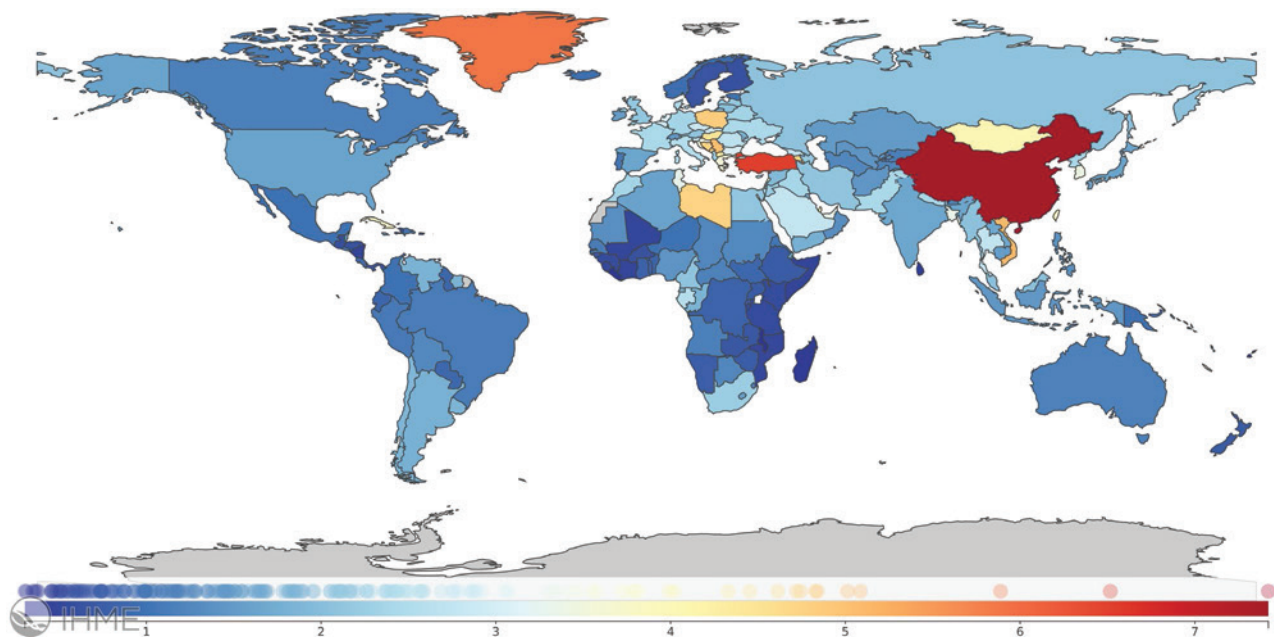


Рис. 3. Глобальные стандартизированные по возрасту показатели смертности от рака трахеи, бронхов и легкого, атрибутируемые экспозиции к $ТЧ_{2,5}$ на 100 тыс. населения в 2017 г.

Сокращения: $ТЧ_{2,5}$ – твердые частицы с аэродинамическим диаметром $\leq 2,5$ мкм.

Источник: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). IHME Viz. Hub. GBD Compare. University of Washington; 2020.⁷²

Обследование 80 285 участников 2-го исследования «Здоровье адвентистов и смог (Adventist Health and Smog Study-2)» показало выраженную связь $ТЧ_{2,5}$ с общей заболеваемостью раком легкого (ОР 1,43 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 1,11–1,84).⁷⁵ Была также выявлена положительная связь с аденокарциномой (ОР 1,31 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 0,87–1,97), значительно более выраженная у тех, кто проводил более часа в день на открытом воздухе.⁷⁶ Кроме того, в исследовании «Окружающая среда и генетика в этиологии рака легких» (Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology, EAGLE) в Ломбардии (Италия), включавшем 2099 больных и 2120 лиц контрольной группы, была подтверждена ассоциация уровня концентраций $ТЧ_{10}$ в окружающем воздухе с показателями общей заболеваемости раком легкого (ОР 1,28 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 0,95–1,72), причем несколько более выраженной эта ассоциация была для плоскоклеточного рака легкого (ОР 1,44 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 0,90–2,29).⁷⁷ В крупном исследовании в Южной Корее, охватившем 6,5 млн участников, информация о которых была получена из базы данных медицинского страхования, не было обнаружено связи между концентрацией $ТЧ_{10}$ или NO_2 и заболеваемостью раком легкого в целом, но выявлена связь между концентрациями $ТЧ_{10}$ и риском развития аденокарциномы у мужчин-курильщиков (ОР 1,14 для $>60,9$ vs $<50,4$ мкг/м³; 95 % ДИ 1,03–1,25).⁷⁸ Необходимы дальнейшие исследования связи загрязнения воздуха с определенными гистологическими типами рака легкого.

Наши знания о влиянии различных составляющих $ТЧ$ на риск развития рака легкого также ограничены.^{28, 79} Анализ 669 046 участников исследования CPS-II Американского

противоракового общества продемонстрировал влияние общей концентрации $ТЧ_{2,5}$ на смертность от рака легкого (ОР 1,09 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 1,03–1,16), при этом связь прослеживалась как для близко расположенных источников $ТЧ$ (в основном, производимых транспортом), так и для более удаленно присутствующих компонентов $ТЧ_{2,5}$.³⁵ Кроме того, в этом же исследовании была подтверждена связь риска смертности от рака легкого с образующимися при горении угля $ТЧ_{2,5}$, с селеном (следовым компонентом горения угля) и с элементарной серой.⁸⁰ Анализ влияния общей концентрации $ТЧ_{2,5}$ на смертность от рака легкого среди 2,6 млн участников Канадского когортного исследования здоровья и окружающей среды (Canadian Census Health and Environment Cohort, CanCHES) выявил сходные показатели по климатическим зонам.⁴⁶ Исследование ESCAPE, включавшее 245 782 участника, показало повышение ОР развития рака легкого, ассоциированного с экспозицией к различным компонентам $ТЧ_{2,5}$ и $ТЧ_{10}$, особенно содержащим серу (перенос на большие расстояния, вторичные компоненты горения) и никель (сжигание нефти, промышленные производства).⁸¹ В 2014 г. IARC заключило, что собрано достаточно данных о влиянии дизельных выхлопов, а также некоторых составляющих $ТЧ$ (например, никеля, хрома, кадмия, кремниевой пыли) на риск развития рака легкого.^{82, 83} В экспериментах на животных были получены данные о канцерогенности конденсатов выхлопных газов бензиновых двигателей.⁸² А также имелись хотя и ограниченные, но убедительные свидетельства канцерогенного эффекта мелких $ТЧ$, образующихся при горении ископаемых видов топлива.

Мы располагаем также ограниченной информацией о том, как факторы образа жизни могут оказывать влияние на уровни риска, связанного с загрязнением воздуха. Однако лишь в немногих исследованиях изучался совокупный эффект (взаимодействие) загрязнения воздуха и курения, который, возможно, имеет большее значение для общественного здоровья. В исследовании CPS-II приводятся некоторые данные о комбинированном влиянии $\text{TCH}_{2,5}$ и курения на смертность от рака легкого, причем риск для тех, кто подвергается взаимодействию этих факторов выше, чем можно было бы ожидать от суммы эффектов каждого из этих факторов в отдельности.⁸⁴ По оценкам, 14 % (95 % ДИ 0–25) смертей от рака легкого в этом исследовании были обусловлены взаимодействием курения и загрязнения воздуха. Приведенные примеры свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований с учетом возможного влияния на индивидуальном уровне потенциальных искажающих факторов, в том числе курения и рациона питания.

И наконец, наличие $\text{TCH}_{2,5}$, TCH_{10} и NO_2 в окружающем воздухе ассоциировалось с более низкой выживаемостью, особенно у пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого, в исследовании, включавшем 352 053 больных раком легкого в Калифорнии.⁸⁵ Кроме того, была также установлена связь между длительной экспозицией к $\text{TCH}_{2,5}$ и первой госпитализацией по поводу рака легкого среди 11 млн пользователей системы страхования Medicare в юго-восточных штатах США, что указывает на потенциальную связь загрязнения воздуха с обострением болезни.⁸⁶ Дальнейшие исследования помогут прояснить влияние загрязнения воздуха на течение заболевания и смертность после постановки диагноза рака легкого.

Эпидемиологические исследования связи загрязнения окружающего воздуха с другими типами рака

Эпидемиологических исследований, подтверждающих связь загрязнения окружающего воздуха с другими типами рака (помимо рака легкого), пока немного, хотя все чаще появляются данные о наличии такой связи. Ранние исследования обычно были ограничены небольшим количеством случаев, выбором в качестве конечной точки показателей смертности, а не заболеваемости (особенно в отношении типов рака с более благоприятным прогнозом), использованием последних (а не исторических) оценок долговременных концентраций загрязнителей воздуха, а также наличием некоторых противоречий в данных. Загрязнение атмосферного воздуха может быть причиной не только рака легкого, но также и злокачественных опухолей иной локализации в результате абсорбции, метаболизма и распространения вдыхаемых канцерогенов.

Во всем мире наиболее часто встречающиеся после рака легкого онкологические диагнозы — рак молочной железы у женщин (11,6 %), рак предстательной железы (7,1 %) и колоректальный рак (6,1 %) у мужчин.¹⁵ По показателям смертности за раком легкого следуют колоректальный рак

(9,2 %), рак желудка (8,2 %) и печени (8,2 %).¹⁵ IARC рассматривает курение (помимо рака легкого) в качестве канцерогена 1-й группы для рака полости рта, полости носа, глотки, носоглотки, гортани, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, печени и желчных протоков, почки, почечной лоханки/мочеточника, мочевого пузыря, яичников, шейки матки, а также миелоидного лейкоза, с ограниченными данными для других типов рака, в том числе рака молочной железы.²³ Вторичный табачный дым (пассивное курение) также предположительно ассоциируется со многими из этих типов рака.⁷³

Выявлена связь и других вдыхаемых загрязнителей воздуха с различными типами рака. Мета-анализ, в котором изучалась канцерогенная роль загрязнения воздуха веществами, образующимися при сжигании твердых видов топлива, показал повышенный риск развития рака полости рта, шейки матки и пищевода.⁸⁷ Воздействие различных агентов, связанное с профессиональной деятельностью, ассоциируется со злокачественными опухолями различной локализации; к числу таких агентов относятся выхлопные газы, полициклические углеводороды (ПАУ), вдыхаемая пыль (металлы, кремний); в группах риска находятся рабочие, занятые в грузоперевозках, горнорудном и сталелитейном производстве, угольной промышленности, укладчики асфальта.^{17, 82, 88–91}

Согласно данным IARC, была выявлена ассоциация загрязненного атмосферного воздуха не только с раком легкого, но и с раком мочевого пузыря в ряде исследований с использованием различных методов измерения экспозиции к загрязненному воздуху и промышленным и транспортным выбросам.⁶ Однако результаты недавних исследований неоднозначны. В обследовании 623 048 пациентов в CPS-II наблюдалась выраженная связь $\text{TCH}_{2,5}$ со смертностью от рака мочевого пузыря (ОР 1,13 на 4,4 мкг/м³; 95 % ДИ 1,03–1,23; $n = 1324$), однако не была установлена связь с NO_2 или O_3 .⁹² Аналогичные данные представило NHIS (ОР 1,48 на 10 мкг/м³; 95 % ДИ 1,00–2,20; $n = 589$).⁶³ В ранее проведенном в Испании исследовании, включавшем 1219 стационарных больных с раком мочевого пузыря и контрольную группу из 1271 участника, была отмечена связь между проживанием свыше 40 лет в городе с населением более 100 000 человек и риском развития рака мочевого пузыря (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,04–1,63),⁹³ более поздний анализ оценки $\text{TCH}_{2,5}$ и NO_2 в местах проживания участников на основе европейских регрессионных моделей землепользования (модель LUR) не показал значимых результатов.⁹⁴ В исследовании ESCAPE также не была установлена связь между раком мочевого пузыря и концентрациями TCH_{10} , $\text{TCH}_{2,5-10}$, $\text{TCH}_{2,5}$, абсорбцией $\text{TCH}_{2,5}$, NO_2 , NO_x , другими элементными компонентами ТЧ, органическим углеродом или плотностью автомобильного движения.⁹⁵

В предыдущих исследованиях выдвигалась гипотеза о неблагоприятном влиянии NO_2 и NO_x , но не ТЧ на риск рака молочной железы.⁹⁶ Из более поздних изысканий анализ 47 433 женщин в американском исследовании здоровья

сестер (US Sister Study) продемонстрировал наличие связи как NO_2 (ОР 1,06 на 5,8 ppb; 95 % ДИ 1,02–1,11), так и $\text{TCH}_{2,5}$ (ОР 1,05 на 3,6 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 0,99–1,11) с заболеваемостью раком молочной железы ($n = 2848$).⁹⁷ Кроме того, была установлена зависимость между инвазивным раком молочной железы у участниц исследования в Калифорнии и концентрацией $\text{TCH}_{2,5}$ с низкими фракциями серы (S) и высокими фракциями натрия (Na) и NO_3 , а также у участниц исследования в западных штатах США и концентрацией $\text{TCH}_{2,5}$ с высокими фракциями кремния (Si), кальция (Ca), калия (K) и алюминия (Al). Отмечалось также негативное влияние нескольких неметаллических загрязнителей воздуха, в том числе метилена хлорида, на показатели заболеваемости раком молочной железы.⁹⁸ При обследовании 57 589 женщин из мультиэтнической когорты (Multiethnic Cohort) была установлена выраженная ассоциация NO_x , NO_2 , $\text{TCH}_{2,5}$ и TCH_{10} с заболеваемостью раком молочной железы у проживавших не далее 500 м от транспортных магистралей, особенно для NO_x и NO_2 у афроамериканок и американок японского происхождения.⁹⁹ В Канадском национальном исследовании скрининга молочной железы ($n = 89247$) была показана связь $\text{TCH}_{2,5}$ (ОР 1,26 на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 0,99–1,61) и NO_2 (ОР на 9,7 ppb, диапазон 1,13–1,17) с риском пременопаузального, но не постменопаузального рака.^{100, 101} Тем не менее в других недавних исследованиях не было получено менее однозначных подтверждений этих результатов.^{66, 102, 103} Более того, в одном исследовании методом случай – контроль, включавшем 4059 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и равнозначную по численности контрольную группу, во французском когортном исследовании E3N была выявлена обратная связь между наличием кадмия (Cd) в окружающем воздухе и риском развития как эстроген-рецептор-отрицательного, так и эстроген-рецептор-отрицательного/прогестерон-рецептор-отрицательного рака.¹⁰⁴ Исследования здоровья медсестер (Nurses Health Studies) установили связь ТЧ с риском смерти от любых причин среди женщин с раком молочной железы, а также с повышенной смертностью от этого типа рака у женщин с первой стадией болезни.¹⁰⁵ Результаты исследования маммографической плотности (фактора риска развития рака) были неоднозначными.^{106–108}

В отношении других типов рака число проведенных исследований ограничено и их результаты противоречивы. Хотя в датском исследовании Danish Diet Cancer and Health ($n = 54\,304$) была показана связь между NO_2 и риском развития злокачественных опухолей мозга (ОР 2,28 на 100 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,25–4,19; $n = 95$),¹⁰⁹ эти результаты не были подтверждены в дальнейших исследованиях.^{110, 111} Повышенный, статистически незначимый риск злокачественных (ОР 1,67 на $10^{-5}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 0,89–3,14; $n = 466$), но не доброкачественных ($n = 366$) опухолей головного мозга, связанный с абсорбцией $\text{TCH}_{2,5}$, был продемонстрирован в исследовании ESCAPE, однако гистологическая характеристика опухолей представлена не была.¹¹² В результате обследования 103 308 участников мультиэтнической когорты были получены данные,

свидетельствующие о наличии выраженной ассоциации между экспозицией к бензолу и TCH_{10} и риском развития злокачественных опухолей мозга у мужчин ($n = 94$), особенно у латиноамериканцев, но не у женщин.¹¹³ Была также подтверждена связь между воздействием O_3 и риском заболеть менингиом у мужчин ($n = 130$). В Канадском CanCHES, проведенном в Монреале и Торонто (1,9 млн участников), было обнаружено повышение риска возникновения злокачественных опухолей мозга, связанное с концентрациями УМЧ в городском воздухе (ОР 1,11 на 10 тыс./ см^3 ; 95 % ДИ 1,04–1,19; $n = 1400$).¹¹⁴

Что касается опухолей органов пищеварения и мочевыводящих путей, исследование CPS-II Американского противоракового общества выявило статистически значимую связь между $\text{TCH}_{2,5}$ и повышенным риском смерти от рака почки (ОР 1,14 на 4,4 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,03–1,27; $n = 927$) и связь NO_2 со смертностью от колоректального рака (ОР 1,06 на 6,5 ppb; 95 % ДИ 1,02–1,10; $n = 6475$).⁹² В исследовании NHIS была отмечена выраженная ассоциация между $\text{TCH}_{2,5}$ и смертностью от рака желудка (ОР 1,87 на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,20–2,92; $n = 525$) и колоректального рака (ОР 1,29 на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,05–1,58; $n = 2572$).⁶³ Ученые, проводившие исследование ESCAPE, высказали предположение о наличии возможной связи с раком почки ($n = 697$) и печени ($n = 279$). Однако ограниченное число наблюдений не позволило получить убедительные результаты.^{115, 116} Общая концентрация $\text{TCH}_{2,5}$ и концентрация серосодержащих компонентов $\text{TCH}_{2,5}$ ассоциировались с повышенным риском развития рака желудка.^{117, 118} В Гонконгском исследовании (66 820 участников) была обнаружена статистически значимая зависимость смертности от рака верхнего пищеварительного тракта (ОР 1,42 на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,06–1,89; $n = 323$)⁵⁷ В тайваньском обследовании 23 820 участников были зарегистрированы 464 случая гепатоцеллюлярного рака, которые составляли от 85 до 90 % всех случаев первичного рака печени, ассоциированных с $\text{TCH}_{2,5}$.¹¹⁹ В исследовании программы эпидемиологии эпиднадзора и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER) Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), включавшем 56 245 случаев гепатоцеллюлярного рака, была выявлена связь с $\text{TCH}_{2,5}$ (ОР 1,26 на 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 95 % ДИ 1,08–1,47).¹²⁰ Кроме того, повышенные концентрации $\text{TCH}_{2,5}$ ассоциировались с ухудшением выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком.¹²¹

Результаты исследований гемобластозов, лейкозов и лимфом также в большинстве ограничены и противоречивы, и лишь некоторые из них обладали достаточной мощностью для получения адекватных данных. В исследовании CPS-II не установлено явной связи между загрязнением воздуха и смертностью от неходжкинской лимфомы (НХЛ), лимфомы Ходжкина, множественной миеломы или лейкоза.⁹² Тем не менее в более позднем исследовании нутриционной когорты (Nutrition Cohort) этого исследования с 115 996 участниками, включая 2595 пациентов с вновь диагностированными миеломами, была продемонстрирована связь между

экспозицией к бензолу и риском миелодиспластических синдромов и Т-клеточной лимфомы у всех пациентов в целом и фолликулярной лимфомы у пациентов-мужчин.¹²² Результаты NHIS выявили выраженную ассоциацию $ТЧ_{2,5}$ с повышенными показателями смертности от лимфомы Ходжкина (ОР 4,18 на 10 $мкг/м^3$; 95 % ДИ 1,02–14,60; $n = 59$), НХЛ (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,10–1,98; $n = 1016$) и лейкозов (ОР 1,43; 95 % ДИ 1,05–1,97; $n = 970$).⁶³ Исследование методом случай – контроль, проведенное в Канаде и включавшее 1064 пациентов с лейкозами и 5039 участников контрольной группы, не выявило связи между $ТЧ_{2,5}$ и лейкозами вообще и хроническим лимфоцитарным лейкозом в частности.¹²³ Исследования в Дании также не продемонстрировали четкой зависимости между загрязнением окружающего воздуха и НХЛ,^{109, 124} хотя в одном из них было отмечено влияние экспозиции к первичным углеродным и вторичным органическим аэрозольным частицам на риск развития этого заболевания.¹²⁵ Авторы датского наблюдения методом случай – контроль, включавшего 1967 пациентов с лейкозами и контрольную группу из 3381 человек, сообщили о статистически значимом повышенном риске острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), связанного с экспозицией к NO_2 (ОР 1,31 на 10 $мкг/м^3$; 95 % ДИ 1,02–1,68) и NO_x (ОР 1,20 на 20 $мкг/м^3$; 95 % ДИ 1,04–1,38).¹²⁶

Эпидемиологические исследования связи загрязнения окружающего воздуха с онкологическими заболеваниями у детей

Заболеваемость детскими типами рака растет, что подтверждают сведения недавнего отчета, включающего данные из 62 стран и более 100 популяционных регистров. За период 2001–2010 гг. было зарегистрировано 284 649 новых случаев рака среди детей младше 15 лет и 100 860 новых случаев среди подростков 15–19 лет; однако эти цифры можно считать заниженными из-за недостатка данных по странам с низкими показателями уровня экономического развития. У детей лейкозы и лимфомы составляют почти половину всех случаев рака, далее следуют опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и опухоли, возникающие в эмбриональных тканях, такие как нейробластома, ретинобластома и нефробластома.

Научные данные о влиянии загрязнения окружающего воздуха на онкологическую заболеваемость у детей весьма ограничены. Большинство исследований посвящено лейкозам, опухолям ЦНС или всем типам рака в совокупности, и лишь немногие исследования характеризовались достаточным размером выборки для стратификации по отдельным видам опухолей. В основном в исследованиях учитывалась экспозиция к загрязненному воздуху после рождения или в детстве, и лишь в некоторых анализировалась пренатальная экспозиция. В преобладающей части ранних исследований измерялась плотность автомобильного трафика и не рассматривались концентрации отдельных загрязняющих веществ. Например, в общенациональном исследовании в Швейцарии было установлено,

что относительный риск лейкозов у детей, проживавших ближе 100 м от автострад, был в 1,43 раза выше (95 % ДИ 0,79–2,61), чем у тех, кто проживал дальше 500 м; особенно это касалось детей в возрасте до 5 лет.¹²⁸

Несмотря на эти ограничения, получены данные, позволяющие предположить неблагоприятное влияние загрязнения воздуха выхлопными газами на риск заболеваемости острыми лейкозами в детстве.^{6, 129–133} В IARC отмечают, что нельзя исключить слабую связь загрязнения атмосферного воздуха с детскими лейкозами, особенно с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако учитывая то, что в рецензируемых научных журналах вероятность опубликования «положительных» результатов значительно выше, чем публикации «отрицательных» результатов (publication bias), делать окончательные выводы о влиянии загрязнения воздуха на риск развития детских лейкозов не представляется возможным.⁶

В мета-анализе 12 исследований воздействия бензола, содержащегося в транспортных выхлопах, было установлено повышение риска ОЛЛ в 1,5 раза, а ОМЛ в 2 раза.¹³⁰ Результаты более позднего мета-анализа 29 исследований продемонстрировали устойчивую линейную зависимость экспозиции к бензолу с риском развития детских лейкозов, в особенности ОМЛ; наиболее выраженная зависимость прослеживалась у детей младше 6 лет.¹³² Не было отмечено ассоциации между NO_2 и риском лейкоза, за исключением случаев очень высоких уровней экспозиции; также не было установлено связи с плотностью автомобильного трафика или $ТЧ_{2,5}$, хотя, возможно, такая зависимость существовала для ОЛЛ.

Немногочисленные исследования были посвящены связи между загрязнением воздуха и опухолями ЦНС у детей.^{134–137} Одной из проблем выступает возможная этиологическая гетерогенность фенотипов (например, астроцитомы или медуллобластомы), поскольку лишь небольшое число исследований содержит данные, позволяющие изучить эти редкие типы опухолей ЦНС. Х.Е. Даниш и соавт.¹³⁴ в обследовании детей в Техасе в 1949 г. установили связь средних и средне-высоких концентраций 1,3-бутадиена и средних уровней концентрации дизельных ТЧ с риском развития астроцитом (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,05–2,01; ОР 1,69; 95 % ДИ 1,22–2,33 и ОР 1,42; 95 % ДИ 1,05–1,94 соответственно), а также средних концентраций дизельных ТЧ с медуллобластомой (ОР 1,46; 95 % ДИ 1,01–2,12), по сравнению с низкими концентрациями этих веществ. В других исследованиях не сообщалось о связи транспортного загрязнения воздуха с детскими опухолями ЦНС.^{135–137}

Что касается пренатальной экспозиции к загрязненному воздуху, исследование заболеваемости раком среди детей в Калифорнии выявило четкую зависимость экспозиции матери к транспортным выхлопам во время беременности и риском возникновения ОЛЛ, герминогенных опухолей и ретинобластомы.¹³⁶ В другом калифорнийском исследовании каждое увеличение средней дозы экспозиции матери к NO , NO_2 и NO_x на 25 ppb во время беременности повышало риск развития ОЛЛ у ребенка на 9, 23 и 8 % соответственно.¹³⁵ Билатеральная ретинобластома ассоциировалась

с экспозицией к этим загрязнителям во II и III триместре беременности. Пренатальная экспозиция к ацетальдегиду, 1,3-бутадиену, бензолу и толуолу была связана с повышенным риском развития примитивной нейроэктодермальной опухоли, а к ПАУ — с риском возникновения медуллобластомы.¹³⁸ В техасском исследовании сообщалось о повышенном риске эмбриональных опухолей у детей, чьи матери во время беременности проживали ближе 500 м от крупных автомагистралей по сравнению с проживавшими далее 500 м (ОР 1,68; 95 % ДИ 0,96–2,93).¹³⁹ В обследовании более 2 млн канадских детей, которые наблюдались с рождения до 4-летнего возраста, экспозиция матери в I триместре к ТЧ_{2,5} достоверно повышала риск развития астроцитомы (ОР 1,40 на 4,0 мкг/м³; 95 % ДИ 1,05–1,86; *n* = 94), а к NO₂ — риск развития ОЛЛ (ОР 1,20 на 13,3 ppb; 95 % ДИ 1,02–1,41; *n* = 302).¹⁴⁰

И наконец, в исследовании в штате Юта были отмечены повышенные показатели смертности от рака среди детей с лимфомами и опухолями ЦНС, а также среди подростков и молодых пациентов с опухолями ЦНС, карциномами, меланомами, раком молочной железы и колоректальным раком, связанные с экспозицией к ТЧ_{2,5}.¹⁴¹ Необходимы дальнейшие исследования смертности среди детей с онкологическими заболеваниями.

Биологический механизм канцерогенеза, обусловленного загрязнением воздуха

Биологический механизм канцерогенеза, связанного с загрязнением воздуха, до конца не ясен. Тем не менее обширные данные, полученные в экспериментальных исследованиях показывают, как загрязнение окружающего атмосферного воздуха способствует аномальной клеточной пролиферации и развитию рака.¹⁴² Вдыхание твердых частиц вызывает изменения на протяжении всего респираторного тракта, особенно в экстраторакальных, трахеобронхиальных и альвеолярных воздухоносных путях. Оседание в них частиц и скопление вредных газов могут иметь серьезные последствия на локальном и системном уровнях, вызывая длительное неспецифическое воспаление и оксидативный стресс.¹⁴³ Загрязненный воздух содержит ряд мутагенных и канцерогенных веществ, включая ПАУ (например, бенз(а)пирен),¹⁴⁴ диоксины,¹⁴⁵ серосодержащие вещества (SO₃, H₂SO₄)¹⁴⁶ и 3-нитробензантрацен.¹⁴⁷ ПАУ представляют собой канцерогенный класс соединений, способствующий образованию ДНК-аддуктов.¹⁴⁸ Один из мета-анализов подтвердил нелинейную дозозависимую связь между ПАУ в окружающем воздухе и образованием ДНК-аддуктов,¹⁴⁹ а в нескольких исследованиях установлено, что канцерогенные ДНК-аддукты ассоциировались с повышенным риском заболевания раком.^{150–152} Тем не менее возможность удаления ДНК-аддуктов, способных вызывать мутации, определяется потенциалом механизма репарации индивидуального организма.¹⁵³

Генные мутации и подавление экспрессии генов (сайленсинг) играют особую роль в процессе канцерогенеза, если речь идет о генах-супрессорах опухолей.¹⁵⁴ Несколько

исследований показали, что некоторые фракции атмосферного воздуха содержат мутагенные частицы и летучие вещества.¹⁵⁵ У мышей, подвергавшихся воздействию загрязненного воздуха, отмечался более высокий уровень наследуемых мутаций в локусах tandemных повторов ДНК.¹⁵⁶ Ген *TP53* является геном-супрессором опухолей, вовлеченным в процессы клеточной пролиферации, апоптоза и репарации повреждений, и его мутация или инактивация связана с патогенезом рака легкого.¹⁵⁷ Исследования показали, что низкие дозы ТЧ_{2,5} могут вызывать эпигенетический сайленсинг *TP53* в клетках альвеолярного эпителия человека.¹⁵⁸ Примечательно, что исследования С.-Ц. Юй и соавт.¹⁵⁹ показали, что число мутаций у больных раком легкого, обусловленным загрязнением воздуха, было в 3 раза выше, чем у пациентов из регионов с низким уровнем загрязнения. Эти мутации были обнаружены в сотнях генов, включая *TP53*.

Загрязнение окружающего воздуха вызывает эпигенетические изменения в альвеолярных клетках,¹⁶⁰ в том числе изменения посттрансляционных модификаций гистонов,¹⁶¹ 5-гидрокси метилированием¹⁶⁰ и, что очень важно, метилированием ДНК, которое представляет собой биохимическое изменение в цитозине, особенно на участке CpG, и влияет на генную экспрессию и некоторые другие функции. Гиперметилирование способствует инактивации генов (как в случае с *TP53*),¹⁶² а гипометилирование ДНК — хромосомной нестабильности¹⁶³ и активации ретротранспозоновых последовательностей и повторяющихся элементов, таких как LINE-1¹⁶⁴ и Alu.¹⁶⁵ Гипометилирование ДНК также влияет на важнейшие хромосомные участки, такие как субтеломерные и перичентромерные зоны.¹⁶⁶ Экспозиция к загрязненному воздуху, кратковременная или долговременная, ассоциируется с аномальным метилированием ДНК.^{167–169} Эпителиальные клетки человека, подвергшиеся воздействию ТЧ_{2,5}, более уязвимы для гипометилирования и транскрипционной активации нескольких генов и микроРНК, что влияет на сигнальные пути, связанные с канцерогенезом.¹⁷⁰ ТЧ_{2,5} также способны вызывать изменения в длинных некодирующих РНК, таких как *lnc146880*, посредством реактивных форм кислорода (РФК), способствуя аутофагии и малигнизации клеток легких.¹⁷¹

Описаны транскрипционные изменения в микроРНК в клетках бронхов человека после экспозиции к ТЧ_{2,5}, включая снижение микроРНК-182 и -185, что потенциально ведет к нарушению регуляции онкогенов (*SLC30A1*, *SERPINB2* и *AKR1C1*) и способствует неопластической трансформации.¹⁷² В некоторых исследованиях обнаружены нарушение регуляции актинового цитоскелета и снижение экспрессии микроРНК-802 в клеточной линии A549 после экспозиции к ТЧ.¹⁷³ В бронхиальном эпителии человека, подвергшемся воздействию различных концентраций ТЧ_{2,5}, наблюдаются транскрипционные изменения в сотнях генов, в том числе вовлеченных в воспалительный и иммунный ответ, оксидативный стресс и повреждение ДНК, что снижает жизнеспособность клеток по принципу доза—эффект.¹⁷⁴ Несколько исследований продемонстрировали

способность присутствующих в загрязненном воздухе соединений высвобождать провоспалительные цитокины, включая ИЛ-6, ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что приводит к неспецифическому хроническому воспалению в воздухоносных путях и во всем организме.^{175–177} Еще одним важным драйвером канцерогенеза, ассоциированным с загрязнением воздуха, является окислительный стресс,¹⁷⁸ который характеризуется повышением количества свободных радикалов (РФК и реактивных форм азота). Наиболее хорошо изученными факторами загрязнения воздуха, вызывающими образование внутриклеточных свободных радикалов, являются озон (O₃)¹⁷⁹ оксиды азота (NO и NO₂) и металлы.¹⁸⁰ Результаты ранних исследований показали, что воздействие РФК на фибробласты мышей приводит к злокачественной трансформации клеток.¹⁸¹ РФК считаются пронеопластическими факторами: они стимулируют клеточную пролиферацию, инвазию, ангиогенез и метастазирование, кроме того, они ингибируют апоптоз.¹⁸²

Механизм канцерогенеза, обусловленный загрязнением воздуха, представляет собой многостадийный процесс, включающий инициацию, промоцию и прогрессию (рис. 4).¹⁸³ Хотя этот процесс не до конца ясен, известно, что от индивидуальной дозы и длительности экспозиции к загрязнителям воздуха зависит злокачественная трансформация клеток. Воздействие отдельных канцерогенов и их сочетаний нарушает некоторые молекулярные процессы путем их прямого или косвенного (воспаление и окислительный стресс) повреждения, в том числе посредством инактивации генов-супрессоров опухолей и активации онкогенов,¹⁸⁴ изменений клеточного цикла, зависящих от активации гена *TP53*,¹⁸⁵ активации энергетической дисрегуляции,¹⁸⁶ повышения хромосомной нестабильности,^{187, 188} ингибирования апоптоза¹⁸⁹ и стимуляции клеточной пролиферации в соматических клетках.¹⁹⁰ Дальнейшие исследования смогут прояснить, какие из этих механизмов являются наиболее важными и могут использоваться в качестве ранних биомаркеров онкологических заболеваний, связанных с загрязнением воздуха.

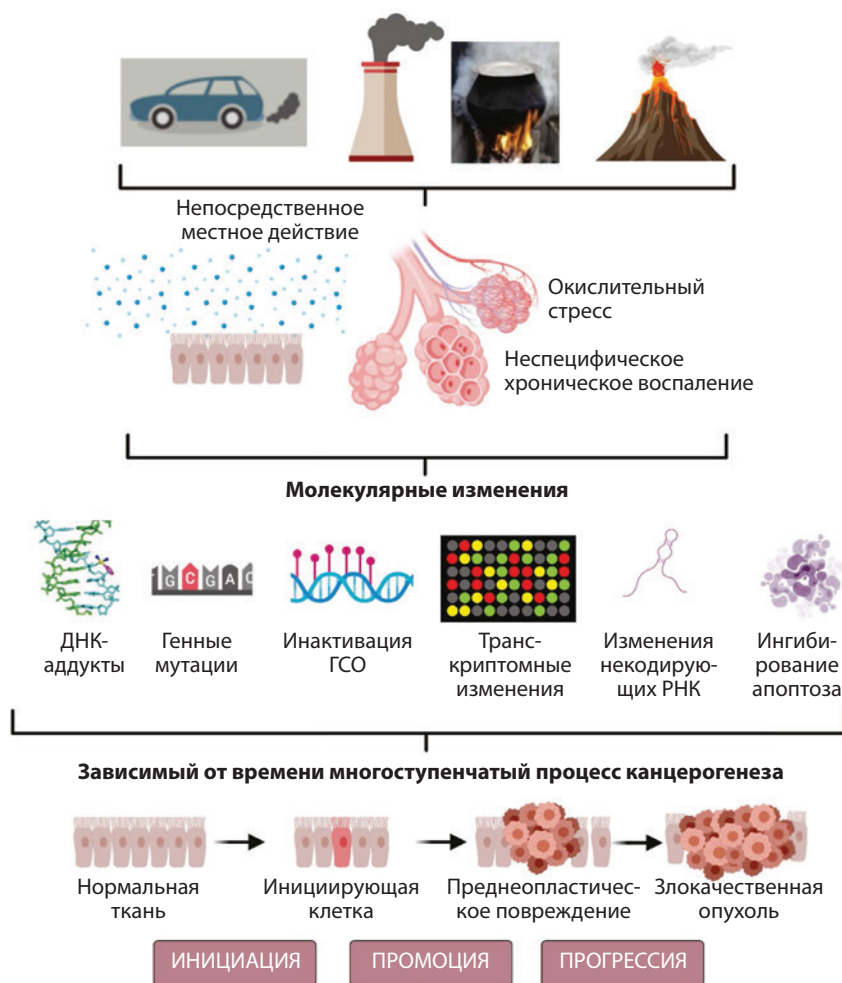


Рис. 4. Рак, связанный с загрязнением воздуха: потенциальные пути и механизмы канцерогенеза.

Сокращения: ГСО – гены-супрессоры опухолей; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота.

Рекомендации по мерам охраны общественного здоровья

Лишь немногие типы рака были охарактеризованы, с точки зрения этиологии, так же подробно, как рак легкого; роль факторов окружающей среды в развитии этого смертельного заболевания научно подтверждена. Как упоминалось выше, IARC классифицирует загрязнение воздуха и ТЧ как причину рака легкого (канцероген группы 1).⁶ Несмотря на это, Американское агентство по охране окружающей среды (Environmental Protection Agency, EPA) в последнем обзоре данных по ТЧ (*Integrated Science Assessment*) отмечает, что имеющиеся доказательства позволяют считать ТЧ_{2,5} лишь *вероятной причиной* рака легкого.¹⁹¹ Тем не менее, когда выводы IARC были опубликованы,¹⁹² они получили широкое освещение в средствах массовой информации.

С точки зрения перспектив политики здравоохранения, добавление загрязнения окружающего воздуха к списку причин развития рака легкого и, потенциально, других типов рака, предъявляет дополнительные требования к контролю качества воздуха. С учетом того, что смертность от рака легкого самая высокая среди всех злокачественных опухолей, выводы IARC представляются более мотивирующим инструментом для принятия мер против загрязнения воздуха, чем другие, менее убедительные документы, описывающие отрицательные эффекты загрязнения воздуха на здоровье человека.

Осуществление мер по снижению онкологической заболеваемости, вызванной загрязнением окружающего воздуха, является сложной задачей из-за большого количества источников сжигания топлива, выбрасывающих в атмосферу как известные канцерогены, так и другие вещества, которые могут увеличивать риск развития рака. На основании нашего понимания механизмов канцерогенеза и с учетом присутствия в загрязненном воздухе потенциальных канцерогенов можно обоснованно предположить линейную непороговую (не связанную с определенными пороговыми значениями) зависимость между экспозицией к загрязненному воздуху и риском развития рака.^{28, 193, 194} С позиции регулирования это предполагает, что любая экспозиция связана с некоторым риском, и снижение этой экспозиции до максимально возможного уровня должно стать целью политики здравоохранения.

Отправной точкой для рассмотрения мер по снижению риска развития рака, связанного с загрязнением окружающего воздуха, является определение *приемлемого риска*, данное В.В. Лоуренсом,¹⁹⁵ согласно которому что-либо является безопасным, если риск считается приемлемым (*a thing is safe if the risks are judged as acceptable*). Используя концентрации ТЧ в качестве индикатора экспозиции, для рака легкого можно рассчитать риски для проведения оценки с достаточной точностью, однако сейчас не существует консенсуса относительно приемлемого уровня риска развития рака легкого, вызванного загрязнением воздуха (атрибутивный риск). Оценка величины атрибутивного

риска загрязнения воздуха для заболеваемости раком легкого проводилась на популяционном уровне (см. выше). Показатели атрибутивного риска ТЧ_{2,5} для смертности от рака легкого занимают 2-е место после показателей смертности от курения.

Меры по снижению экспозиции к загрязненному воздуху могут рассматриваться на разных уровнях — индивидуальном, местном, промышленном и более широком региональном.¹⁹⁶ В США Закон о чистом воздухе (Clean Air Act) обязывает руководство EPA установить Национальные стандарты качества окружающего воздуха (National Ambient Air Quality Standards, NAAQS), которые обеспечили бы *адекватные границы безопасности (with an adequate margin of safety)* с точки зрения общественного здоровья. В случае с ТЧ достичь этого фактически невозможно, поскольку их вредное воздействие было доказано при уровнях значительно ниже установленных стандартов, а для некоторых их эффектов, включая рак легкого, признана возможность биологического влияния непороговых значений на риск заболевания. Подтверждая, что наличие риска невозможно полностью исключить с помощью регулирующих актов, EPA использует методы его оценки и различные варианты снижения экспозиции в соответствии с изменениями стандартов (NAAQS). Неблагоприятными для здоровья воздействиями считаются те, для которых EPA установило причинно-следственную связь с заболеванием. Следовательно, в последнем обновлении NAAQS для ТЧ рак легкого, вероятно, не станет одним из критериев оценки риска. Тем не менее многие организации, занимающиеся проблемой рака легкого, должны использовать накапливающиеся доказательства и с учетом данных IARC отстаивать необходимость более тщательного мониторинга загрязнения воздуха, более строгого контроля за его качеством, уделяя особое внимание основным источникам канцерогенов, в том числе ТЧ, образующимся в результате сжигания ископаемых видов топлива.

Многочисленные меры, осуществляемые в течение длительного времени, привели к улучшению качества воздуха в странах с высоким и средним уровнем экономического развития и, как результат, к улучшению здоровья.^{25, 26, 197–200} Дополнительные исследования необходимы для оценки эффективности мер, принимаемых в странах с низким и средним уровнем развития, где качество воздуха продолжает ухудшаться.¹⁹⁷ Снижение объемов использования топлива из биомассы, сжигание которого вносит существенный вклад в высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, использование более современных печей в домашних хозяйствах и вентиляции помещений являются важными мерами по защите воздуха от загрязнения во всем мире.^{201, 202} Снижение заболеваемости раком легкого, как отмечалось выше, требует длительных и постоянных мер, эффект от которых станет заметным через годы и десятилетия. Хотя можно предположить потенциальное положительное влияние снижения загрязнения воздуха на выживаемость онкологических больных после постановки диагноза,

требуются дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эту гипотезу.⁸⁵

Имеющиеся в нашем распоряжении данные исследований влияния принимаемых мер на уровни загрязнения воздуха заставляют задуматься о более компактной и удобной городской планировке, переходе от личных автомобилей к общественному транспорту.²⁰³ Специальные меры помогут более равномерно распределить городские объекты, сделать более доступными парковки, снизить плотность застройки и создать условия для активного передвижения граждан.²⁰⁴ Меры, направленные на снижение транспортных выхлопов, включают планирование застройки, поощрение отказа от использования автомобилей, создание зон чистого воздуха, разработку новых технологий, снижение выброса транспортными средствами вредных веществ, аккуратное вождение, ограничение скорости, увеличение доступности общественного транспорта и информирование населения о вреде загрязненного воздуха для здоровья.^{199, 205}

Медицинское сообщество может сыграть ключевую роль в повышении осведомленности населения, мониторинге показателей загрязнения воздуха на местном уровне,²⁰² поощрении активных действий по улучшению качества воздуха со стороны всех заинтересованных лиц.^{201, 203, 205, 206} Необходимо также поддержка медицинского сообщества в проведении исследований эффективности этиологических и инновационных мер, направленных на улучшение состояния окружающего воздуха.²⁰³ Все больше возрастает интерес к использованию зеленых зон и зеленой инфраструктуры для снижения загрязнения воздуха, хотя и в этой области требуются дополнительные исследования для оптимизации преимуществ для здоровья, снижения нежелательных последствий и разработки доказательных рекомендаций.²⁰⁷

Меры, которые можно использовать на индивидуальном уровне, включают ношение респираторов, хотя их эффективность в общей популяции трудно оценить.^{201, 208} В некоторых исследованиях отмечалось снижение экспозиции к ТЧ_{2,5} и другим вредным веществам,²⁰⁹ хотя в целом данные остаются недостаточными.²⁰⁸ Рекомендуется сочетать использование индивидуальных респираторов с исключением

или снижением времени пребывания в местах наибольшего загрязнения воздуха, например выбирать определенные маршруты движения.²⁰⁸ Снижение уровней ТЧ_{2,5} внутри помещений наблюдается при использовании домашних систем фильтрации воздуха.^{210, 211} Обзор исследований окружающего воздуха в местах, часто посещаемых туристами в Европе, позволил установить, что с точки зрения способа передвижения экспозиция к загрязненному воздуху является минимальной для пешеходов и максимальной для автомобилистов, хотя это может относиться не ко всем регионам.²¹² Персональные средства мониторинга состояния окружающего воздуха, например, мобильные телефоны, в будущем могут помочь избегать посещения мест с наибольшим уровнем загрязнения.²¹³

И наконец, если исходить из того, что синергический эффект курения и повышенной концентрации ТЧ_{2,5} на смертность от рака легкого сильнее, чем мультипликативный эффект этих 2 факторов, можно предположить, что наши усилия по ограничению курения и улучшению качества воздуха приведут к большему, чем мы ожидаем, снижению заболеваемости раком легкого благодаря уменьшению числа случаев, вызванных взаимодействием этих факторов.⁸⁴

Заключение

В заключение следует сказать, что имеются убедительные научные доказательства связи между загрязнением атмосферного воздуха, в особенности концентрацией ТЧ в нем, и заболеваемостью и смертностью от рака легкого, что ежегодно приводит к сотням тысяч потерянных жизней во всем мире. Снижение таких высоких показателей смертности является международной проблемой, требующей неотложных многоуровневых мер по предотвращению заболеваемости раком легкого. Эпидемиологические данные, касающиеся связи загрязнения воздуха с другими типами рака, более ограничены. Необходимы дальнейшие исследования для выявления этой связи, также как и исследования, касающиеся эффективности мер, принимаемых для снижения загрязнения воздуха, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического развития.

Литература

1. Global Burden of Disease (GBD) 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923–94.
2. Lelieveld J., Evans J., Fnais M. et al. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 2015;525:367–71.
3. Santos L.R., Alves-Correia M., Camara M. et al. Multiple victims of carbon monoxide poisoning in the aftermath of a wildfire: a case series. *Acta Med Port* 2018;31:146–51.
4. Thurston G. Outdoor air pollution: sources, atmospheric transport, and human health effects. In: Quah S.A., Cockerham W.C., eds. *International Encyclopedia of Public Health*. 2nd ed. 2017;367–77.
5. World Health Organization (WHO) & Global Environment Monitoring System. *Estimating Human Exposure to Air Pollutants*. WHO Offset Publication No. 69. WHO; 1982.
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Outdoor Air Pollution*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 109. IARC; 2013.
7. Lall R., Thurston G. Identifying and quantifying transported vs. local sources of New York City PM_{2.5} fine particulate matter air pollution. *Atmos Environ* 2006;40(suppl 2):S333–46.
8. Leikauf G.D., Kim S.H., Jang A.S. Mechanisms of ultrafine particle-induced

- respiratory health effects. *Exp Mol Med* 2020;52:329–37.
9. National Research Council (NRC). *Controlling Airborne Particles*. The National Academies Press; 1980.
 10. Matschullat J. Arsenic in the geosphere – a review. *Sci Total Environ* 2000;249: 297–312.
 11. United Nations (UN). *Global Mercury Assessment 2018*. UN Environment Programme, Chemicals and Health Branch; 2019.
 12. Health Effects Institute. *State of Global Air 2019*. Special Report. Health Effects Institute; 2019.
 13. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *GBD Compare Data Visualization*. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2018. Accessed August 5, 2020. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
 14. Geddes J.A., Martin R.V., Boys B.L., van Donkelaar A. Long-term trends worldwide in ambient NO₂ concentrations inferred from satellite observations. *Environ Health Perspect* 2016;124:281–9.
 15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
 16. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. American Cancer Society; 2018.
 17. Loomis D., Guha N., Hall A.L., Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med* 2018;75:593–603.
 18. Krewski D., Jerrett M., Burnett R.T. et al. *Extended Follow-Up and Spatial Analysis of the American Cancer Society Study Linking Particulate Air Pollution and Mortality*. Health Effects Institute; 2009.
 19. Turner M.C., Krewski D., Pope C.A. III., Chen Y., Gapstur S.M., Thun M.J. Long-term ambient fine particulate matter air pollution and lung cancer in a large cohort of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1374–81.
 20. Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Beelen R. et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14:813–22.
 21. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950;2:739–48.
 22. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. *Household Use of Solid Fuels and High-Temperature Frying*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 95. International Agency for Research on Cancer; 2006.
 23. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. *A Review of Human Carcinogens. Part E: Personal Habits and Indoor Combustions*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100E. International Agency for Research on Cancer; 2009.
 24. Chafe Z.A., Brauer M., Klimont Z. et al. Household cooking with solid fuels contributes to ambient PM_{2.5} air pollution and the burden of disease. *Environ Health Perspect* 2014;122:1314–20.
 25. Global Burden of Disease Major Air Pollution Sources (GBD MAPS) Working Group. *Burden of Disease Attributable to Coal-Burning and Other Major Sources of Air Pollution in China*. Special Report 20. Health Effects Institute; 2016.
 26. Global Burden of Disease Major Air Pollution Sources (GBD MAPS) Working Group. *Burden of Disease Attributable to Major Air Pollution Sources in India*. Special Report 21. Health Effects Institute; 2018.
 27. Health Effects Institute (HEI), Household Air Pollution-Ghana Working Group. *Contribution of Household Air Pollution to Ambient Air Pollution in Ghana*. Communication 19. Health Effects Institute; 2019.
 28. Hamra G.B., Guha N., Cohen A. et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2014;122:906–11.
 29. Dockery D.W., Pope C.A., Xu X. et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753–9.
 30. Krewski D., Burnett R.T., Goldberg M.S. et al. *Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality*. Health Effects Institute; 2000.
 31. Laden F., Schwartz J., Speizer F.E., Dockery D.W. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:667–72.
 32. Lepeule J., Laden F., Dockery D., Schwartz J. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect* 2012;120:965–70.
 33. Pope C.A., Thun M.J., Namboodiri M.M. et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:669–74.
 34. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132–41.
 35. Turner M.C., Jerrett M., Pope C.A. III. et al. Long-term ozone exposure and mortality in a large prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1134–42.
 36. Jerrett M., Burnett R.T., Ma R. et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology* 2005;16:727–36.
 37. Jerrett M., Burnett R.T., Beckerman B.S. et al. Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:593–9.
 38. McDonnell W.F., Nishino-Ishikawa N., Petersen F.F. et al. Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM 10 concentrations in nonsmokers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2000;10:427.
 39. Puett R.C., Hart J.E., Yanosky J.D. Particulate matter air pollution exposure, distance to road, and incident lung cancer in the Nurses' Health Study cohort. *Environ Health Perspect*. 2014;122:926–32.
 40. Lipsett L.J., Ostro L.D., Reynolds P. et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:828–35.
 41. Hart J.E., Garshick E., Dockery D.W. et al. Long-term ambient multipollutant exposures and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:73–8.
 42. Pope C.A., Lefler J.S., Ezzati M. et al. Mortality risk and fine particulate air pollution in a large, representative cohort of US adults. *Environ Health Perspect* 2019;127:077007.
 43. Crouse D.L., Peters P.A., Hystad P. et al. Ambient PM_{2.5}, O₃, and NO₂ exposures and associations with mortality over 16 years of follow-up in the Canadian Census health and environment cohort (CanCHEC). *Environ Health Perspect* 2015;123:1180–6.
 44. Weichenthal S., Crouse D.L., Pinault L. et al. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ Res* 2016;146:92–9.
 45. Pinault L., Weichenthal S., Crouse D.L. et al. Associations between fine particulate matter and mortality in the 2001 Canadian Census health and environment cohort. *Environ Res* 2017;159:406–15.
 46. Cakmak S., Hebberner C., Pinault L. et al. Associations between long-term PM_{2.5} and ozone exposure and mortality in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC), by spatial synoptic classification zone. *Environ Int* 2018;111:200–11.
 47. Hystad P., Demers P.A., Johnson K.C., Carpiano R.M., Brauer M. Long-term residential exposure to air pollution

- and lung cancer risk. *Epidemiology* 2013;24:762–772.
48. Villeneuve P.J., Weichenthal S.A., Crouse D. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and mortality among Canadian women. *Epidemiology* 2015;26:536–45.
 49. Pinault L., Tjepkema M., Crouse D.L. et al. Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environ Health* 2016;15:18.
 50. Filleul L., Rondeau V., Vandentorren S. et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005;62:453–60.
 51. Beelen R., Hoek G., van Den Brandt P.A. et al. Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect* 2008;116:196–202.
 52. Carey I.M., Atkinson R.W., Kent A.J. et al. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1226–33.
 53. Cesaroni G., Badaloni C., Gariazzo C. et al. Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ Health Perspect* 2013;121:324–31.
 54. Fischer P.H., Marra M., Ameling C.B. et al. Air pollution and mortality in seven million adults: the Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). *Environ Health Perspect* 2015;123:697–704.
 55. Cao J., Yang C., Li J. et al. Association between long-term exposure to outdoor air pollution and mortality in China: a cohort study. *J Hazard Mater* 2011;186(2-3):1594–600.
 56. Katanoda K., Sobue T., Satoh H. et al. An association between long-term exposure to ambient air pollution and mortality from lung cancer and respiratory diseases in Japan. *J Epidemiol* 2011;21:132–43.
 57. Wong C.M., Tsang H., Lai H.K. et al. Cancer mortality risks from long-term exposure to ambient fine particle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:839–45.
 58. Peng Z., Liu C., Xu B. et al. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality in a Chinese tuberculosis cohort. *Sci Total Environ* 2017;580:1483–8.
 59. Yin P., Brauer M., Cohen A. et al. Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ Health Perspect* 2017;125:117002.
 60. Pope C.A. III, Coleman N., Pong Z.A., Burnett R.T. Fine particulate air pollution and human mortality: 25+ years of cohort studies. *Environ Res* 2020;183:108924.
 61. Atkinson R.W., Butland B.K., Anderson H.R., Maynard R.L. Long-term concentrations of nitrogen dioxide and mortality. *Epidemiology* 2018;29:460–72.
 62. Hamra G.B., Laden F., Cohen A.J. et al. Lung cancer and exposure to nitrogen dioxide and traffic: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015;123:1107–12.
 63. Coleman N.C., Burnett R.T., Higbee J.D. et al. Cancer mortality risk, fine particulate air pollution, and smoking in a large, representative cohort of US adults. *Cancer Causes Control* 2020;31:767–76.
 64. Hvidtfeldt U.A., Geels C., Sorensen M. et al. Long-term residential exposure to PM_{2.5} constituents and mortality in a Danish cohort. *Environ Int* 2019;133:105268.
 65. Klompaker J.O., Hoek G., Bloemsmma L.D. et al. Surrounding green, air pollution, traffic noise exposure and non-accidental and cause-specific mortality. *Environ Int* 2020;134:105341.
 66. Bai L., Shin S., Burnett R.T. et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of lung cancer and breast cancer in the Ontario Population Health and Environment Cohort. *Int J Cancer* 2020;146:2450–9.
 67. Pun V.C., Kazemiparkouhi F., Manjourides J., Suh H.H. Long-term PM_{2.5} exposure and respiratory, cancer, and cardiovascular mortality in older US adults. *Am J Epidemiol* 2017;186:961–9.
 68. Eum K.D., Kazemiparkouhi F., Wang B. et al. Long-term NO₂ exposures and cause-specific mortality in American older adults. *Environ Int* 2019;124:10–5.
 69. Kazemiparkouhi F., Eum K.D., Wang B., Manjourides J., Suh H.H. Long-term ozone exposures and cause-specific mortality in a US Medicare cohort. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2020;30:650–8.
 70. Wang B., Eum K.D., Kazemiparkouhi F. et al. The impact of long-term PM_{2.5} exposure on specific causes of death: exposure-response curves and effect modification among 53 million U.S. Medicare beneficiaries. *Environ Health* 2020;19:20.
 71. Bowe B., Xie Y., Yan Y., Al-Aly Z. Burden of cause-specific mortality associated with PM_{2.5} air pollution in the United States. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1915834.
 72. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). IHME Viz Hub. GBD Compare. University of Washington; 2020. Accessed April 29, 2020. vizhub.healthdata.org/gbd-compare/
 73. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
 74. Tomczak A., Miller A.B., Weichenthal S.A. et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int J Cancer* 2016;139:1958–66.
 75. Gharibvand L., Lawrence Beeson W., Shavlik D. et al. The association between ambient fine particulate matter and incident adenocarcinoma subtype of lung cancer. *Environ Health* 2017;16:71.
 76. Gharibvand L., Shavlik D., Ghamsary M. et al. The association between ambient fine particulate air pollution and lung cancer incidence: results from the AHSMOG-2 study. *Environ Health Perspect* 2017;125:378–84.
 77. Consonni D., Carugno M., De Matteis S. et al. Outdoor particulate matter (PM₁₀) exposure and lung cancer risk in the EAGLE study. *PLoS One* 2018;13:e0203539.
 78. Moon D.H., Kwon S.O., Kim S.Y., Kim W.J. Air pollution and incidence of lung cancer by histological type in Korean adults: a Korean National Health Insurance Service health examinee cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:915.
 79. US National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine. Using 21st Century Science to Improve Risk-Related Evaluations. The National Academies Press; 2017.
 80. Thurston G.D., Ito K., Lall R. et al. NPACT Study 4. Mortality and Long-Term Exposure to PM_{2.5} and Its Components in the American Cancer Society's Cancer Prevention Study II Cohort. Research Report 177. In: Lippman M., Chen L.C., Gordon T., Ito K., Thurston G.D., eds. National Particle Component Toxicity (NPACT) Initiative: Integrated Epidemiologic and Toxicologic Studies of the Health Effects of Particulate Matter Components. Research Report 177. Health Effects Institute; 2013:127–66.
 81. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ Int* 2016;87:66–73.
 82. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 105. International Agency for Research on Cancer; 2014.
 83. Cogliano V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1827–39.


84. Turner M.C., Cohen A., Jerrett M. et al. Interactions between cigarette smoking and fine particulate matter in the risk of lung cancer mortality in Cancer Prevention Study II. *Am J Epidemiol* 2014;180:1145–9.
85. Eckel S.P., Cockburn M., Shu Y.H. et al. Air pollution affects lung cancer survival. *Thorax* 2016;71:891–8.
86. Danesh Yazdi M., Wang Y., Di Q., Zanobetti A., Schwartz J. Long-term exposure to PM_{2.5} and ozone and hospital admissions of Medicare participants in the Southeast USA. *Environ Int* 2019;130:104879.
87. Josyula S., Lin J., Xue X. et al. Household air pollution and cancers other than lung: a meta-analysis. *Environ Health* 2015;14:24.
88. Guo J., Kauppinen T., Kyyronen P. et al. Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. *Int J Cancer* 2004;111:286–92.
89. Peters C.E., Parent M.E., Harris S.A. et al. Occupational exposure to diesel and gasoline engine exhausts and the risk of kidney cancer in Canadian men. *Ann Work Expo Health*. 2018;62:978–89.
90. Rota M., Bosetti C., Boccia S. et al. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol* 2014;88:1479–90.
91. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 100C. International Agency for Research on Cancer; 2012.
92. Turner M.C., Krewski D., Diver W.R. et al. Ambient air pollution and cancer mortality in the Cancer Prevention Study-II. *Environ Health Perspect* 2017;125:087013.
93. Castano-Vinyals G., Cantor K.P., Tardon A. et al. Air pollution and risk of urinary bladder cancer in a case-control study in Spain. *Occup Environ Med* 2008;65:56–60.
94. Turner M.C., Gracia-Lavedan E., Cirac M. et al. Ambient air pollution and incident bladder cancer risk: updated analysis of the Spanish Bladder Cancer Study. *Int J Cancer* 2019;145:894–900.
95. Pedersen M., Stafoggia M., Weinmayr G. et al. Is there an association between ambient air pollution and bladder cancer incidence? Analysis of 15 European cohorts. *Eur Urol Focus* 2018;4:113–20.
96. White A.J., Bradshaw P.T., Hamra G.B. Air pollution and breast cancer: a review. *Curr Epidemiol Rep* 2018;5:92–100.
97. White A.J., Keller J.P., Zhao S. et al. Air pollution, clustering of particulate matter components, and breast cancer in the Sister Study: a U.S.-wide cohort. *Environ Health Perspect* 2019;127:107002.
98. Niehoff N.M., Gammon M.D., Keil A.P. et al. Airborne mammary carcinogens and breast cancer risk in the Sister Study. *Environ Int* 2019;130:104897.
99. Cheng I., Tseng C., Wu J. et al. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2020;146:699–711.
100. Goldberg M.S., Villeneuve P.J., Crouse D. et al. Associations between incident breast cancer and ambient concentrations of nitrogen dioxide from a national land use regression model in the Canadian National Breast Screening Study. *Environ Int* 2019;133:105182.
101. Villeneuve P.J., Goldberg M.S., Crouse D.L. et al. Residential exposure to fine particulate matter air pollution and incident breast cancer in a cohort of Canadian women. *Environ Epidemiol* 2018;2:e021.
102. Hart J.E., Bertrand K.A., DuPre N. et al. Exposure to hazardous air pollutants and risk of incident breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Environ Health* 2018;17:28.
103. Andersen Z.J., Ravnskjaer L., Andersen K.K. et al. Long-term exposure to fine particulate matter and breast cancer incidence in the Danish Nurse Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:428–30.
104. Amadou A., Praud D., Coudon T. et al. Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N Cohort. *Int J Cancer* 2020;146:341–51.
105. DuPre N.C., Hart J.E., Holmes M.D. et al. Particulate matter and traffic-related exposures in relation to breast cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:751–9.
106. DuPre N.C., Hart J.E., Bertrand K.A. et al. Residential particulate matter and distance to roadways in relation to mammographic density: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res* 2017;19:124.
107. Yaghjian L., Arao R., Brokamp C. et al. Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Breast Cancer Res* 2017;19:36.
108. Huynh S., von Euler-Chelpin M., Raaschou-Nielsen O. et al. Long-term exposure to air pollution and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Environ Health* 2015;14:31.
109. Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Hvidberg M. et al. Air pollution from traffic and cancer incidence: a Danish cohort study. *Environ Health* 2011;10:67.
110. Poulsen A.H., Sorensen M., Andersen Z.J. et al. Air pollution from traffic and risk for brain tumors: a nationwide study in Denmark. *Cancer Causes Control* 2016;27:473–80.
111. Jorgensen J.T., Johansen M.S., Ravnskjaer L. et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumours: the Danish nurse cohort. *Neurotoxicology* 2016;55:122–30.
112. Andersen Z.J., Pedersen M., Weinmayr G. et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumor: the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Neuro Oncol* 2018;20:420–32.
113. Wu A.H., Wu J., Tseng C. et al. Association between outdoor air pollution and risk of malignant and benign brain tumors: the Multiethnic Cohort Study. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4:pkz107.
114. Weichenthal S., Olaniyan T., Christidis T. et al. Within-city spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and incident brain tumors in adults. *Epidemiology* 2020;31:177–83.
115. Raaschou-Nielsen O., Pedersen M., Stafoggia M. et al. Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts. *Int J Cancer* 2017;140:1528–37.
116. Pedersen M., Andersen Z.J., Stafoggia M. et al. Ambient air pollution and primary liver cancer incidence in four European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Res* 2017;154:226–33.
117. Nagel G., Stafoggia M., Pedersen M. et al. Air pollution and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive Air Pollution and Cancer 18 CA: A Cancer Journal for Clinicians tract in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Int J Cancer* 2018;143:1632–43.
118. Weinmayr G., Pedersen M., Stafoggia M. et al. Particulate matter air pollution components and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive tract in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Environ Int* 2018;120:163–71.
119. Pan W.C., Wu C.D., Chen M.J. et al. Fine particle pollution, alanine transaminase, and liver cancer: a Taiwanese prospective cohort study (REVEAL-HBV). *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv341.
120. VoPham T., Bertrand K.A., Tamimi R.M. et al. Ambient PM_{2.5} air pollution exposure and hepatocellular carcinoma incidence in the United States. *Cancer Causes Control* 2018;29: 563–72.
121. Deng H., Eckel S.P., Liu L. et al. Particulate matter air pollution and liver cancer survival. *Int J Cancer* 2017;141:744–9.
122. Teras L.R., Diver W.R., Deubler E.L. et al. Residential ambient benzene exposure in the United States and subsequent risk of hematologic malignancies. *Int J Cancer* 2019;145:2647–60.

123. Winters N., Goldberg M.S., Hystad P. et al. Exposure to ambient air pollution in Canada and the risk of adult leukemia. *Sci Total Environ* 2015;526:153–76.
124. Taj T., Poulsen A.H., Ketznel M. et al. Long-term exposure to air pollution and risk of non-Hodgkin lymphoma in Denmark: a population-based case-control study. *Int J Cancer* Published online March 16, 2020. doi:10.1002/ijc.32978
125. Taj T., Poulsen A.H., Ketznel M. et al. Long-term exposure to PM_{2.5} and its constituents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Denmark: a population-based case-control study. *Environ Res* 2020;188:109762. doi:10.1016/j.envres.2020.109762
126. Raaschou-Nielsen O., Ketznel M., Harbo Poulsen A., Sorensen M. Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population. *Int J Cancer* 2016;138:1111–17.
127. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G. et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18:719–31.
128. Spycher B.D., Feller M., Roosli M. et al. Childhood cancer and residential exposure to highways: a nationwide cohort study. *Eur J Epidemiol* 2015;30:1263–75.
129. Boothe V.L., Boehmer T.K., Wendel A.M., Yip F.Y. Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2014;46:413–22.
130. Carlos-Wallace F.M., Zhang L., Smith M.T. et al. Parental, in utero, and early-life exposure to benzene and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2016;183:1–14.
131. Filippini T., Heck J.E., Malagoli C. et al. A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;33:36–66.
132. Filippini T., Hatch E.E., Rothman K.J. et al. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;127:46002.
133. Sun X.X., Zhang S.S., Ma X.L. No association between traffic density and risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2014;15:5229–32.
134. Danysh H.E., Mitchell L.E., Zhang K. et al. Traffic-related air pollution and the incidence of childhood central nervous system tumors: Texas, 2001–2009. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1572–8.
135. Ghosh J.K., Heck J.E., Cockburn M. et al. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and risk of early childhood cancers. *Am J Epidemiol* 2013;178:1233–9.
136. Heck J.E., Wu J., Lombardi C. et al. Childhood cancer and traffic-related air pollution exposure in pregnancy and early life. *Environ Health Perspect* 2013;121:1385–91.
137. Reynolds P., Von Behren J., Gunier R.B. et al. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004;15:6–12.
138. von Ehrenstein O.S., Heck J.E., Park A.S. et al. In utero and early-life exposure to ambient air toxics and childhood brain tumors: a population-based case-control study in California, USA. *Environ Health Perspect* 2016;124:1093–9.
139. Kumar S.V., Lupo P.J., Pompeii L.A., Danysh H.E. Maternal residential proximity to major roadways and pediatric embryonal tumors in offspring. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:505.
140. Lavigne E., Belair M.A., Do M.T. et al. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: a population-based study in Ontario, Canada. *Environ Int* 2017;100:139–47.
141. Ou J.Y., Hanson H.A., Ramsay J.M. et al. Fine particulate matter air pollution and mortality among pediatric, adolescent, and young adult cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Published online May 13, 2020. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-1363
142. Pitot H.C. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993;72:962–70.
143. Brauer M., Avila-Casado C., Fortoul T.I. et al. Air pollution and retained particles in the lung. *Environ Health Perspect* 2001;109:1039–43.
144. Castano-Vinyals G., D'Errico A., Malats N., Kogevinas M. Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from environmental air pollution. *Occup Environ Med* 2004;61:e12.
145. Manisalidis I., Stavropoulou E., Stavropoulos A., Bezirtzoglou E. Environmental and health impacts of air pollution: a review. *Front Public Health* 2020;8:14.
146. Yamagishi K., Onuma K., Chiba Y. et al. Generation of gaseous sulfur-containing compounds in tumour tissue and suppression of gas diffusion as an antitumour treatment. *Gut* 2012;61:554–61.
147. Arlt V.M. 3-Nitrobenzanthrone, a potential human cancer hazard in diesel exhaust and urban air pollution: a review of the evidence. *Mutagenesis* 2005;20:399–410.
148. Moorthy B., Chu C., Carlin D.J. Polycyclic aromatic hydrocarbons: from metabolism to lung cancer. *Toxicol Sci* 2015;145:5–15.
149. Peluso M., Ceppi M., Munnia A. et al. Analysis of 13 (32)P-DNA postlabeling studies on occupational cohorts exposed to air pollution. *Am J Epidemiol* 2001;153:546–58.
150. Dunn B.P. Carcinogen adducts as an indicator for the public health risks of consuming carcinogen-exposed fish and shellfish. *Environ Health Perspect* 1991;90:111–6.
151. Peluso M., Airolidi L., Armelle M. et al. White blood cell DNA adducts, smoking, and NAT2 and GSTM1 genotypes in bladder cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:341–6.
152. Tang D., Santella R.M., Blackwood A.M. et al. A molecular epidemiological case-control study of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:341–6.
153. Demetriou C.A., Vineis P. Carcinogenicity of ambient air pollution: use of biomarkers, lessons learnt and future directions. *J Thorac Dis* 2015;7:67–95.
154. Wang L.H., Wu C.F., Rajasekaran N., Shin Y.K. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. *Cell Physiol Biochem* 2018;51:2647–93.
155. Claxton L.D., Matthews P.P., Warren S.H. The genotoxicity of ambient outdoor air, a review: Salmonella mutagenicity. *Mutat Res* 2004;567:347–99.
156. Somers C.M., Yauck C.L., White P.A., Parfett C.L., Quinn J.S. Air pollution induces heritable DNA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:15904–7.
157. Deben C., van den Bossche J., van der Steen N. et al. Deep sequencing of the TP53 gene reveals a potential risk allele for non-small cell lung cancer and supports the negative prognostic value of TP53 variants. *Tumour Biol* 2017;39:1010428317694327.
158. Zhou W., Tian D., He J. et al. Repeated PM_{2.5} exposure inhibits BEAS-2B cell P53 expression through ROSAkt-DNMT3B pathway-mediated promoter hypermethylation. *Oncotarget* 2016;7:20691–703.
159. Yu X.J., Yang M.J., Zhou B. et al. Characterization of somatic mutations in air pollution-related lung cancer. *EBioMedicine* 2015;2:583–90.
160. Sanchez-Guerra M., Zheng Y., Osorio-Yanez C. et al. Effects of particulate matter exposure on blood 5-hydroxymethylation: results from the Beijing Truck Driver Air Pollution Study. *Epigenetics* 2015;10:633–42.
161. Gondalia R., Baldassari A., Holliday K.M. et al. Methylome-wide association study provides evidence of particulate matter air pollution-associated DNA methylation. *Environ Int* 2019;132:104723.
162. Clark S.J., Melki J. DNA methylation and gene silencing in cancer: which is the guilty party? *Oncogene* 2002;21:5380–7.
163. Zhang W., Klinkebiel D., Barger C.J. et al. Global DNA hypomethylation in epithelial ovarian cancer: passive

- demethylation and association with genomic instability. *Cancers (Basel)* 2020;12:764.
164. Ponomaryova A.A., Rykova E.Y., Azhikina T. et al. Long interspersed nuclear element-1 methylation status in the circulating DNA from blood of patients with malignant and chronic inflammatory lung diseases. *Eur J Cancer Prev.* Published online June 8, 2020. doi:10.1097/CEJ.00000.00000.000601
 165. Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu methylation and risk of cancer: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020;359:271–80.
 166. Prada D., Gonzalez R., Sanchez L. et al. Satellite 2 demethylation induced by 5-azacytidine is associated with missegregation of chromosomes 1 and 16 in human somatic cells. *Mutat Res* 2012;729:100–5.
 167. Baccarelli A., Wright R.O., Bollati V. et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:572–8.
 168. Guo L., Byun H.M., Zhong J. et al. Effects of short-term exposure to inhalable particulate matter on DNA methylation of tandem repeats. *Environ Mol Mutagen* 2014;55:322–5.
 169. Tarantini L., Bonzini M., Apostoli P. et al. Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environ Health Perspect* 2009;117:217–22.
 170. Hesselbach K., Kim G.J., Flemming S. et al. Disease relevant modifications of the methylome and transcriptome by particulate matter (PM_{2.5}) from biomass combustion. *Epigenerics* 2017;12:779–92.
 171. Deng X., Feng N., Zheng M. et al. PM_{2.5} exposure-induced autophagy is mediated by lncRNA loc146880 which also promotes the migration and invasion of lung cancer cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017;1861:112–25.
 172. Liu C., Guo H., Cheng X. et al. Exposure to airborne PM_{2.5} suppresses microRNA expression and deregulates target oncogenes that cause neoplastic transformation in NIH3T3 cells. *Oncotarget* 2015;6:29428–39.
 173. Li X., Lv Y., Gao N. et al. MicroRNA-802/Rnd3 pathway imposes on carcinogenesis and metastasis of fine particulate matter exposure. *Oncotarget* 2016;7:35026–43.
 174. Ding X., Wang M., Chu H. et al. Global gene expression profiling of human bronchial epithelial cells exposed to airborne fine particulate matter collected from Wuhan, China. *Toxicol Lett* 2014;228:25–33.
 175. Zhou Z., Liu Y., Duan F. et al. Transcriptomic analyses of the biological effects of airborne PM_{2.5} exposure on human bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2015;10:e0138267.
 176. Baulig A., Blanchet S., Rumelhard M. et al. Fine urban atmospheric particulate matter modulates inflammatory gene and protein expression in human bronchial epithelial cells. *Front Biosci* 2007;12:771–82.
 177. Gualtieri M., Mantecchia P., Cetta F., Camatini M. Organic compounds in tire particle induce reactive oxygen species and heat-shock proteins in the human alveolar cell line A549. *Environ Int* 2008;34:437–42.
 178. Strzelczyk J.K., Wiczowski A. Oxidative damage and carcinogenesis. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012;16:230–3.
 179. Yang W., Omaye S.T. Air pollutants, oxidative stress and human health. *Mutat Res* 2009;674:45–54.
 180. Solleiro-Villavicencio H., Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4(+) T cells in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2018;12:114.
 181. Zimmerman R., Cerutti P. Active oxygen acts as a promoter of transformation in mouse embryo C3H/10T1/2/C18 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:2085–7.
 182. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J* 2007;401:1–11.
 183. Puisieux A., Pommier R.M., Morel A.P., Laval F. Cellular pliancy and the multistep process of tumorigenesis. *Cancer Cell* 2018;33:164–72.
 184. Bai J., Meng Z. Effect of sulfur dioxide on expression of proto-oncogenes and tumor suppressor genes from rats. *Environ Toxicol* 2010;25:272–83.
 185. Abbas I., Verdin A., Escande F. et al. In vitro short-term exposure to air pollution PM_{2.5}-0.3 induced cell cycle alterations and genetic instability in a human lung cell coculture model. *Environ Res* 2016;147:146–58.
 186. Reyes-Caballero H., Rao X., Sun Q. et al. Air pollution-derived particulate matter dysregulates hepatic Krebs cycle, glucose and lipid metabolism in mice. *Sci Rep* 2019;9:17423.
 187. Santibanez-Andrade M., Quezada-Maldonado E.M., Osorio-Vargas A. et al. Air pollution and genomic instability: the role of particulate matter in lung carcinogenesis. *Environ Pollut* 2017;229:412–22.
 188. Taghizadeh S., Najmabadi H., Kamali K., Behjati F. Evaluation of chromosomal aberrations caused by air pollutants in some taxi drivers from two polluted districts of urban Tehran and its comparison with drivers from rural areas of Lahijan: a pilot study. *J Environ Health Sci Eng* 2014;12:144.
 189. Dagher Z., Garcon G., Billet S. et al. Activation of different pathways of apoptosis by air pollution particulate matter (PM_{2.5}) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology* 2006;225:12–24.
 190. Novack L., Yitshak-Sade M., Landau D. et al. Association between ambient air pollution and proliferation of umbilical cord blood cells. *Environ Res* 2016;151:783–8.
 191. US Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter. EPA; 2019.
 192. Loomis D., Grosse Y., Lauby-Secretan B. et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14:1262–3.
 193. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M. et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:9592–7.
 194. Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Turner M.C. et al. Lung cancer and cardiovascular disease mortality associated with ambient air pollution and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationships. *Environ Health Perspect* 2011;119:1616–21.
 195. Lowrance W.W. Of Acceptable Risk; Science and the Determination of Safety. William Kaufmann; 1976.
 196. Annesi-Maesano I. The air of Europe: where are we going? *Eur Respir Rev* 2017;26:170024.
 197. Burns J., Boogaard H., Polus S. et al. Interventions to reduce ambient air pollution and their effects on health: an abridged Cochrane systematic review. *Environ Int* 2020;135:105400.
 198. Correia A.W., Pope C.A., Dockery D.W. et al. The effect of air pollution control on life expectancy in the United States: an analysis of 545 US counties for the period 2000 to 2007. *Epidemiology* 2013;24:23–31.
 199. Glazener A., Khreis H. Transforming our cities: best practices towards clean air and active transportation. *Curr Environ Health Rep* 2019;6:22–37.
 200. Pope C.A., Ezzati M., Dockery D.W. Fine particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 2009;360:376–86.
 201. Schraufnagel D.E., Balmes J.R., De Matteis S. et al. Health benefits of air pollution reduction. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16:1478–87.
 202. Guan W.J., Zheng X.Y., Chung K.F., Zhong N.S. Impact of air pollution on the burden of chronic respiratory diseases in China: time for urgent action. *Lancet* 2016;388:1939–51.
 203. Sallis J.F., Bull F., Burdett R. et al. Use of science to guide city planning policy and practice: how to achieve healthy and sustainable future cities. *Lancet* 2016;388:2936–47.
 204. Giles-Corti B., Vernez-Moudon A., Reis R. et al. City planning and population health: a global challenge. *Lancet* 2016;388:2912–24.
 205. Vardoulakis S., Kettle R., Cosford P. et al. Local action on outdoor air pollution

- to improve public health. *Int J Public Health* 2018;63:557–65.
206. Wang L., Zhong B., Vardoulakis S. et al. Air quality strategies on public health and health equity in Europe – a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:1196.
207. Kumar P., Druckman A., Gallagher J. et al. The nexus between air pollution, green infrastructure and human health. *Environ Int* 2019;133:105181.
208. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES). Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the “Assessment of the Expected Health Benefits of Anti-Pollution Respirators.” French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety; 2018.
209. Pacitto A., Amato F., Salmatonidis A. et al. Effectiveness of commercial face masks to reduce personal PM exposure. *Sci Total Environ* 2019;650:1582–90.
210. Fisk W.J., Chan W.R. Health benefits and costs of filtration interventions that reduce indoor exposure to PM2.5 during wildfires. *Indoor Air* 2017;27:191–04.
211. Huang G., Zhou W., Qian Y., Fisher B. Breathing the same air? Socioeconomic disparities in PM2.5 exposure and the potential benefits from air filtration. *Sci Total Environ* 2019;657:619–26.
212. de Nazelle A., Bode O., Orjuela J.P. Comparison of air pollution exposures in active vs. passive travel modes in European cities: a quantitative review. *Environ Int* 2017;99:151–60.
213. Nyarku M., Mazaheri M., Jayaratne R. et al. Mobile phones as monitors of personal exposure to air pollution: is this the future? *PLoS One* 2018;13:e0193150.

Сексуальное здоровье подростков и молодых людей, перенесших рак: обзор Комитета по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей Детской онкологической группы

Брук Червен, PhD, MD, RN ^{1,2}; Аmani Сэмпсон, BS³; Шэрон Л. Бобер, PhD⁴; Кристин Бинген, PhD⁵; Наташа Фредерик, MD, MPH^{6,7}; Дэвид Р. Фрейер, DO, MS^{8,9}; Гвендолин Квинн, PhD^{3,10}

¹Центр онкологических и гематологических заболеваний Афлас при Департаменте здоровья детей Атланты, Атланта, Джорджия;

²Медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия;

³Отделение акушерства и гинекологии Медицинской школы Гроссмана, Университет Нью-Йорка, Нью-Йорк, Нью-Йорк;

⁴Отделение психосоциальной онкологии и паллиативной медицины, Онкологический институт Дана–Фарбера и Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс;

⁵Отделение педиатрии, Медицинский колледж Висконсина, Милуоки, Висконсин;

⁶Центр онкологических и гематологических заболеваний, Детский медицинский центр штата Коннектикут, Хартфорд, Коннектикут;

⁷Медицинская школа Университета Коннектикута, Фармингтон, Коннектикут;

⁸Центр онкологических и гематологических заболеваний, Детская больница Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Калифорния;

⁹Многофункциональный онкологический центр Норриса, Медицинская школа Кека, Университет Южной Калифорнии, Лос-Анджелес, Калифорния;

¹⁰Онкологический центр Перлмуттеров, Университет Нью-Йорка, Нью-Йорк

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2021;71(3):250–63.

© 2019 American Cancer Society.

doi: 10.3322/caac.21655.

Available online at cancerjournal.com

Аннотация. Сексуальная функция является важным аспектом качества жизни подростков и молодых людей (15–39 лет), перенесших онкологические заболевания. Она сложна и требует взаимодействия множества компонентов, включая биологическое и физическое развитие, психологические и социальные факторы, способствующие сексуальному здоровью. На любой из них может негативно повлиять как само заболевание, так и последствия его лечения. Однако в нашем распоряжении имеется очень ограниченная информация, которой можно руководствоваться при решении сексуальных проблем в этой популяционной группе. Данный обзор, составленный Комитетом по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей Детской онкологической группы (Children’s Oncology Group on Adolescent And Young Adult Oncology Discipline Committee), охватывает публикации, касающиеся сексуальной дисфункции в этой возрастной категории пациентов, перенесших рак, включая психосоциальные и эмоциональные аспекты интимных отношений и восприятия собственного тела. Результаты показывают, что в целом молодые люди, перенесшие рак, испытывают значительные проблемы, связанные с сексуальной дисфункцией. И физиологические, и психосоциальные последствия заболевания влияют на их сексуальное здоровье. Необходимы медицинские вмешательства, направленные на поддержание сексуального здоровья и психосексуальную адаптацию этой категории населения после окончания лечения. Сотрудничество между Детской онкологической группой (Children’s Oncology Group) и кооперативными группами, ориентированными на взрослых, в рамках Национальной сети клинических исследований Национального института рака (National Cancer Institute’s National Clinical Trials Network) могло бы быть полезным и рациональным для проспективной оценки сексуальной дисфункции и тестирования различных способов ее профилактики и коррекции, направленных на улучшение сексуального здоровья подростков и молодых людей, перенесших рак. CA Cancer J Clin 2021;71(3):250–63. © American Cancer Society.

Ключевые слова: рак у подростков и молодых взрослых, выжившие после рака лица, сексуальная дисфункция, сексуальная функция, сексуальное здоровье

Введение

Оптимальная сексуальная функция является комплексной и требует определенного взаимодействия многих факторов, включая физическое, физиологическое и психосексуальное развитие, эмоциональный статус, представление о собственном теле и сексуальное желание.¹ Нарушение одного или нескольких компонентов ведет к сексуальной дисфункции, которая может негативным образом повлиять на здоровье и качество жизни подростков и молодых людей (от 15 до 39 лет). Среди представителей этой возрастной категории, прошедших лечение от рака, риск нарушения сексуальной функции высок из-за физических,

физиологических и психологических последствий как самого заболевания, так и его лечения.^{2–5} Несмотря на высокий уровень сексуальной дисфункции в этой уязвимой популяционной группе, клинические рекомендации по ее скринингу и лечению весьма ограничены.

В подростковом и молодом возрасте у людей происходит ряд глубоких изменений, включающий физическое и физиологическое созревание, формирование представлений о разных уровнях и этапах отношений (романтические, интимные) и достижение основных этапов полового развития. Предыдущие обзоры сексуальной функции среди подростков и молодых людей, перенесших онкологические заболевания, были посвящены в основном гормональным и физиологическим аспектам проблемы (например, эректильной дисфункции, сухости влагалища и т. п.);^{2, 3, 6–8} однако до сих пор не уделялось достаточного внимания влиянию психосоциальных факторов (например, эмоционального статуса отношений, представлений о собственном теле). Предыдущие клинические руководства Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology)⁹ основывались на публикациях, касающихся более старших возрастных категорий пациентов, перенесших рак молочной и предстательной желез, и практически не рассматривали факторы, связанные с более молодым возрастом и более ранним этапом развития. В Клиническом руководстве «Долгосрочное наблюдение за больными, перенесшими онкологические заболевания в детском, подростковом и молодом возрасте», разработанном Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG), которое включает оценки риска и рекомендации по скринингу сексуальной дисфункции после определенных лечебных вмешательств,¹⁰ не уделяется, однако, достаточного внимания различным психосоциальным и межличностным факторам, представляющим собой важные аспекты сексуальной функции.

Чтобы восполнить эти пробелы, рабочая группа по сексуальному здоровью Комитета по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей COG (Sexual Health Task Force of the COG on Adolescents And Young Adults Oncology Discipline Committee) подготовила расширенный обзор современных публикаций, посвященных данной теме. COG является крупнейшей в мире организацией, занимающейся исследованиями исключительно детских и подростковых онкологических заболеваний с целью улучшения показателей выживаемости и качества жизни посредством изучения новых видов терапии, поддерживающего лечения и увеличения продолжительности жизни молодых людей, перенесших рак. Комитет по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей был создан в рамках COG для решения насущных медицинских и психосоциальных проблем онкологических пациентов этой возрастной группы.¹¹ Признавая, что проблеме сексуального здоровья до сих пор не уделялось достаточного внимания, Комитет создал междисциплинарную рабочую группу по сексуальному здоровью подростков и молодых людей (Sexual

Health Task Force) для оценки исследовательской и практической деятельности в этой области и разработки рекомендаций по тем вопросам, которые можно изучить в рамках междисциплинарной рабочей группы.

Цель данного обзора – описание наиболее распространенных типов сексуальной дисфункции и соответствующих психосоциальных аспектов различных этапов и уровней эмоциональных и интимных отношений и восприятия собственного тела среди подростков и молодых людей, перенесших рак (на данный момент в эту группу включены молодые люди в возрасте от 15 до 39 лет, прошедшие лечение от рака, диагностированного в детском или подростковом возрасте). Результаты будут использованы: 1) для предоставления информации для дальнейших исследований в рамках COG и, возможно, других совместных исследовательских групп, занимающихся изучением онкологических заболеваний взрослых, и 2) разработки подробных клинических руководств по сексуальному здоровью для онкологов, наблюдающих подростков и молодых людей, прошедших лечение от рака.

Методы

Поскольку сексуальное функционирование включает множество аспектов и оценок, был проведен расширенный анализ литературных данных и разнородных публикаций (поиск которых чаще всего осуществляется по комплексным темам), чтобы охватить как можно более разнообразные исследования. Расширенный анализ используют для выявления пробелов в существующих знаниях и определения направлений дальнейших исследований.¹² В этом обзоре мы сосредоточили внимание на сексуальной дисфункции, сексуальном желании, чувстве его удовлетворения, представлениях о собственном теле и моделях отношений среди молодых людей, прошедших лечение от рака, которым онкологический диагноз был поставлен в детском, подростковом или молодом взрослом возрасте (до 39 лет). Этот возрастной диапазон соответствует определению подросткового и молодого взрослого возраста, данному Национальным институтом рака (National Cancer Institute).^{13, 14} Обзор включает данные только о тех представителях этой возрастной группы, которые прошли полный курс лечения, так как острые побочные проявления активного процесса лечения отличаются от эффектов перенесенной ранее терапии, что не позволяет провести полноценное сравнение.

Источники информации

Были отобраны темы для поиска, в дальнейшем рассмотренные и одобренные всеми авторами. Предварительный поиск был проведен в базе данных PubMed, далее, в 2018 г., был проведен масштабный поиск по базам данных PubMed, CINAHL, OVID, MEDLINE, Embase и PsycINFO. Для поиска использовались комбинации следующих [английских] терминов: ребенок/подросток/молодой человек/выжившие после онкологических заболеваний/перенесшие рак в детстве/злокачественные новообразования и сексуальность/половое поведение/физиологическая

сексуальная дисфункция/половое развитие/половые партнеры/гонадные нарушения/терапия/восприятие собственного тела/сексуальное здоровье/психосексуальный/качество сексуальной жизни/половая близость/сексуальная удовлетворенность/интимные отношения. Также дополнительно материалы подбирались на основании списка ссылок в статьях, включенных в обзор. Окончательный обновленный поиск был проведен в мае 2020 г.¹⁵

Критерии включения и исключения

Критерии включения исследований в обзор были следующие: 1) публикация на английском языке в рецензируемых журналах; 2) использование количественного, качественного или смешанного методов анализа; 3) соответствие поставленным в обзоре вопросам; 4) наличие выборки, в которой более 50 % участников были в возрасте от 15 до 39 лет и прошли лечение от рака; 5) публикация в 2006 г. или позднее, т.е. не ранее программной публикации Национального института рака/Альянса «Молодые люди за здоровую жизнь» (LIFESTRONG Young Adult Alliance), в которой впервые подняты вопросы сексуального здоровья в этой популяционной группе.¹⁴ Если в двух исследованиях использовалась одна и та же популяционная выборка и одинаковые методы оценки, в обзор включалась более поздняя по времени публикация.

Исследования исключались из обзора, если: 1) были посвящены главным образом фертильности, сохранению фертильности, контрацепции или профилактике инфекций, передаваемых половым путем; 2) включали данные по возрастным группам, где не была выделена категория 15–39 лет; 3) имели выборку, в которой более 50 % участников были старше 39 лет; 4) представляли собой исследования отдельных клинических случаев, обзорные статьи или комментарии, «серые» (мало запрашиваемые) публикации или тезисы конференций.

Анализ данных

Результаты поиска были обработаны в программе Covidence, дублирующие публикации были удалены с помощью программного обеспечения Covidence (Veritas Health Innovation).¹⁶ После удаления дубликатов два автора независимо друг от друга анализировали абстракты каждой статьи на предмет возможности включения в обзор. В случае разногласий решение принималось третьим автором. Пары авторов затем независимо друг от друга изучали полный текст статей для принятия окончательного решения. В случае расхождения мнений последнее слово оставалось за старшим автором (Г.П. Куинн). Авторы Г.П. Куинн и А. Сэмпсон разработали форму сокращенного представления данных, которая включала место проведения исследования, метод исследования, основные результаты, тип статистического анализа, ограничения исследований и примечания.

Оценка качества

Качество публикаций, содержащих количественный анализ, оценивалось с помощью опросника «Инструмент

для оценки качества наблюдательных групповых и кросс-секционных исследований (Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies)», рейтинг исследования определялся на основании принципов формирования выборки, показателей участия, репрезентативности популяционной выборки, использования достоверных измерений и статистического подхода.¹⁷ Оценка качества исследований, использовавших качественные и смешанные методы, проводилась с помощью «Инструмента для быстрой критической оценки исследований, использующих качественные и смешанные методы (Rapid Critical Appraisal Tools for a Qualitative or Mixed-Methods Study)», рейтинг определялся на основе дизайна, выборки, и публикаций, две из которых соответствовали критериям включения в обзор.¹⁸ Ведущий автор (Б. Червен) ранжировала все публикации как исследования низкого, среднего или высокого качества в соответствии с критериями использованных инструментов оценки.

Результаты

Всего было найдено 1772 статьи; после удаления дублирующих работ осталось 793 (рис. 1), из которых 706 были исключены на этапе анализа их названий и абстрактов как не соответствующие критериям включения. Из оставшихся 87 статей после полнотекстового обзора были отвергнуты 57 по нескольким причинам (см. рис. 1).

В результате обновленного поиска (май 2020 г.) было получено 4 новых публикации, из которых 2 соответствовали критериям включения. В итоге в окончательный обзор вошли 32 исследования, из которых 22 были количественными, 7 анализировали качественные показатели и в 3 использовался смешанный подход.

Большинство исследований были количественными кросс-секционными ($n = 20$) или наблюдательными когортными ($n = 1$). Только одно количественное исследование было лонгитюдным.¹⁹ Среди 22 количественных исследований рейтинг качества был оценен как высокий для 6 (27,3 %) исследований, средний – для 12 (54,5 %) исследований и низкий – для 4 (18,7 %) исследований. Из 8 качественных исследований высокий, средний и низкий рейтинги имели 5 (62,5 %), 2 (25 %) и 1 (12,5 %) исследование соответственно. Два анализа использовали смешанный подход; 1-е из них имело высокий рейтинг качества, 2-е – средний. Рейтинг качества исследований представлен в дополнительных табл. 1–3; ни одна публикация не была исключена на основании низкого рейтинга качества.

Исследования, представленные в обзоре, включают пациентов, перенесших рак, из различных географических регионов (США – 16, Европа – 11, Канада – 4 и Австралия – 1). Участники исследований страдали онкологическим заболеванием либо в детстве, либо в подростковом и взрослом (молодом) возрасте; 19 исследований включали только тех, кому диагноз был поставлен до 21 года; у участников в 2 исследованиях рак был диагностирован в возрасте от 5 до 38 лет;^{20, 21} в остальные 11 исследований вошли

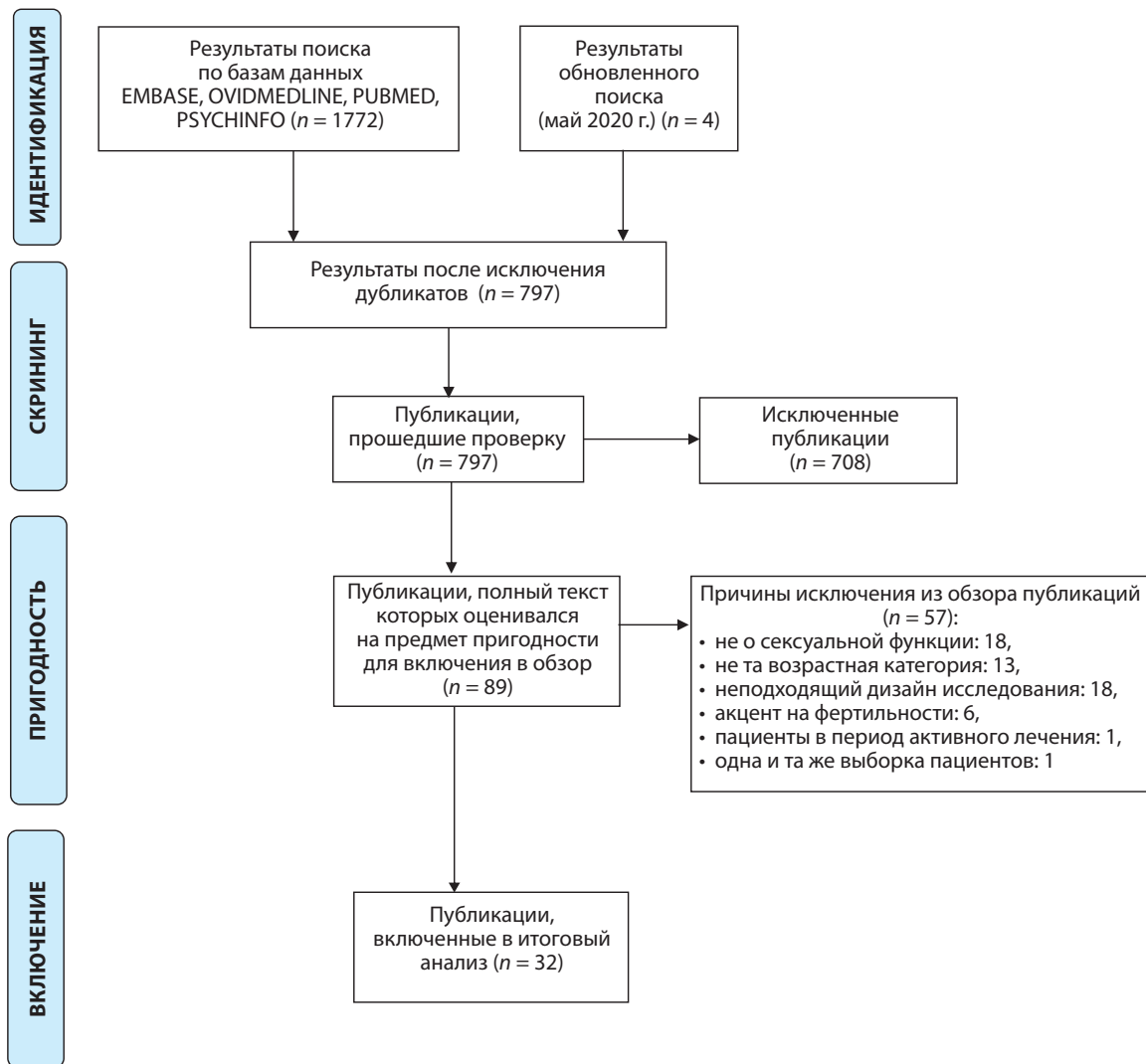


Рис 1. Блок-схема выборки литературы

участники, которым онкологический диагноз был поставлен в подростковом или взрослом (молодом) возрасте (от 15 до 39 лет). В 4 исследованиях участвовали только лица мужского пола, в 5 – только женского, и 23 исследования включали лиц обоих полов. Две публикации были посвящены отдельным видам рака (рак молочной железы²² и гинекологические виды рака²¹).

Три темы были определены как наиболее важные в плане сексуального здоровья: 1) сексуальная дисфункция, включая ее распространенность и другие аспекты; 2) факторы личностных отношений (например, статус отношений и их качественный уровень); и 3) восприятие своего тела.

Сексуальная дисфункция

Сексуальная дисфункция оценивалась с помощью различных методов (см. таблицу),^{19–50} причем в 12 исследованиях она рассматривалась как основной измеряемый показатель. Измерения общей дисфункции включали оценку по Шкале медицинских показателей сексуальной функции

(Medical Outcomes Study Sexual Functioning Scale)^{19, 50} и аналогичной Шведской шкале показателей качества жизни, связанных со здоровьем (Swedish Health-Related Quality-of-Life Scale (Шведская шкала),^{25, 35} кроме того, использовались такие инструменты, как Список факторов, влияющих на качество жизни (Life Impact Checklist),^{24, 49} Индекс женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index),^{21, 26} Заполняемый пациентом опросник сексуальной функции Дерогатиса (Derogatis Interview for Sexual Functioning Self-Report),³¹ Краткий опросник сексуальной функции для мужчин (Brief Sexual Function Questionnaire for Men),⁴⁵ Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function),³¹ Опросник сексуальной функции для женщин (Sexual Function Questionnaire for Women),²⁷ Краткий индекс сексуальной функции женщин (Brief Index of Sexual Functioning for Women).^{27, 45} С. Граугаард и соавт. включали пункт, касающийся самооценки проблем с сексуальной функцией.³⁰ Сексуальная дисфункция также обсуждалась участниками качественных исследований.^{28, 32}

Дизайн, способы оценки и результаты исследований, включенных в обзор

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
C. Asquati, 2018 ¹⁹	Обсервационное, групповое; лонгитюдinalные измерения	США	Различные типы рака; 18–39 лет; n = 123	Сексуальная дисфункция	Шкала медицинских показателей сексуальной функции (MOS Sexual Functioning Scale)	52 % участников сообщили о сексуальной дисфункции
M. Barrera, 2010 ²³	Кросс-секционное	Канада	Опухоли костей нижних конечностей; более 16 лет; n = 28	Либи́до, удовлетворение, оргазм, удовлетворение, эрекция	Краткий опросник сексуальной функции для мужчин (Brief SFQ-M), Краткий индекс сексуальной функции женщин (BISF-W)	Сексуальная функция была лучше у мужчин, чем женщин. У пациентов с ампутацией и ротационной пластикой сексуальная функция была лучше, чем у пациентов без ампутации.
K.M. Bellizzi, 2012 ²⁴	Кросс-секционное	США	Различные типы рака; 15–39 лет; n = 523	Самовосприятие	Профиль самовосприимчивости Хартера для взрослых	У пациентов с ампутацией и ротационной пластикой самооценка была выше, чем у пациентов без ампутации
S.L. Bober, 2013 ²⁵	Кросс-секционное	США	Различные типы рака; 18–57 лет (медиана 27 лет); n = 291	Сексуальная функция, сексуальная дисфункция, восприятие собственного тела	Список факторов, влияющих на качество жизни (Life Impact Checklist)	О негативном влиянии рака на сексуальную функцию сообщили 40, 58 и 59 % в возрасте 15–20 лет, 21–29 лет и 30–39 лет соответственно
J. Carter, 2010 ²¹	Кросс-секционное	США	Женщины, гинекологические типы рака или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; 18–29 лет; n = 172	Сексуальная функция: сексуальная дисфункция, возбуждение, либи́до, эрекция	Список факторов, влияющих на качество жизни	Большинство (>60 %) сообщили о негативном влиянии рака на самовосприятие
M. Crawshaw, 2013 ²⁰	Качественное	Великобритания	Мужчины, рак яичек или лимфома; 21–40 лет; n = 28	Сексуальность, факторы отношений	Шведская шкала показателей качества жизни, связанных со здоровьем (Swed-QUAL)	29 % участников были классифицированы как имеющие сексуальную дисфункцию (>2 сексуальных проблем). Сопутствующие факторы включали женский пол, физическое функционирование, плохое общее физическое и психическое здоровье, утомляемость
Eeltink, 2013 ²⁰	Кросс-секционное	Нидерланды	Женщины, лимфома Ходжкина; 18–40 лет; n = 144 (36 пациенток и 108 членов группы контроля)	Сексуальная дисфункция, сухость, боль, возбуждение, либи́до	Индекс женской сексуальной функции (FSFI)	Все средние показатели FSFI находились в спектре сексуальной дисфункции (17,6–24,51). Пациентки чаще испытывали боль и сухость, чем здоровые бесплодные женщины
					Полуструктурированные интервью	Лечение и бесплодие влияют на мужественность, сексуальную активность и отношения
					FSFI	31 % участников сообщили о сексуальной дисфункции. Женщины старше 30 лет, которые считали себя бесплодными, имели самые низкие показатели FSFI

Продолжение таблицы

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
J.S. Ford, 2014 ²⁷	Обсервационное, групповое; кросс-секционные измерения	США, Канада	Женщины, различные типы рака; 18–51 год; n = 408	Сексуальная дисфункция, сухость, боль, возбуждение, либидо, удовлетворение	Опросник сексуальной функции для женщин (SFQ-F), Анкета женского здоровья, Схема сексуального «я» (Sexual Self Schema)	Пациентки сообщили об ухудшении сексуальной функции по сравнению с сиблингами, в том числе о снижении либидо, возбуждения и удовольствия
N.N. Fredelick, 2016 ²⁸	Качественное	США	Различные типы рака, повлекшие >2 сексуальных проблем; 18–39 лет; n = 22	Сексуальная дисфункция	Полуструктурированные интервью	Наиболее распространенными сексуальными проблемами были трудности в достижении расслабления и удовольствия от секса. Пять основных проблем включали: 1) нарушения психосексуального развития, 2) проблемы с сексуальной функцией, 3) восприятие собственного тела, 4) бесплодие по поводу бесплодия, 5) неадекватная клиническая поддержка. Все участницы сообщили о неадекватной помощи врачей в вопросах сексуального здоровья
K. Geue, 2015 ²⁹	Кросс-секционное	Германия	Различные типы рака; 15–30 лет; n = 99	Качество отношений, сексуальные потребности	Анкета по вопросам партнерства (Partnership Questionnaire), Шкала удовлетворенности жизнью (Life Satisfaction Scale), Опрос о потребностях в поддерживающем лечении (Supportive Care Needs Survey)	75 % пациентов были удовлетворены отношениями. Женщины сообщили о больших сексуальных потребностях, чем мужчины. Физическая функция и длительность отношений ассоциировались с сексуальной удовлетворенностью
C. Graugaard, 2018 ³⁰	Кросс-секционное	Дания	Различные типы рака; 17–26 лет; n = 822	Сексуальная дисфункция, сухость, оргазм, эрекция, либидо Желание флирта, качество отношений	Анкета, оценивающая проблемы с оргазмом, эрекцией, сухостью влагалища и либидо Анкета, оценивающая как рак повлиял на отношения и желание флирта	Только 22 % из числа перенесших рак сообщили о сексуальных проблемах за прошедшую неделю Почти четверть опрошенных сообщили о негативном влиянии рака на желание флирта и отношения
				Восприятие собственного тела, ощущение собственной привлекательности	Анкета, оценивающая как рак повлиял на восприятие собственной привлекательности	Почти 50 % опрошенных сообщили о негативном влиянии рака на самовосприятие (53 %) и ощущение собственной привлекательности (45 %). Женщины чаще сообщили о негативном эффекте, чем мужчины

Продолжение таблицы

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
A. Haavisto, 2016 ³¹	Кросс-секционное	Финляндия	Мужчины, различные типы рака; 25–38 лет; n = 108 (52 пациента и 56 членов группы контроля)	Сексуальная дисфункция, возбуждение, удовлетворение, оргазм, фантазии, сексуальное поведение / частота	Опрос Дерогатиса о сексуальной функции (самоотчет)	Лица, перенесшие рак, имели сниженную сексуальную функцию по сравнению с контрольной группой. Нарушение сексуальной функции было связано с депрессивными симптомами и отсутствием стабильных отношений. У пациентов отмечалось более раннее угасание сексуальной функции
A. Jevgaevs, 2016 ³²	Качественное	Швеция	Различные типы рака; 16–24 лет; n = 133	Мнения лиц, перенесших рак в детстве, о сексе и сексуальном опыте	Групповые дискуссии	В каждой из групп (n = 20 групп) один или более участников сообщали о проблемах в сексуальной жизни (шрамы, усталость, ощущение своей непривлекательности, проблемы с достижением и поддержанием эрекции). Участники были обеспокоены тем, что телесные изменения повлияют на их сексуальность
V. Lehmann, 2016 ³³	Кросс-секционное	США	Различные типы рака, кроме опухолей ЦНС; 20–40 лет n = 174; (87 пациентов, 87 членов группы контроля)	Удовлетворение	Глобальная шкала измерения сексуального удовлетворения (Global Measure of Sexual Satisfaction)	Удовлетворенность сексуальной жизнью была сходной между группой пациентов и контрольной группой. Сексуальная удовлетворенность была связана с удовлетворенностью отношениями
V. Lehmann, 2018 ³⁴	Кросс-секционное	США	Различные типы рака; 20–40 лет; n = 90	Статус отношений, удовлетворение статусом отношений	Шкала телесных ощущений (Scale of Body Connection), Глобальная шкала измерения сексуального удовлетворения, Шкала удовлетворенности отношениями (Satisfaction with Relationship Status Scale)	Удовлетворенность отношениями была сходной в обеих группах. Большая удовлетворенность ассоциировалась со стабильными отношениями, большей сексуальной удовлетворенностью, положительным восприятием своего тела и меньшей телесной диссоциацией
P.E. Lewis, 2012 ²²	Качественное	США	Рак молочной железы; 25–45 лет; n = 33	Телесная диссоциация	Шкала телесных ощущений	Не было отмечено различий между группами в отношении телесной диссоциации
				Сексуальное поведение / частота	Анкета «Жизненный путь» (Course of Life)	Почти все участники (>90 %) достигли основных вех психосексуального развития, за исключением сексуального дебюта (83,3 %), большинство достигли каждого этапа вовремя
				Психосоциальные проблемы	Полуструктурированные интервью	Около трети участников сообщили об 1 или более сексуальных проблемах (сухость влагалища, боль, трудности в достижении удовольствия, трудности в достижении оргазма)

Продолжение таблицы

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
S.M. Lof, 2009 ³⁵	Кросс-секционное	Швеция	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; 19–42 лет; n = 73	Сексуальная дисфункция	Шведская шкала показателей качества жизни, связанных со здоровьем (Swed-QUAL)	У участников сексуальная функция была хуже, по сравнению с данными общей популяции (результаты по шкале Swed-QUAL – 62,4 и 85,2 соответственно, $p < 0,001$)
H. Martelli, 2016 ³⁶	Кросс-секционное	Франция	Мужчины, рабдомиосаркома; 7–25 лет; n = 18	Восприятие собственного тела Удовлетворение, эрекция, эякуляция	Вопросы, касающиеся оценки собственной привлекательности Вопросы, разработанные Международным семинаром по рабдомиосаркоме мочевого пузыря и предстательной железы	49 % участников считали себя привлекательными; 19 % думали, что окружающие считают их непривлекательными из-за болезни/лечения Только 3 пациента были сексуально активными, и они сообщили об удовлетворительном сексе и достижении оргазма
N.J. Moules, 2017 ³⁷	Качественное	Канада	Различные типы рака; 19–26 лет; n = 10	Взгляды на сексуальную жизнь во время и после подросткового рака	Интервью	Участники желают отношений и чувствуют, что их романтический опыт отстает от опыта ровесников. Участники также сообщили, что изменения в их теле повлияли на их самоидентичность и самооценку и, следовательно, на сексуальность
L. Nahata, 2020 ³⁸	Качественное	США	Различные типы рака; 23–42 лет; n = 40	Факторы отношений, восприятие собственного тела	Интервью	Участники сообщили о негативном влиянии болезни на романтические отношения и восприятие собственного тела (чувство уверенности в себе), что также отражалось на их сексуальности
M. Olsson, 2018 ³⁹	Кросс-секционное	Швеция	Различные типы рака; 19–36 лет; n = 540 (285 пациентов, 255 членов группы контроля)	Удовлетворение, желание, боль, сухость (женщины), эрекция (мужчины)	Специально разработанный для данного исследования оценочный инструмент	Женщины, перенесшие рак, сообщили о снижении сексуального удовлетворения и менее частых оргазмах по сравнению с контрольной группой; мужчины также сообщили о снижении удовлетворения и либидо по сравнению с контрольной группой
S.W.M. Rittepour, 2016 ⁴⁰	Кросс-секционное	США, Канада	Мужчины, разные типы рака; 20–50 лет; n = 1622 плюс 271 сиблинг	Эректильная дисфункция, либидо, удовлетворение, оргазм	Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF)	По результатам IIEF, эректильная дисфункция наблюдалась у большей доли пациентов по сравнению с сиблингами (12,3 % vs 4,2 %, соответственно). У пациентов эректильная дисфункция ассоциировалась с более старшим возрастом, облучением яичек (>10 Гр) и операцией, затрагивающей спинной мозг, или симпатические нервы, или предстательную железу, или область таза

Продолжение таблицы

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
E.G. Robertson, 2016 ⁴¹	Смешанные методы	Австралия	Различные типы рака; 15–25 лет; n = 43 (данные на основе ответов 16 участников, у которых были отношения)	Факторы отношений	Качественные данные, Шкала психосоциальной адаптации к болезням (Psychosocial Adjustment to Illness Scale), Шкала сексуальных отношений (Sexual Relationship Scale); данные собраны в интервью	Половина участников сообщили о проблемах в отношениях. Опрошенные отметили эмоциональную поддержку со стороны партнеров как положительный аспект отношений, а конфликты в отношениях ассоциировали с трудностями в общении и потерей сексуального интереса
A.R. Rosenberg, 2017 ⁴²	Смешанные методы	США	Различные типы рака, кроме опухоли ЦНС; 14–25 лет; n = 35	Сексуальное поведение, сексуальная функция	Качественные данные из Клинического руководства по оценке риска для подростковых профилактических служб (Guidelines for Adolescent Preventative Services)	Участники сообщили, что сексуальные отношения способствовали их идентичности. Мужчины рассказали о проблемах с сексуальной функцией, женщины – об упущенных возможностях приобретения сексуального опыта
J.N. Stinson, 2015 ⁴³	Качественное	Канада	Различные типы рака; 12–17 лет; n = 20	Факторы отношений	Качественные данные, полученные в полуструктурированных интервью	Опрошенные сообщили о связи между романтическими отношениями и самоидентичностью, некоторые – об упущенных возможностях интимной близости
K.K. Sundberg, 2011 ⁴⁴	Кросс-секционное	Швеция	Различные типы рака; 18–37 лет; n = 224	Восприятие собственного тела	Интервью	Неуверенность в собственном теле влияла на сексуальное желание
T. Teall, 2013 ⁴⁵	Кросс-секционное	Канада	Рак костей нижних конечностей; 18–32 лет; n = 28	Взгляды на романтические и сексуальные отношения	Шкала из исследования «Секс в Швеции»	Романтические отношения рассматривались подростками как важный источник поддержки во время лечения от рака, однако из-за болезни возможности установления отношений были ограничены
				Боль, возбуждение, либидо, удовлетворение, оргазм, сексуальное поведение / частота	Шкала из исследования «Секс в Швеции» для мужчин (Brief SFQ-M)	Сексуальная функция у пациентов и людей в группе сравнения была сходной. Пациенты-мужчины чаще чувствовали себя непривлекательными и не испытывали сексуального интереса по сравнению с членами группы контроля. Пациенты с опухолем ЦНС чаще сообщили о низком сексуальном удовлетворении
				Сексуальная дисфункция, либидо, удовлетворение, оргазм, сексуальное поведение / частота	Краткий опросник сексуальной функции для мужчин (Brief SFQ-M)	Не отмечено различий в сексуальной функции у пациентов в зависимости от типа хирургической операции (сохранение конечности, ампутация, ротационная пластика)
				Удовлетворенность статусом отношений	Краткий индекс сексуальной функции женщин (BISF-W)	Среди опрошенных удовлетворенность статусом отношений и партнером выражено коррелировала с ощущением социальной поддержки

Продолжение таблицы

Публикация	Дизайн исследования	Страна	Пол больного, тип рака; возраст и число участников сексуальной функции	Параметры оценки сексуальной функции	Способ оценки	Основные результаты
A.L. Thompson, 2013 ⁴⁶	Качественное	США	Женщины, различные типы рака; 18–25 лет; n = 18	Представление взрослых, перенесших рак, об их романтических отношениях	Интервью	Пациентки сообщали об эмоциональной зрелости, но были осторожны в раскрытии информации о своей болезни романтическим партнерам. Опасения по поводу бесплодия также влияли на качество отношений. Пациентки сообщили о том, что создавали физические изменения в своем теле, связанные с лечением, и это негативно влияло на отношения
A.L. Thompson, 2009 ⁴⁷	Кросс-секционное	США	Различные типы рака; 18–25 лет; n = 120 (60 пациентов и 60 членов группы контроля)	Статус отношений, удовлетворенность отношениями	Шкала оценки отношений, оценка романтических отношений	По сравнению с контрольной группой у пациентов было меньше романтических отношений, и они испытывали больший дистресс по их окончании. Повышенная тревожность, более старший возраст на момент постановки онкологического диагноза и более интенсивное лечение повышали риск проблем в отношениях
E.M. van Dijk, 2008 ⁴⁸	Кросс-секционное	Нидерланды	Различные опухоли; 16–40 лет; n = 60	Удовлетворение, фантазии	Опросник психосексуального и социального функционирования (Psychosexual and Social Functioning Questionnaire)	Многие участники сообщили о сексуальных проблемах (41,4 % – отсутствие интереса, 27,6 % – отсутствие половых отношений, 44,8 % – отсутствие удовлетворенности сексуальной жизнью). Предшествующие половые отношения были менее распространены у пациентов, чем в общей популяции страны (66,7 % vs 95 %). Те, кто прошел лечение в подростковом возрасте, позже достигали основных вех полового развития, чем те, кто лечился в детстве
L. Wettergren, 2017 ⁴⁹	Групповое лонгитудинальное	США	Различные типы рака; 15–39 лет; n = 465	Ощущение привлекательности	Опросник психосексуального и социального функционирования	Из всех участников 45 % редко или никогда не чувствовали себя привлеченными; 18 % отметили неуверенность в собственном теле, связанную с ограничением их сексуальной жизни
V.J. Zebrack, 2010 ⁵⁰	Кросс-секционное	США	Различные типы рака; 18–39 лет; n = 599	Сексуальная дисфункция	Список факторов, влияющих на качество жизни (Life Impact Checklist) Шкала медицинских показателей сексуальной функции (MOS Sexual Functioning Scale)	Рак негативно влиял на сексуальную функцию у 59 % пациентов в 1-й год после постановки диагноза и у 43 % в течение 2 лет после диагноза В целом, 42,7 % сообщили по крайней мере об одном симптоме (32 % мужчин и 52 % женщин). Сексуальная функция коррелировала с дистрессом; пациенты с сексуальной дисфункцией сообщили о более низком качестве жизни, связанном со здоровьем

Сокращения: ЦНС – центральная нервная система; FSFI – Индекс женской сексуальной функции.

Распространенность сексуальной дисфункции

Из-за использования различных методов оценки и измерительных инструментов было сложно определить общую долю пациентов с онкологическими диагнозами в анамнезе с сексуальными нарушениями. В исследованиях, использовавших шведскую шкалу, от 42 до 52 % участников сообщили об одной или более проблемах с сексуальной функцией,^{19, 50} а 29 % — о том, что они имеют 2 проблемы и более.²⁵ Участники исследования отметили общее ухудшение сексуальной функции по сравнению с популяционными нормами.³⁵ В исследованиях по Индексу женской сексуальной функции 31 % опрошенных женщин, выживших от лимфомы Ходжкина, и 100 % женщин, перенесших гинекологические онкологические заболевания и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, сообщили о сексуальной дисфункции.²⁶ В исследовании, включавшем 822 молодых людей в возрасте от 17 до 26 лет, 22 % участников рассказали о том, что испытывали сексуальные проблемы на предшествующей опросу неделе (в том числе проблемы с достижением оргазма, эрекцией и/или сухостью влагалища).³⁰ При использовании Международного индекса эректильной дисфункции в обследовании 1622 мужчин, прошедших лечение от рака, выявлено, что у 12 % из них показатели соответствовали критериям эректильной дисфункции.⁴⁰ Во всех исследованиях женщины чаще сообщали о нарушениях сексуальной функции, чем мужчины.^{23, 30, 50} Качественный анализ показал, что сексуальная дисфункция воспринималась участниками как серьезная проблема.^{22, 28, 32, 41}

Другие аспекты сексуальной дисфункции

В исследованиях, включенных в обзор, изучались также дополнительные аспекты сексуальной дисфункции. В большинстве исследований отмечается, что у пациентов, перенесших рак, больше проблем, связанных с болью, сухостью влагалища, сексуальным желанием и другими факторами сексуальной жизни, включая общую удовлетворенность, по сравнению со своими сверстниками.^{21, 26, 27, 31, 39, 48} В исследовании с 540 молодыми людьми (от 15 до 29 лет) юноши отмечали снижение желаяния, девушки — низкую частоту оргазма, кроме того, и те и другие сообщали о меньшей степени сексуальной удовлетворенности по сравнению со здоровыми ровесниками.³⁹ Однако есть исключения: в исследованиях В. Леманна и соавт. и К. Сандберга и соавт. сообщалось, что степень сексуальной удовлетворенности была примерно одинаковой у лиц, перенесших рак, и их здоровых ровесников.^{33, 44} В литературе также отмечалось, что многие пациенты, перенесшие рак, позже достигают основных критериев полового развития (установление отношений, первый половой акт) или реже сообщают о частой сексуальной активности по сравнению с ровесниками.^{34, 44, 48}

Помимо общей неудовлетворенности сексуальной жизнью женщины имеют больше проблем с ее отдельными компонентами по сравнению с мужчинами.^{23, 25, 30} В группе,

включавшей 291 пациента, сексуальные проблемы (потеря интереса, отсутствие удовольствия, возбуждения) чаще испытывали женщины, чем мужчины (37 % по сравнению с 20 %; $p < 0,01$).²⁵ В качественных исследованиях также отмечалось, что женщины чаще испытывают боль, отсутствие сексуального желаяния и удовольствия от секса; причинами жалоб мужчин были эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция и проблема с процессом достижения возбуждения.^{22, 28}

Факторы взаимоотношений

Пять количественных исследований оценивали факторы, связанные со статусом взаимоотношений,^{29, 30, 33, 45, 47} кроме того, отношения были одним из пунктов обсуждения в 7 исследованиях, использовавших качественные или смешанные методы^{20, 29, 37, 41–43, 47} (см. таблицу). Статус отношений варьировался в разных исследованиях, причем в тех, что включали пациентов более старших возрастных групп, наблюдалась повышенная доля участников, имевших полового партнера. Среди 822 пациентов датского исследования, которым диагноз «рак» был поставлен в возрасте от 15 до 29 лет, 69 % к моменту завершения исследования имели постоянных половых партнеров. В США 72,4 % пациентов (от 20 до 40 лет), перенесших рак, либо состояли в браке, либо имели постоянных партнеров, что соответствовало показателям среди участников контрольной группы такого же возраста.³³ Среди пациентов в возрасте от 15 до 25 лет 37 % сообщили, что состояли в интимных отношениях с партнером в течение первых 2 лет после завершения лечения.⁴¹

В целом большинство участников исследований, имевших постоянных партнеров, сообщили об удовлетворенности в отношениях. В выборке из 99 молодых людей старше 18 лет 76 % оценили качество их отношений с партнером как высокое.²⁹ Некоторые отметили, что наличие интимных отношений во время или после лечения явилось преимуществом;^{41, 43} тем не менее установление или продолжение подобных отношений может быть проблемой для молодых онкологических пациентов, которые изолированы от своих ровесников и партнеров во время лечения.⁴³ Например, в датской выборке 25 % молодых людей из 822 участников (у которых рак были диагностирован в возрасте от 15 до 29 лет) через 1–7 лет после постановки диагноза сообщили, что болезнь негативно повлияла на их отношения с партнером (22,0 %) или на желание установить подобные отношения (23,6 %).³⁰ Неопределенный фертильный статус или бесплодие также могут негативно повлиять на эту сферу жизни, а некоторые мужчины отмечали, что фактор бесплодия эмоционально негативно отражается на уровне отношений с партнершей и способствует развитию стресса.^{20, 46}

Кроме того, хотя большинство молодых онкологических пациентов стремятся к установлению романтических и сексуальных отношений, они зачастую не знают, как и когда сообщить партнеру о своем диагнозе.^{37, 46} Болезнь изменяет ощущение их самовосприятия, они часто

чувствуют себя взрослее ровесников, что иногда мешает их эмоциональному общению с партнерами.⁴⁶

Восприятие собственного тела

Семь количественных исследований включали оценку самовосприятия, чувства собственной привлекательности и способности вызывать сексуальное желание;^{23, 24, 30, 33, 35, 44, 48} эти вопросы также задавались участникам 4 исследований, использовавших качественные методы оценки^{32, 37, 42, 46} (см. таблицу). Участники всех исследований отмечали негативную оценку собственного тела, ощущение собственной непривлекательности и неуверенность в себе^{23, 30, 33, 35, 38, 44, 46, 48} и часто приписывали их перенесенному онкологическому заболеванию. Большинство из 523 участников еще 1 исследования в возрасте от 15 до 39 лет сообщили о том, что рак отрицательно повлиял на их восприятие собственного тела.²⁴ Аналогичные результаты были получены в датском исследовании, включавшем 822 участника, 54 % из которых отметили, что их восприятие собственного тела изменилось в худшую сторону после перенесенного заболевания.³⁰ В опросах, использовавших качественную оценку, участники сообщали о смущении и обеспокоенности по поводу своего изменившегося тела и нежелании демонстрировать шрамы от операций в интимных ситуациях.³² Однако не все участники описывали подобные проблемы: по данным опроса 87 пациентов, прошедших лечение длительное время назад (средний возраст – 27 лет, среднее время после постановки диагноза – 16 лет), их восприятие собственного тела незначительно отличалось от восприятия здоровых контрольных субъектов.³³ Методы оценки восприятия собственного тела варьировались и включали шкалы самооценки²³ и оценки внешности,⁴⁸ помимо инструментов, не получивших официального утверждения.³⁰

Обсуждение

Данные этого обзора подтверждают, что нарушение сексуальной функции после прохождения лечения от рака является серьезной проблемой для молодых людей. Однако этот же обзор демонстрирует комплексную взаимосвязь между сексуальной дисфункцией, интимными и романтическими отношениями и восприятием собственного тела у молодых пациентов, перенесших онкологические заболевания. Поскольку участники проведенных исследований четко определили проблемы, снижающие качество их жизни, необходимо следующее: 1) помощь врачам в выявлении подобных проблем на ранней стадии и 2) оценка возможных методов вмешательства, направленных на решение этих проблем.

Участники проанализированных в этом обзоре исследований различались по возрасту (от позднего подросткового до (молодого) взрослого) и времени постановки диагноза, и оба этих фактора могли повлиять на их сексуальную функцию. Например, в подростковом и юношеском возрасте⁵¹ могли наблюдаться нарушения психосексуального развития и более позднее, по сравнению с ровесниками, начало половой жизни;^{28, 32} тогда как к 30 годам эти проблемы встречались

гораздо реже, но чаще отмечалась сексуальная дисфункция.^{24, 26} Кроме того, данный обзор показал, что женщины чаще испытывают сексуальные проблемы по сравнению с мужчинами. В нескольких исследованиях это явление было объяснено более выраженными психологическими и эмоциональными последствиями заболевания (депрессия, симптомы посттравматического стрессового расстройства, ощущение собственной непривлекательности, проблемы коммуникации с партнером) у женщин по сравнению с мужчинами, что может способствовать снижению сексуального желания и удовлетворения от секса.^{39, 50} У женщин психосоциальные последствия лечения от рака могут быть причиной снижения самооценки, включая негативное отношение к собственному телу из-за визуальных дефектов.³⁰ Кроме того, врачи чаще задают вопросы, касающиеся сексуального здоровья, перенесшим рак мужчинам, чем женщинам; в результате многие симптомы остаются без внимания и лечения.⁵² И, наконец, женщины часто испытывают такие симптомы, как сухость влагалища и диспареуния, что, вероятно, способствует сексуальному дистрессу.^{21, 22} Важно отметить, что некоторые виды рака, например, герминогенные опухоли яичек у мужчин, оказывают особенно неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию и восприятие собственного тела.⁵³

Предыдущие обзоры сексуальной дисфункции у лиц, которым диагноз «рак» был поставлен в возрасте от 15 до 39 лет,⁶ в основном представляли собой описания клинической картины у бывших онкологических пациентов.⁵⁴ Здесь мы даем более обширный и четко сфокусированный обзор, включающий пациентов, которым онкологический диагноз был поставлен в детстве, подростковом и взрослом (молодом) возрасте. Цель обзора – получение информации о сексуальном здоровье во всех группах пациентов, перенесших рак в первые десятилетия жизни. Кроме того, анализ включенных в обзор исследований показал, что такие проблемы, как восприятие собственного тела и интимные и/или романтические отношения, являются важными темами, требующими дальнейшего изучения, учитывая тесную связь между этими факторами.

Несомненно, восприятие собственного тела, интимные и/или романтические отношения и сексуальная функция тесно связаны, и проблемы в одной из этих областей могут повлиять на остальные. Например, то, как бывший онкологический пациент воспринимает собственное тело, способно повлиять на его интимные отношения с партнером,³² а сексуальная дисфункция, включая отсутствие желания, может быть обусловлена негативным восприятием своего тела, что в свою очередь в состоянии привести к стрессовым ситуациям в отношениях с партнером. Во время и после лечения от рака пациенты описывают изменения самовосприятия, что также влияет на сексуальность и развитие отношений.^{37, 42} Кроме того, размышления по поводу собственного бесплодия могут повлиять на любой из трех вышеупомянутых аспектов.^{20, 26, 46} Хотя исследования, изучавшие факторы отношений и восприятия собственного тела, подчеркивают взаимосвязь этих элементов с сексуальной функцией, в опубликованной до настоящего времени литературе отсутствует сколь-нибудь

серьезный анализ этой взаимосвязи у перенесших рак подростков или молодых людей.

Имеющиеся в нашем распоряжении публикации отражают широкий спектр использованных психометрических шкал с различными способами определения сексуальной дисфункции, что не позволяет сделать однозначный вывод о распространенности и глубине сексуальной дисфункции в изучаемой популяционной группе. Неоднозначность данных исследований, вероятно, отражает различные методы измерения и другие методологические особенности. Например, большинство пациентов исследуемой возрастной группы, имеющих постоянных партнеров, сообщают о высокой степени удовлетворенности качеством отношений.²⁹ Тем не менее качество отношений лежит в иной плоскости, нежели измерение уровня сексуальной удовлетворенности и сексуальной функции, и эти понятия не являются взаимоисключающими.

Низкий рейтинг качества исследований в этом обзоре чаще всего был обусловлен малым размером выборки или методологией исследования, что ограничивало репрезентативность исследуемой группы по отношению к более крупной популяции лиц, перенесших рак. По этой причине при изучении особенностей сексуальной функции в связи с онкологическим диагнозом или определенным методом лечения мы в основном принимали во внимание результаты исследований удовлетворительного или хорошего качества. В некоторых сексуальная дисфункция ассоциировалась с более высокими дозами радиации при лучевой терапии опухолей яичек, хирургическими вмешательствами, затрагивающими спинной мозг или органы малого таза,⁴⁰ и с раком молочной железы, половых органов³⁰ или центральной нервной системы.⁴⁴ Однако другие исследования не обнаружили связи между онкологическим диагнозом, гонадотоксичной терапией, интенсивностью лечения или временем с момента постановки диагноза^{25, 49, 50}. Учитывая гетерогенность популяции, разнообразие диагнозов, а также во многих случаях при отсутствии данных об объеме медицинских вмешательств, трудно сделать определенные выводы, основываясь только на диагнозе и методе лечения.

Пациенты, перенесшие рак, часто жалуются на отсутствие каких-либо рекомендаций лечащего врача в отношении сексуального здоровья и считают, что этим вопросам следует уделять больше внимания.²⁸ Комитет по онкологическим заболеваниям подростков и молодых людей (The COG among adolescent and young adult Oncology Discipline), признавая, что сексуальному здоровью этой категории населения не уделяется достаточного внимания, заявил о необходимости подобного научного обзора. Вопросы сексуального здоровья должны изучаться в проспективных исследованиях, проводимых специально в данной возрастной группе, при этом целесообразно сочетать оценку сексуальной функции самими пациентами с использованием новых методов оценки, укреплять сотрудничество между детскими и взрослыми онкологами для обмена информацией

как во время лечения, так и после. Подобные исследования позволили бы изучить проблемы сексуального здоровья при отдельных типах рака и его лечении (такие данные практически не представлены в имеющихся на сегодняшний день публикациях). Возрастная категория от 15 до 39 лет является сложной для исследователей, и изучение сексуального здоровья онкологических больных, входящих в нее, может осуществляться только благодаря сотрудничеству COG со взрослыми кооперативными онкологическими группами, которые также являются членами Национальной сети клинических исследований (National Clinical Trial Network, NCTN) Национального института рака, включая Онкологическую исследовательскую сеть SWOG (ранее the Southwest Oncology Group), Альянс клинических исследований в онкологии (Alliance for Clinical Trials in Oncology), совместную сеть Восточной кооперативной онкологической группы и Американской коллегии радиологии (Eastern Cooperative Oncology Group American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group), группу NRG (New Radiancy Group) Oncology и Канадскую группу клинических исследований рака (Canadian Cancer Trials Group).⁵⁵ Использование NCTN для изучения сексуального здоровья позволяет получать данные о подростках и молодых людях по месту их жительства, используя на местах Программу онкологических исследований (Community Oncology Research Program) Национального института рака.^{55, 56}

Детские онкологи, наблюдающие пациентов данной возрастной группы, часто сообщают о недостатке опыта при обсуждении сексуального здоровья и признают необходимость дополнительной подготовки в этой области.⁵⁷ Мероприятия по обучению онкологов привели, по их словам, к повышению уровня знаний и улучшению практической работы, однако оценка результатов этой работы пациентами не проводилась.⁵⁸ Хорошие результаты продемонстрировала программа «Обучение медсестер по вопросам репродуктивного здоровья онкологических больных (The Educating Nurses about Reproductive Issues in Cancer Healthcare, ENRICH).⁵⁹ Модели сексуальных взаимоотношений, в том числе модель «Разрешение, ограниченная информация, специальные предложения и интенсивная терапия» (Permission, Limited Information, Specific Suggestions and Intensive Therapy, PLISSIT)^{60, 61} могут помочь врачам начать диалог с пациентами на тему их сексуальных проблем. Проведение семинаров по вопросам сексуального здоровья для взрослых онкологических больных признано успешным⁶² и может послужить моделью для онкологических пациентов подросткового и более старшего возраста. Безусловную пользу молодым пациентам должно принести более тесное взаимодействие между онкологами, врачами общей практики, наблюдающими пациентов после окончания лечения, подростковыми терапевтами, гинекологами и урологами.

Данный обзор продемонстрировал недостаточное использование вмешательств и стратегий с доказанной эффективностью для решения сексуальных проблем подростков и молодых людей, перенесших рак. В итоге методы,

направленные на улучшение сексуальной функции, должны учитывать различия в психосексуальном развитии пациентов, статус отношений и достижение основных этапов полового развития. Данные обзора подтверждают востребованность подобной практики и необходимость использования подходов, учитывающих биологические и психосоциальные факторы.⁹ Поскольку число выздоровевших онкологических пациентов увеличивается, возрастает и необходимость в специальной информации, подготовке врачей, а также в оценке медицинских показателей, касающихся сексуального здоровья, уровней и этапов отношений и отношения к своему телу.

Мы признаем некоторые ограничения нашего обзора. Во-первых, в него включены только исследования, опубликованные в англоязычных рецензируемых журналах. Возможно, что аналогичные исследования были опубликованы на других языках и поэтому не представлены в данном обзоре. Во-вторых, основное внимание мы уделяли сексуальной дисфункции у пациентов, уже завершивших лечение от рака, поэтому не рассматривали нарушения сексуальной функции у пациентов в период активного лечения. Большинство исследований, вошедших в обзор, имели низкий или удовлетворительный рейтинг качества

из-за малого размера выборки, тенденциозности дизайна и использования нестандартизированных методов измерения и оценки. И наконец, из-за различных способов измерения и оценки непосредственное сравнение показателей сексуальной дисфункции было ограничено. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения адекватных методов для оценки сексуальной функции у подростков и молодых людей, перенесших рак. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии подчеркивается, что онкологи обязаны задавать пациентам вопросы об их сексуальном здоровье.⁹ Врачи, наблюдающие молодых пациентов с диагнозом «рак» в анамнезе, должны уметь правильно задавать вопросы о сексуальной дисфункции и оценивать потенциальный масштаб проблемы, в том числе такие важные факторы, как восприятие собственного тела и уровень и формы отношений. Основываясь на результатах этого обзора, специалисты COG намерены провести проспективное исследование сексуального здоровья подростков и молодых людей, перенесших рак, путем включения оценок сексуального здоровья во все исследования с участием бывших онкологических пациентов, проводимые в рамках NCTN, что одновременно будет способствовать повышению знаний медицинских работников и пациентов в этой области.

Литература

1. Murphy D., Klosky J.L., Reed D.R. et al. The importance of assessing priorities of reproductive health concerns among adolescent and young adult patients with cancer. *Cancer* 2015;121:2529–36.
2. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 2013;31:1239–47.
3. Skinner R., Mulder R.L., Kremer L.C. et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 2017;18:e75–e90.
4. Bober S.L., Varela V.S. Sexuality in adult cancer survivors: challenges and intervention. *J Clin Oncol* 2012;30:3712–9.
5. Zebrack B., Isaacson S. Psychosocial care of adolescent and young adult patients with cancer and survivors. *J Clin Oncol* 2012;30:1221–6.
6. Stanton A.M., Handy A.B., Meston C.M. Sexual function in adolescents and young adults diagnosed with cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2018;12:47–63.
7. Zhou E.S., Frederick N.N., Bober S.L. Hormonal changes and sexual dysfunction. *Med Clin North Am* 2017;101: 1135–50.
8. Carpentier M.Y., Fortenberry J.D. Romantic and sexual relationships, body image, and fertility in adolescent and young adult testicular cancer survivors: a review of the literature. *J Adolesc Health* 2010;47:115–25.
9. Carter J., Lacchetti C., Andersen B.L. et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation of Cancer Care Ontario guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:492–511.
10. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 5.0. Children's Oncology Group; 2018.
11. Freyer D.R., Felgenhauer J., Perentesis J. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: adolescent and young adult oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1055–8.
12. Munn Z., Peters M.D.J., Stern C. et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:143.
13. Johnson R.H. AYA in the USA. International perspectives on AYA, part 5. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2013;2:167–74.
14. Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Closing the Gap: Research and Care Imperatives for Adolescents and Young Adults With Cancer. NIH Publication No. 06-6067. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and the Livestrong Young Adult Alliance; 2006.
15. Bramer W., Bain P. Updating search strategies for systematic reviews using EndNote. *J Med Libr Assoc* 2017;105:285–9.
16. Veritas Health Innovation. Covidence® Systematic Review Software. Veritas Health Innovation; 2019.
17. National Institutes of Health. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. National Institutes of Health; 2014.
18. Melnyk B.M., Fineout-Overholt E. Evidence-Based Practice in Nursing and Healthcare: A Guide to Best Practice. 3rd ed. Wolters Kluwer Health; 2015.
19. Acquati C., Zebrack B.J., Faul A.C. et al. Sexual functioning among young adult cancer patients: a 2-year longitudinal study. *Cancer* 2018;124:398–405.
20. Crawshaw M. Male coping with cancer-fertility issues: putting the 'social' into biopsychosocial approaches. *Reprod Biomed Online* 2013;27:261–70.
21. Carter J., Raviv L., Applegarth L. et al. A cross-sectional study of the psychosexual impact of cancer-related infertility in women: third-party reproductive assistance. *J Cancer Surviv* 2010;4:236–46.
22. Lewis P.E., Sheng M., Rhodes M.M. et al. Psychosocial concerns of young African

- American breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:168–184.
23. Barrera M., Teall T., Barr R. et al. Sexual function in adolescent and young adult survivors of lower extremity bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1370–6.
 24. Bellizzi K.M., Smith A., Schmidt S. et al. Positive and negative psychosocial impact of being diagnosed with cancer as an adolescent or young adult. *Cancer* 2012;118:5155–62.
 25. Bober S.L., Zhou E.S., Chen B. et al. Sexual function in childhood cancer survivors: a report from Project REACH. *J Sex Med* 2013;10:2084–93.
 26. Eeltink C.M., Incrocci L., Witte B.I. et al. Fertility and sexual function in female Hodgkin lymphoma survivors of reproductive age. *J Clin Nurs* 2013;22:3513–21.
 27. Ford J.S., Kawashima T., Whitton J. et al. Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3126–36.
 28. Frederick N.N., Recklitis C.J., Blackmon J.E., Bober S. Sexual dysfunction in young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1622–28.
 29. Geue K., Schmidt R., Sender A. et al. Sexuality and romantic relationships in young adult cancer survivors: satisfaction and supportive care needs. *Psychooncology* 2015;24:1368–76.
 30. Graugaard C., Sperling C.D., Holge-Hazelton B. et al. Sexual and romantic challenges among young Danes diagnosed with cancer: results from a cross-sectional nationwide questionnaire study. *Psychooncology* 2018;27:1608–14.
 31. Haavisto A., Henriksson M., Heikkinen R. et al. Sexual function in male long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2016;122:2268–76.
 32. Jervaeus A., Nilsson J., Eriksson L.E. et al. Exploring childhood cancer survivors' views about sex and sexual experiences — findings from online focus group discussions. *Eur J Oncol Nurs* 2016;20:165–72.
 33. Lehmann V., Hagedoorn M., Gerhardt C.A. et al. Body issues, sexual satisfaction, and relationship status satisfaction in long-term childhood cancer survivors and healthy controls. *Psychooncology* 2016;25:210–6.
 34. Lehmann V., Keim M.C., Ferrante A.C. et al. Psychosexual development and satisfaction with timing of developmental milestones among adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2018;27:1944–9.
 35. Lof C.M., Winiarski J., Giesecke A. et al. Health-related quality of life in adult survivors after paediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:461–8.
 36. Martelli H., Borrego P., Guerin F. et al. Quality of life and functional outcome of male patients with bladder-prostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery and brachytherapy during childhood. *Brachytherapy* 2016;15:306–11.
 37. Moules N.J., Estefan A., Laing C.M. et al. “A tribe apart”: sexuality and cancer in adolescence. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017;34:295–308.
 38. Nahata L., Morgan T.L., Lipak K.G. et al. Romantic relationships and physical intimacy among survivors of childhood cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020;9:359–66.
 39. Olsson M., Steineck G., Enskar K. et al. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors — a population-based study. *J Cancer Surviv* 2018;12:450–9.
 40. Ritenour C.W.M., Seidel K.D., Leisenring W. et al. Erectile dysfunction in male survivors of childhood cancer — a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Sex Med* 2016;13:945–54.
 41. Robertson E.G., Sansom-Daly U.M., Wakefield C.E. et al. Sexual and romantic relationships: experiences of adolescent and young adult cancer survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016;5:286–91.
 42. Rosenberg A.R., Bona K., Ketterl T. et al. Intimacy, substance use, and communication needs during cancer therapy: a report from the “Resilience in Adolescents and Young Adults” study. *J Adolesc Health* 2017;60:93–9.
 43. Stinson J.N., Jibb L.A., Greenberg M. et al. A qualitative study of the impact of cancer on romantic relationships, sexual relationships, and fertility: perspectives of Canadian adolescents and parents during and after treatment. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015;4:84–90.
 44. Sundberg K.K., Lampic C., Arvidson J. et al. Sexual function and experience among long-term survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:397–403.
 45. Teall T., Barrera M., Barr R. et al. Psychological resilience in adolescent and young adult survivors of lower extremity bone tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1223–30.
 46. Thompson A.L., Long K.A., Marsland A.L. Impact of childhood cancer on emerging adult survivors' romantic relationships: a qualitative account. *J Sex Med* 2013;10(suppl 1):65–73.
 47. Thompson A.L., Marsland A.L., Marshal M.P., Tersak J.M. Romantic relationships of emerging adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2009;18:767–74.
 48. van Dijk E.M., van Dulmen-den Broeder E., Kaspers G.J. et al. Psychosexual functioning of childhood cancer survivors. *Psychooncology* 2008;17:506–11.
 49. Wettergren L., Kent E.E., Mitchell S.A. et al. Cancer negatively impacts on sexual function in adolescents and young adults: the AYA HOPE study. *Psychooncology* 2017;26:1632–9.
 50. Zebrack B.J., Foley S., Wittmann D. et al. Sexual functioning in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 2010;19:814–22.
 51. Arnett J.J. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol* 2000;55:469–80.
 52. Reese J.B., Sorice K., Beach M.C. et al. Patient-provider communication about sexual concerns in cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2017;11:175–88.
 53. Jonker-Pool G., Van de Wiel H.B.M., Hoekstra H.J. et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer — review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975–2000. *Arch Sex Behav* 2001;30:55–74.
 54. Sopf J., Gupta A., Appiah L.C. et al. Sexual dysfunction in adolescent and young adult survivors of childhood cancer: presentation, risk factors, and evaluation of an underdiagnosed late effect: a narrative review. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2020;9:549–60.
 55. Weiss A.R., Nichols C.R., Freyer D.R. Enhancing adolescent and young adult oncology research within the National Clinical Trials Network: rationale, progress, and emerging strategies. *Semin Oncol* 2015;42:740–7.
 56. McCaskill-Stevens W., Lyss A.P., Good M. et al. The NCI Community Oncology Research Program: what every clinician needs to know. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;33: e84–e9.
 57. Frederick N.N., Campbell K., Kenney L.B. et al. Barriers and facilitators to sexual and reproductive health communication between pediatric oncology clinicians and adolescent and young adult patients: the clinician perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27087.
 58. Albers L.F., Palacios L.A.G., Pelger R.C.M., Elzevier H.W. Can the provision of sexual healthcare for oncology patients be improved? A literature review of educational interventions for healthcare professionals. *J Cancer Surviv* 2020;14:858–66.
 59. Quinn G.P., Bowman Curci M., Reich R.R. et al. Impact of a web-based reproductive health training program: ENRICH (Educating Nurses about Reproductive Issues in Cancer Healthcare). *Psychooncology* 2019;28:1096–101.
 60. Perz J., Ussher J.M., Australian Cancer and Sexuality Study Team. A randomized trial of a minimal intervention for sexual concerns after cancer: a comparison of self-help and professionally delivered modalities. *BMC Cancer* 2015;15:629.

61. Bober S.L., Reese J.B., Barbera L. et al. How to ask and what to do: a guide for clinical inquiry and intervention regarding female sexual health after cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10:44–54.
62. Duimering A., Walker L.M., Turner J. et al. Quality improvement in sexual health care for oncology patients: a Canadian multidisciplinary clinic experience. *Support Care Cancer* 2020;28:2195–203.

Виртуальный Совет по опухолям

Междисциплинарный подход к лечению рака

Под редакцией Кита А. Дельмана, MD

Местно-распространенная аденокарцинома прямой кишки: последовательность лечения, интенсификация и сохранение ректальных органов

Алек Биггесс, BS¹; Иман Иманирад, MD²; Ибрагим Халил Сахин, MD²; Хао Сие, MD, PhD²; Джессика Фрейкс, MD³; Сара Хофф, MD³; Даниэль Ласковитц, PAC, MS⁴; Сет Фелдер, MD⁴ 

Клинический случай

Л.Б. — мужчина-латиноамериканец 68 лет, у которого были определена гематохезия, а также уменьшение диаметра кала, непреднамеренная потеря веса в последние 4 мес. При колоноскопии в мае 2019 г. у него на расстоянии 8 см от края задне-проходного отверстия выявлено грибовидное ректальное образование длиной 6 см, не закрывающее просвет кишки. Биопсия подтвердила наличие умеренно дифференцированной инвазивной аденокарциномы. На кросс-секционной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) брюшной полости не обнаружено явных метастазов, но выявлены доброкачественные кисты в печени. При повторной МРТ обнаружена опухоль T3cN1, по классификации Американского объединенного противоракового комитета (American Joint Committee on Cancer, AJCC; 8-е издание) с экстрамуральной сосудистой инвазией без вовлечения мезоректальной фасции. На момент постановки диагноза уровень карциноэмбрионального антигена (carcinoembryonic antigen, CEA) составлял 38 нг/мл.

В июле 2019 г. пациенту была назначена неоадьювантная терапия (НТ) модифицированной фолиевой кислотой, фторурацилом и оксалиплатином (modified folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin, mFOLFOX6); было проведено 8 курсов без снижения дозы. После 2 курсов неоадьювантной индукционной химиотерапии (ИНХТ) ректальное кровотечение значительно уменьшилось и диаметр кала нормализовался. Через 2 нед после завершения ИНХТ, в ноябре 2019 г., на МРТ с целью повторного стадирования определен почти полный радиологический ответ опухоли с разрешением патологических лимфоузлов

и экстрамуральной сосудистой инвазии. Уровень CEA снизился до 7,6 нг/мл, однако оставался повышенным. Эндоскопическое исследование показало эритематозный рубец с небольшой неровностью и узловатостью слизистой оболочки, что соответствовало частичному терапевтическому эффекту (рис. 1).

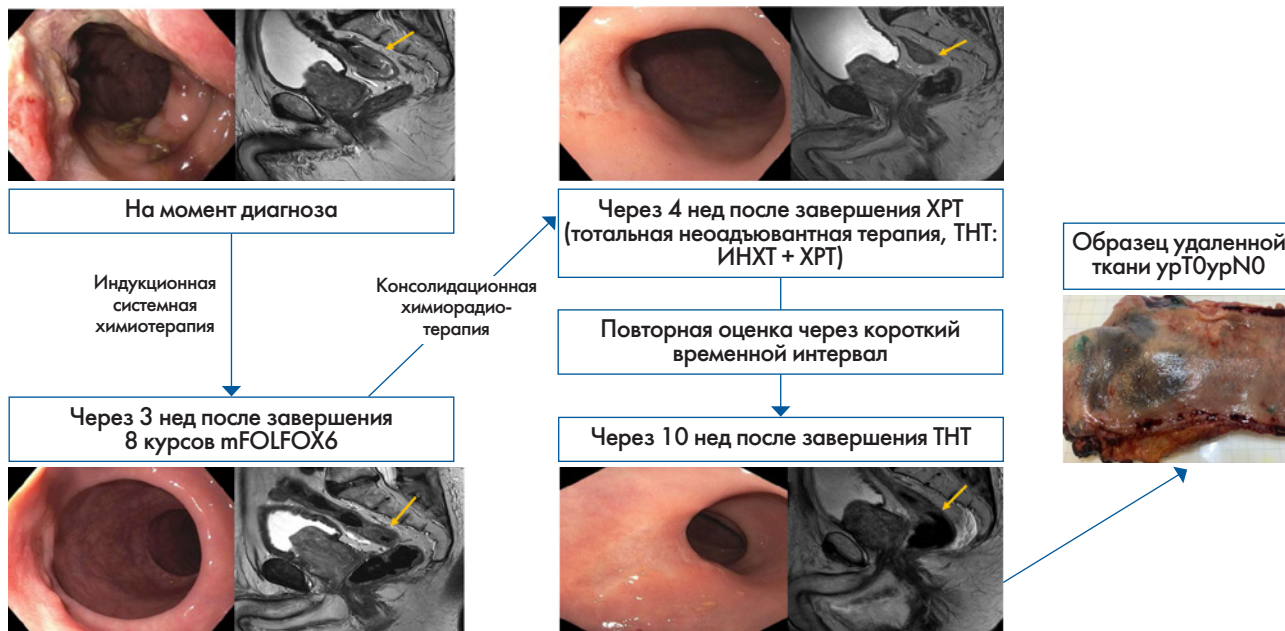
Пациенту был назначен пролонгированный курс химиорadioтерапии (ХРТ) с капецитабином, который он завершил в декабре 2019 г. На КТ, проведенной в целях повторного стадирования, не выявлено отдаленных метастазов. Уровень CEA нормализовался (4,7 нг/мл), однако данные ректальной МРТ были интерпретированы как остаточная болезнь с жизнеспособными опухолевыми клетками T1/T2N0, с устойчивым промежуточным T2 сигналом, а также с сигналом высокой интенсивности на диффузно-взвешенном изображении. Эндоскопически обнаружены рубец с телеангиэктазией и уменьшение эритемы слизистой, однако небольшие бледные узелки на слизистой сохранились. С учетом хорошего ответа на НТ был запланирован повторный контроль через короткий промежуток времени после завершения НТ, чтобы определить, возможно ли в дальнейшем достижение полного клинического ответа, и рассмотреть возможность применения тактики наблюдения и ожидания (watch-and-wait, WW). Ректальная МРТ через 10 нед после завершения НТ вновь выявила промежуточный T2 сигнал, радиологически соответствующий персистирующей опухоли с жизнеспособными клетками. Однако при эндоскопическом исследовании определялся рубец белого цвета без телеангиэктазии, что соответствовало полному клиническому ответу.

¹Университет Южной Флориды, Медицинский колледж Морсани, Тампа, Флорида;

²Отдел гастроинтестинальной онкологии, отделение химиотерапии, Онкологический центр им. Ли Моффитта, Тампа, Флорида;

³Отдел гастроинтестинальной онкологии, отделение лучевой терапии, Онкологический центр им. Ли Моффитта, Тампа, Флорида;

⁴Отдел гастроинтестинальной онкологии, отделение онкохирургии, Онкологический центр им. Ли Моффитта, Тампа, Флорида.



Эндоскопическая и магнитно-резонансная (МРТ) оценка опухоли на протяжении курса тотальной неoadъювантной терапии (ТНТ) (индукционная химиотерапия, затем химиорадиотерапия, ХРТ) и гистологический образец удаленной ткани. Полукруглая первичная опухоль при эндоскопическом исследовании и сагиттальном МРТ-исследовании (сагиттальный план); показано выраженное увеличение предстательной железы и ее вдавление в мочевого пузыря. Пациенту была выполнена интервальная оценка опухоли примерно через 3 нед после получения 8 циклов фоллиновой кислоты, фторурацила и оксалиплатина (FOLFOX) в качестве индукционной химиотерапии (ИНХТ). Такая интервальная оценка полезна для документирования ответа опухоли и сравнения ее с состоянием после завершения всего курса неoadъювантной терапии. Примечательно, что прогрессирование первичной опухоли на фоне системной неoadъювантной химиотерапии составляет менее 5 %. Эндоскопическое исследование в этот период показало небольшие неровности, узловатость и эритему слизистой оболочки; на МРТ был отмечен промежуточный T2-взвешенный сигнал (T2W), соответствующий персистирующей жизнеспособной опухоли. После завершения ХРТ была выполнена повторная оценка ответа опухоли. Это было сделано примерно через 4 нед после завершения ХРТ, или (примерно) через 13 нед после завершения ИНХТ. При эндоскопическом исследовании был выявлен рубец с небольшой неровностью слизистой оболочки без эритемы; МРТ продолжала демонстрировать промежуточный T2-взвешенный сигнал, на этот раз с высокоинтенсивным сигналом на диффузно-взвешенном изображении (DWI), что указывало на наличие жизнеспособной опухоли. С учетом благоприятной картины эндоскопического исследования следующая оценка была произведена 6 нед спустя (т.е. через 10 нед после завершения ХРТ и 19 нед после завершения ИНХТ) для установления полного клинического ответа. Эндоскопическое исследование показало плоский рубец с отсутствием изменений на слизистой оболочке, что соответствовало достижению полного клинического ответа. Тем не менее ректальная МРТ показала устойчивый T2W-сигнал, хотя DWI-сигнал отсутствовал. На образце удаленной ткани виден 22-мм плоский рубец (голубое окрашивание представляет собой эндоскопическое тату).

Сокращения: mFOLFOX – модифицированная фоллиновая кислота, фторурацил и оксалиплатин; ypT0ypN0 – полный патоморфологический ответ.

Из-за расхождения результатов МРТ и эндоскопии, была предпринята радикальная резекция прямой кишки. Пациент и его семья понимали, что существует достаточно высокая вероятность того, что в удаленном сегменте кишки не будет обнаружено остаточной опухоли, однако они согласились на операцию. В апреле 2020 г. была выполнена роботизированная низкая передняя резекция с петлевой илеостомией. Окончательное гистопатологическое исследование не выявило признаков остаточной аденокарциномы и подтвердило полный патоморфологический ответ: отсутствие опухоли и негативный статус лимфоузлов (ypT0ypN0). Выздоровление

прошло без осложнений, и в июне 2020 г. было выполнено закрытие илеостомы. Сейчас пациент находится под наблюдением, уровень СЕА в норме, радиологические признаки болезни отсутствуют. Частые позывы и кишечные спазмы, которые он испытывает, обычно наблюдаются после низкой передней резекции прямой кишки.

История вопроса

Мультимодальная терапия метастатической оперебельной местно-распространенной аденокарциномы прямой кишки (МРАПК) стала рутинной клинической практикой

с конца 1990 гг. и позволила существенно улучшить показатели выживаемости и снизить число локальных рецидивов. Позже внимание привлекла парадигма «одно лечение для всех», связанная с признанием того факта, что понижение стадии с помощью НТ коррелирует с долговременными клиническими результатами. Риск локального рецидива сейчас остается незначительным по сравнению с более высокими и стабильными показателями развития отдаленных метастазов, так что попытки персонализировать лечение играют все более важную роль в выборе оптимальной стратегии лечения. В последнее десятилетие методы лечения быстро эволюционируют, появляются многочисленные его варианты для клинических стадий II (T3–T4, N0) и III (Tany, N1–N2) ректальной аденокарциномы (табл. 1).^{1–7}

Современные проспективные клинические исследования изучают основные закономерности развития рецидивов, появления отдаленных метастазов и смертности в отдаленном периоде (long-term mortality), а также пытаются найти баланс между лечением и качеством жизни пациентов. В этой связи сохранение прямой кишки (подход WW) становится перспективным и все более важной частью лечения и областью активного изучения. В описанном клиническом случае пациент выразил желание сохранить прямую кишку и надеялся получить максимальную пользу от НТ, чтобы достичь полного клинического ответа и избежать или по крайней мере отсрочить резекцию прямой кишки.

Историческая парадигма лечения

При оптимальной тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) и неoadъювантной ХРТ на основе фторопиримидина у пациентов с МРАПК достигается отличный локальный контроль. Тем не менее частота дистального метастазирования после резекции с куративной целью в последние 2 десятилетия остается высокой и стабильной. По результатам ключевого немецкого исследования рака прямой кишки (2004 г.) в качестве стандарта терапии МРАПК в Северной Америке был принят трехмодальный подход: ХРТ, затем ТМЭ и адъювантная химиотерапия (АХТ).¹

В этом исследовании послеоперационная ХРТ была изменена на предоперационную, что привело к улучшению результатов. Неoadъювантная ХРТ значительно снизила токсичность лечения (токсические эффекты: острые – 27 % vs 40 %; поздние – 14 % vs 24 %), а также показатели рецидивов за 10-летний период (7 % vs 10 %), одновременно увеличив число сфинктеросохраняющих операций. Несмотря на хороший локальный контроль при неoadъювантной ХРТ, за 10-летний период доля отдаленных метастазов составила 30 % в обеих группах наряду с аналогичными показателями 10-летней общей выживаемости (ОВ).⁸

Взгляд онколога

Химиотерапия и последовательность ее применения (неoadъювантная vs адъювантная)

В клинических руководствах, используемых в США, АХТ остается компонентом трехмодального подхода лечения МРАПК с целью устранения микрометастазов.⁹ Однако данные в пользу существующих рекомендаций применения АХТ для всех пациентов с клиническими стадиями II и III рака прямой кишки после неoadъювантной ХРТ и ТМЭ ограничены, и ее использование в клинической практике остается спорным вопросом. Адаптивное применение АХТ на основе данных патоморфологического исследования и ответа опухоли на неoadъювантную ХРТ на данный момент не является стандартом лечения, хотя может быть рассмотрено в качестве предпочтительного варианта, позволяющего использовать ХТ только для тех пациентов, которым она может принести максимальную пользу. Фактически применение АХТ у пациентов с МРАПК основано главным образом на результатах 3 крупных клинических исследований, оценивавших применение 5-фторурацила (5-ФУ) и оксалиплатина при раке толстой кишки с вовлечением лимфоузлов: MOSAIC (ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT00275210), NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) C-07 (идентификационный номер NCT00004931) и QUASAR (номер Международного регистра клинических исследований ISRCTN82375386).^{10–12}

Таблица 1. Вариации в последовательности терапии при местно-распространенной аденокарциноме прямой кишки

Клиническое исследование	Последовательность терапии
Исторический стандарт, пролонгированный курс ХРТ (R. Sauer et al, 2004 ¹)	ХРТ → ТМЭ → АХТ
Исторический стандарт КЛТ (E. Kapiteijn et al, 2001 ²)	КЛТ → ТМЭ → АХТ
ТНТ с пролонгированной ХРТ (J. Garcia-Aguilar et al, 2020 ³):	
1. ИНХТ	ИНХТ → ХРТ → ТМЭ
2. КХТ	ХРТ → КХТ → ТМЭ
ТНТ с КЛТ (G. Hospers et al, 2020 ⁴)	КЛТ → КХТ → ТМЭ
Неoadъювантная ХТ с селективной неoadъювантной ХРТ (Alliance for Clinical Trials in Oncology, 2020 ⁵)	ХТ → +/- ХРТ → ТМЭ → АХТ
ТНТ + WW (J. Garcia-Aguilar et al, 2020 ³ ; G. Hospers et al, 2020 ⁴ ; T. Conroy et al, 2020 ⁶ ; C. Rodel et al, 2020 ⁷)	ИНХТ → ХРТ → WW ХРТ → КХТ → WW КЛТ → КХТ → WW

Сокращения: +/- – с/без; АХТ – адъювантная химиотерапия; ИНХТ – индукционная химиотерапия; КХТ – консолидационная химиотерапия; КЛТ – краткосрочная лучевая терапия; ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; ТНТ – тотальная неoadъювантная терапия; ХРТ – химио-радиотерапия; ХТ – химиотерапия; WW (watch-and-wait) – наблюдение и ожидание.

Несколько рандомизированных исследований специально оценивали роль АХТ у больных раком прямой кишки, однако большинство этих исследований имели существенные ограничения, включая различные режимы радио- и химиотерапии и различную приверженность выбранному лечению.^{13–17} Если не принимать во внимание ограничения, суммарные результаты этих исследований не продемонстрировали преимуществ в выживаемости или увеличения безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов, получавших неoadъювантную (Х)РТ, а затем АХТ, по сравнению с наблюдением. Упоминания заслуживают два исключения: исследование 2-й фазы ADORE (Adjuvant Oxaliplatin in Rectal Cancer, идентификационный номер NCT00807911) и немецкое исследование CAO/ARO/AIO-04 (идентификационный номер NCT00349076), которые показали увеличение выживаемости при использовании АХТ с оксалиплатином.^{18, 19} В исследовании ADORE пациенты с опухолями высокого риска, по данным патоморфологического исследования, получавшие неoadъювантную ХРТ (стадии урТ3-урТ4 или урN-позитивные), были рандомизированы в группы для получения либо 5-ФУ и лейковорина, либо фолиновой кислоты, фтороурацила и оксалиплатина (FOLFOX) в течение 4 мес. Шестилетняя БРВ была выше в группе FOLFOX (68 % vs 57 %; отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,92), однако это преимущество было очевидным только у пациентов с патоморфологической стадией III, но не стадией II.²⁰ Несмотря на то что БРВ в группе FOLFOX статистически была выше, 6-летняя ОВ практически не различалась (78 % vs 76 %; $p = 0,2$); это подтверждает, что АХТ с применением оксалиплатина может принести пользу только определенным группам пациентов. В исследовании CAO/ARO/AIO-04 также была продемонстрирована лучшая 3-летняя БРВ (75,9 % vs 71,2 %) у пациентов, получавших оксалиплатин в качестве радиосенсибилизатора с неoadъювантной ХРТ на основе фторопиримидина, а также в составе комбинированной адъювантной терапии 5-ФУ.

Вопрос о том, следует ли назначать АХТ всем пациентам или, наоборот, никому, или отдельным категориям больных после ХРТ и ТМЭ, является предметом дискуссий.¹⁷ Кроме того, неясными остаются оптимальная длительность и время назначения химиотерапии. Традиционно 2-мес курс ХТ 5-ФУ, назначаемый одновременно с лучевой терапией (ЛТ), и последующий 4-мес курс адъювантной терапии FOLFOX составляют 6-мес курс ХТ и полный курс лечения. Такая длительность терапии основана на результатах исследования MOSAIC, после которого 6-мес курс FOLFOX стал стандартом лечения рака толстой кишки с положительными лимфоузлами. Следует отметить, что у 12,5 % участников исследования MOSAIC, получавших FOLFOX, наблюдалась длительная периферическая сенсорная нейропатия 3-й степени после 6-мес курса ХТ на основе оксалиплатина. Недавно более короткий курс адъювантной терапии при раке толстой кишки изучался в рамках Международной группы по оценке длительности АХТ (Duration Evaluation of Adjuvant

Chemotherapy, IDEA); основной целью было снижение побочных эффектов без ухудшения результатов лечения.²¹

С учетом положительных результатов, продемонстрировавших не меньший эффект 3-мес курса капецитабина с оксалиплатином у больных раком толстой кишки Т3N1, можно предположить, что в ближайшие годы этот режим ХТ будет применяться и при раке прямой кишки. Хотя вышеприведенные данные частично ограничены из-за дизайна исследования и экстраполяции результатов лечения рака толстой кишки, АХТ на основе фторопиримидина в сочетании с оксалиплатином остается стандартом терапии для большинства пациентов в США.

Важным, но часто недооцениваемым аспектом лечения во многих исследованиях рака прямой кишки являются плохие показатели толерантности и приверженности АХТ. Возможно, отсутствие явных преимуществ в выживаемости отчасти обусловлено недостаточным соблюдением назначенного режима системной химиотерапии. В исследовании Европейской организации по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (идентификационный номер NCT000002523) 57 % пациентов не получили или не завершили весь назначенный курс АХТ.²² Другие данные также подтверждают недостаточную приверженность лечению, включая материалы Программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER), в которых отмечается, что только 61 % пациентов получал какую-либо послеоперационную химиотерапию.²³ В случае с пациентом Л. Б. (клинический случай в начале статьи) была учтена проблема комплаентности, что способствовало назначению неoadъювантной ХТ.

Эволюция парадигм лечения при использовании тотальной неoadъювантной терапии (индукционная vs консолидационная химиотерапия)

Индукционная химиотерапия (ИНХТ) имеет несколько теоретических преимуществ и сейчас является общепринятой стратегией, обозначенной Национальной всеобщей онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).²⁴ Раннее назначение цитотоксической химиотерапии может способствовать уничтожению скрытых микрометастазов с интактной опухолевой васкулярированностью у пациентов в хорошем функциональном состоянии, т. е. до физиологического стресса, вызываемого хирургической процедурой. Кроме того, пациенты лучше соблюдают назначенный режим лечения, и, как было показано, режим последующей ХРТ также не нарушается.^{25, 26} Ответ на химиотерапию помогает определить группы пациентов с благоприятным или неблагоприятным прогнозом и предсказать ответ на ЛТ. В то же время ИНХТ означает более позднее назначение ЛТ и отсрочку хирургической резекции, что может способствовать появлению радиорезистентных клонов опухолевых клеток.²⁷ Помимо этих теоретических соображений влияние ИНХТ на снижение

размера и стадии опухоли, по-видимому, дополняет ХРТ, существенно повышая показатели полного патоморфологического ответа и потенциально увеличивая долю пациентов, у которых возможно органосохраняющее лечение (WW).

Консолидационная химиотерапия (КХТ), назначаемая после (Х)РТ, но до хирургической резекции, может привести к появлению частично поврежденных, но выживших и способных к размножению опухолевых клеток с повышенной чувствительностью к цитотоксической химиотерапии, таким образом предотвращая репопуляцию опухоли и улучшая результаты лечения. КХТ обеспечивает активное лечение в период после получения ХРТ. Влияние пролонгированных временных интервалов на снижение стадии опухоли после завершения ХРТ общепризнано и имеет большое значение, если приоритетом остается сохранение ректальных органов.^{28–32} Как и ИНХТ, КХТ повышает показатели клинического и патоморфологического полного ответа, хотя непосредственная корреляция с увеличением БРВ и ОВ пока не установлена.^{33, 34} В соответствии с рекомендациями NCCN мы решили использовать ИНХТ для пациента Л. Б. с намерением максимизировать как ответ на терапию, так и комплаентность.

Несколько рандомизированных клинических исследований предоставили информацию об использовании тотальной НТ (ТНТ);^{35–38} результаты некоторых из них были опубликованы в сокращенном виде.^{3, 4, 6, 39} В целом данные отражают лучшую комплаентность при ТНТ по сравнению с АХТ, снижение стадии опухоли, более высокие показатели патоморфологического полного ответа и увеличение доли пациентов с сохранением ректальных органов. Два исследования RAPIDO (Rectal Cancer and Preoperative Induction Therapy Followed by Dedicated Operation; идентификационный номер NCT01558921) и PRODIGE 23 (UNICANCER Gastrointestinal study 23; идентификационный номер NCT01804790) продемонстрировали увеличение БРВ и выживаемости без метастазирования (RAPIDO: 3-летний показатель отдаленных метастазов 20 % vs 27 %; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,54–0,90; PRODIGE: 21 % vs 27 %; ОР 0,64; 95 % ДИ 0,44–0,93) в группе ТНТ по сравнению с группой, где проводилась только ХРТ, что потенциально сдвигает планку ранее стабильных показателей метастазирования. Тем не менее 3-летняя выживаемость без метастазов не привела к различиям в ОВ между группами (RAPIDO – 89 % vs 89 %; PRODIGE – 91 % vs 88 %; $p = 0,08$).⁴ Промежуточный анализ результатов исследования OPRA (Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma; идентификационный номер NCT02008656), непосредственно сравнивавшего ИНХТ и КХТ и включавшего группу пациентов с клиническим полным ответом, которым было проведено органосохраняющее лечение, показал более высокий уровень сохранения ректальных органов в группе КХТ (58 % vs 43 %; $p = 0,01$).³ Тем не менее 3-летняя БРВ и выживаемость без метастазов не различались в группах ИНХТ и КХТ (3-летняя БРВ в группе ИНХТ 78 % vs 77 %; 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов в группе

ИНХТ 81 % vs 83 %) (табл. 2).^{1–4, 6, 8, 40} Рандомизированное исследование CAO/ARO/AIO-12 (идентификационный номер NCT02363374), сравнивавшее ИНХТ и КХТ, результаты которого были опубликованы в 2019 г., сообщило о более высоких показателях патоморфологического полного ответа в группе КХТ (25 % vs 17 %).⁴¹ Приведет ли добавление системной химиотерапии в неoadьювантном режиме к улучшению показателей ОВ, пока не ясно; ответ на этот вопрос требует более длительного периода наблюдения. Тем не менее очевидно, что показатель полного патоморфологического ответа стабильно увеличивается и, вероятно, позволит провести органосохраняющее лечение значительной части больных с МРАПК. Сейчас несколько клинических исследований ТНТ (с учетом максимального сохранения ректальных органов с опцией локальной резекции в зависимости от ответа опухоли) активно набирают участников.^{7, 42, 43}

Использование только неoadьювантной химиотерапии (без облучения органов таза)

Хотя облучение органов таза снижает частоту локальных рецидивов после ТМЭ, оно ассоциируется с острой ранней и поздней токсичностью, включая дисфункцию кишечника и мочеполового тракта, утрату фертильности у молодых пациентов и истощение костномозгового резерва со снижением способности переносить последующую миелосупрессивную терапию в случае развития дистальных метастазов. Помимо этого неoadьювантная ЛТ может привести к чрезмерному лечению части пациентов, у которых хороший эффект может быть достигнут с помощью качественно выполненной ТМЭ, что подчеркивает важность хирургической техники. Хотя у нашего пациента радиальный край резекции (по мезоректальной фасции) на МРТ был отрицательным, наличие экстрамуральной васкулярной инвазии и инвазии за пределы собственно мышечного слоя в мезоректальный жировой слой на 10 мм (Т3с) являлось фактором риска развития локальных и отдаленных метастазов, поэтому ЛТ была признана необходимой.

В одноцентровом исследовании (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга) 32 пациента, включая 22 больных с вовлечением лимфоузлов, получали НТ FOLFOX (и 4 цикла бевацизумаба). Тридцати больным после завершения курса НТ была выполнена ТМЭ R0 (с отрицательными краями). У 8 из этих 30 пациентов был отмечен полный гистологический ответ (25 %), у 3 развились рецидивы; все рецидивы представляли собой метастазы в легкие, локальных рецидивов отмечено не было.⁴⁴ На основании полученных результатов исследования появилась возможность применения ЛТ селективно, в зависимости от ответа на 6 циклов терапии FOLFOX (без бевацизумаба). Исследование PROSPECT N1048 (идентификационный номер NCT01515787) должно установить, можно ли безопасно использовать *только* НТ FOLFOX, сохраняя при этом возможность выполнения резекции с отрицательными краями и не ухудшая локальный контроль или БРВ у пациентов, которые изначально считаются кандидатами

Таблица 2. Отдельные рандомизированные клинические исследования и их результаты

Клиническое исследование	Показатели исхода, %			
	10-л* ОМ	10-л* ЛР	10-л* ОВ	пПО
Голландские исследования (E. Kapiteijn et al, 2001 ² ; W. van Gijn, 2011 ⁴⁰)				
КЛТ и ТМЭ	25,0	5,0	48,0	–
Только ТМЭ	28,0	11,0	49,0	–
<i>p</i>	0,21	<0,0001	0,86	
Немецкие исследования (R. Sauer et al, 2004 ¹ ; 2012 ⁸)	10-л* ОМ	5-л* ЛР	10-л* ОВ	пПО
Предоперационная ХРТ → ТМЭ → АХТ	29,8	7,1	59,6	8,0
ТМЭ → послеоперационная ХРТ → АХТ	29,6	10,1	59,9	–
<i>p</i>	0,09	0,048	0,85	
RAPIDO (G. Hospers et al, 2020 ⁴)	3-л* ОМ	3-л* ЛР	3-л* ОВ	пПО
КЛТ + ХТ (CAPOX × 6 или FOLFOX × 9) → ТМЭ (экспериментально)	20,0	8,7	89,1	28,4
ХРТ → ТМЭ → АХТ	26,8	6,0	88,8	14,3
ОР [95 % ДИ]	0,69 [0,54–0,90]	1,45 [0,93–2,26]	0,92 [0,67–1,25]	
<i>p</i>	0,005	0,09	0,59	<0,001
PRODIGE 23 (T. Conroy, 2020 ⁶)	3-л* ОМ	3-л* БРВ	3-л* ОВ	пПО
ИНХТ (FOLFIRINOX × 6 циклов) → ХРТ → ТМЭ → АХТ	21,2	75,7	90,8	27,8
ХРТ → ТМЭ → АХТ	28,3	68,5	87,7	12,1
ОР [95 % ДИ]	0,64	0,68 [0,48–0,97]		
<i>p</i>	0,017	0,03	0,08	<0,001
OPRA (J. Garcia-Aguilar, 2020 ³)	3-л* ОМ	3-л* БРВ	3-л* органосохранение	пПО**
ИНХТ (FOLFOX × 8 циклов) → ХРТ → ТМЭ или WW	18,0	77,0	43,0	10,0
ХРТ → КХТ (FOLFOX × 8 циклов) → ТМЭ или WW	16,0	78,0	59,0	8,0
<i>p</i>	0,83	0,63	0,007	

*XX-л – XX-летний (-ая, -ее, -ие).

**Трехлетнее сохранение ректальных органов (полный клинический ответ) и показатели пПО могут лучше отражать истинную долю пациентов с полным ответом на терапию.

Сокращения: АХТ – адъювантная химиотерапия; БРВ – безрецидивная выживаемость; ДИ – доверительный интервал; ИНХТ – индукционная химиотерапия; КЛТ – краткосрочная лучевая терапия; КХТ – консолидационная химиотерапия; ЛР – локальные рецидивы; ОВ – общая выживаемость; ОМ – отдаленные метастазы; ОР – отношение рисков; пПО – патоморфологический полный ответ; ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; ТНТ – тотальная неоадъювантная терапия; ХРТ – химиорадиотерапия; ХТ – химиотерапия. CAPOX – капецитабин и оксалиплатин; FOLFIRINOX – лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан и оксалиплатин; FOLFOX – фолиновая кислота, фторурацил и оксалиплатин; WW (watch-and-wait) – наблюдение и ожидание.

на хирургическую операцию с сохранением анального сфинктера (клинические стадии T2N1, T3N0 или T3N1 и отсутствие угрозы краю мезоректальной фасции, по данным МРТ).⁵ Важно отметить, что участники этого исследования имеют опухоли прямой кишки низкого риска; пациенты со стадиями T4 и N2 исключались из исследования. Китайское исследование FOWARC (идентификационный номер NCT01211210) недавно продемонстрировало, что у пациентов, получавших от 4 до 6 курсов НТ FOLFOX без ЛТ, показатели полного гистологического ответа были ниже, а частота метастазов в лимфоузлы выше, чем у пациентов, прошедших курс ЛТ, хотя в обеих группах показатели резекции R0 были сходными. Тем не менее у пациентов, не получавших ЛТ на область таза, было значительно меньше послеоперационных осложнений, и у 36 % пациентов все же было отмечено понижение стадии.⁴⁵ Более длительный период наблюдения позволит прояснить, насколько безопасен отказ от ЛТ у пациентов со средней или верхней локализацией МРАПК. Это может создать дополнительные трудности для лечения с учетом максимизации сохранения органов, когда только НТ может быть недостаточно.

Взгляд лучевого терапевта: неоадъювантное облучение области таза

Еще до того, как ХРТ в дозе 50,4 Гр, разделенной на 25–28 фракций, была установлена в качестве стандарта терапии для МРАПК на основании результатов ключевого немецкого исследования, более ранние рандомизированные исследования показали преимущества в ОВ, БРВ и улучшение локального контроля при использовании послеоперационной ХТ и ЛТ.^{46–48} Несмотря на широкую доступность высококачественной МРТ, у некоторых пациентов стадия может быть завышена, что приводит к назначению избыточной ХРТ. На самом деле 18 % пациентов в группе послеоперационной ХРТ в вышеупомянутом немецком исследовании (стадия опухоли определялась с помощью эндоректального УЗИ или КТ) имели гистологическую стадию I и, если были бы рандомизированы в группу предоперационной ХРТ, получили бы избыточное лечение. В клиническом руководстве Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO) ректальные опухоли стратифицируются на основании МРТ характеристик (ранние, промежуточные, местно-распространенные,

распространенные), локализации внутри прямой кишки (верхние, средние, нижние), расположения по отношению к мышце, поднимающей задний проход (*levator ani*), статуса лимфоузлов, степени проникновения Т3 в мышечный слой (*muscularis propria*), статуса краев мезоректальной фасции и наличия экстрамуральной сосудистой инвазии; рекомендации по лечению даются в зависимости от относительного риска рецидива.⁴⁹ Согласно этому руководству в отношении ректальных опухолей с ранним и промежуточным риском рецидива следует использовать только хирургическую резекцию, чтобы избежать токсических эффектов облучения области таза.

Относительно оптимального режима облучения нет единого мнения. Хотя в США преимущественно используется пролонгированная ХРТ, предоперационный краткий курс ЛТ является уже устоявшейся альтернативой (5 сеансов по 5 Гр в течение недели без одновременного назначения химиотерапии).² Краткосрочная ЛТ (КЛТ), о применении которой впервые сообщалось в шведском исследовании ректального рака при выполнении неоптимальной резекции (ТМЭ тогда не являлась стандартом), улучшила исходы; позднее ее эффективность была подтверждена в рандомизированных исследованиях уже с использованием ТМЭ.⁵⁰ Важное голландское исследование ректального рака продемонстрировало 50 %-ное снижение риска локальных рецидивов по сравнению с хирургической резекцией (за 10-летний период: 5 % vs 11 %; $p = 0,0001$). ОВ незначительно различалась между 2 группами на протяжении всего исследования, однако в подгруппе пациентов с положительными лимфоузлами и отрицательными циркулярными краями резекции выживаемость была выше.^{2, 40} Анализ Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) CR07/Национальный онкологический институт Канады (National Cancer Institute of Canada, NCIC) C016 также продемонстрировал снижение локальных рецидивов при использовании неoadьювантной КЛТ у пациентов, которым выполнялась ТМЭ, однако при этом не было отмечено явного увеличения выживаемости.⁵¹

Кокрановский мета-анализ, сравнивавший КЛТ с ХРТ для опухолей II и III стадии, продемонстрировал значительное снижение локальных рецидивов (отношение шансов 0,39–0,72; $p < 0,001$) в группе ХРТ по сравнению с группой, в которой использовалась КЛТ, хотя после 5 лет наблюдения не было различий ни в БРВ, ни в ОВ.⁵² Несмотря на то, что клинические преимущества КЛТ по сравнению с ХРТ не совсем очевидны, она дешевле, более удобна для пациентов и может улучшить приверженность лечению благодаря более низким показателям токсичности 3-й и 4-й степени. Два рандомизированных исследования непосредственно сравнивали КЛТ и пролонгированную ХРТ: польское и австралийское (проведенное Транстасманийской группой лучевой терапии).^{53, 54} Хотя данные этих исследований не демонстрируют очевидных преимуществ ЛТ, они подтверждают снижение стадии опухоли и гораздо

более высокие показатели полного патоморфологического ответа в группе ХРТ. Показатели резекции R0 и сохранения сфинктера, особенно у пациентов с потенциально положительными циркулярными краями резекции, как ожидается, также будут улучшаться при снижении размера и стадии опухоли после ХРТ. Кроме того, перспектива достижения полного патоморфологического ответа дает возможность более широкого применения органосохраняющих операций у тщательно отобранных пациентов. Понимая важность временного интервала между курсом радиотерапии и снижением стадии опухоли, организаторы стокгольмского исследования рандомизировали пациентов в следующие группы: КЛТ и ТМЭ спустя 1 нед, КЛТ и ТМЭ спустя 4–8 нед и пролонгированный курс ЛТ (без ХТ) и ТМЭ через 4 нед; первичной конечной точкой считалось появление локального рецидива. После 2 лет наблюдения не было отмечено различий в частоте локальных или отдаленных рецидивов, а также в ОВ между 3 режимами; тем не менее частота послеоперационных осложнений была значительно ниже при отложенной операции. Поскольку перерыв между ЛТ и хирургической резекцией, по-видимому, является благоприятным, этот период ожидания можно использовать для назначения неoadьювантной ХТ с консолидационной целью. Исследования RAPIDO и Polish II (идентификационный номер NCT00833131), результаты которых были недавно опубликованы, использовали такую схему: пациенты были рандомизированы либо в группу КЛТ, за которой следовала КХТ, а затем ТМЭ, либо в группу стандартной неoadьювантной ХРТ с последующей ТМЭ. Хотя на основании этих исследований нельзя говорить о преимуществах КЛТ над пролонгированной ХРТ, они дают информацию о безопасности и эффективности КЛТ с отсрочкой хирургической операции.⁵⁵

Взгляд химиотерапевта и лучевого терапевта: радиосенсибилизаторы

Многочисленные радиосенсибилизирующие агенты изучались в неoadьювантных условиях в дополнение к ЛТ и с 5-ФУ в качестве первично назначаемого препарата. Сопутствующая химиотерапия потенциально усиливает эффект облучения, снижая репопуляцию опухолевых клеток. Благодаря сочетанию химиотерапевтических препаратов с ЛТ в адьювантных условиях, радиосенсибилизаторы снизили частоту локальных рецидивов в рандомизированных исследованиях, проводившихся в 1980-х – начале 1990 гг.^{47, 56, 57} После немецкого исследования, установившего преимущество неoadьювантной ХРТ, 2 рандомизированных исследования сравнивали предоперационную ХРТ с предоперационной пролонгированной ЛТ без радиосенсибилизаторов.^{22, 58, 59} Оба исследования – и EORTC 22921, и FFCD (Federetion Francophone de Cancerologie Digestive) – показали, что предоперационная ХРТ повысила эффективность лечения, но за счет увеличения токсичности (EORTC: токсичность более 3-й степени – 7 % vs 14 %; FFCD: токсичность более 3-й степени – 3 % vs 15 %).

Способ введения 5-ФУ признан ключевым компонентом в поддержании радиосенсибилизирующих свойств препарата; поскольку он должен присутствовать в организме после облучения, стандартом является непрерывная внутривенная инфузия, а не болюсное введение 5-ФУ.^{22, 57, 60} Пероральное пролекарство 5-ФУ (капецитабин) продемонстрировало эквивалентность и является приемлемой альтернативой внутривенной инфузии 5-ФУ, которую получил наш пациент.^{61, 62} Многочисленные исследования оценивали другие радиосенсибилизаторы для использования в комбинации с 5-ФУ. Среди этих препаратов особенно активно изучался оксалиплатин. В 3 рандомизированных исследованиях была показана повышенная токсичность оксалиплатина при отсутствии улучшения ответа или терапевтической пользы, поэтому он не включен в действующие режимы лечения.^{62–64} В исследовании CAO/ARO/AIO-04 сообщалось об увеличении полного патологического ответа при включении оксалиплатина в ХРТ на базе 5-ФУ, при этом не отмечалось увеличения токсичности.¹⁹

В продолжающемся исследовании 2-й фазы NRG-G1002 последовательно изучаются различные радиосенсибилизаторы в рамках ТНТ. Первая набранная группа, получавшая капецитабин и экспериментальный радиосенсибилизатор велипариб, ингибитор PARP, еще не достигла первичной конечной точки, тем не менее было отмечено 20 %-ное снижение относительного риска развития рецидивов и 4 %-ное абсолютное повышение ОВ.⁶⁵

Взгляд онкохирурга

Определение времени хирургического вмешательства

Даже с учетом последних достижений НТ, излечение является маловероятным без хирургической резекции опухоли. ТМЭ — диссекция вдоль эмбриологических слоев — позволяет удалить остаточную опухоль и/или пораженные лимфоузлы в пределах области мезоректального лимфодренажа. Неполная ТМЭ приводит к тому, что в остаточной мезоректальной ткани могут сохраниться жизнеспособные опухолевые клетки, чем потенциально можно объяснить развитие локальных рецидивов в тазовых органах.⁶⁶ Что касается времени хирургического вмешательства, ТМЭ обычно рекомендуется проводить не позднее чем через 1 нед после КЛТ или через 6–8 нед после ХРТ в основном из опасения хирургических осложнений после воздействия облучения, включая вызванный радиацией фиброз. В исследовании GRECCAR6 (идентификационный номер NCT01648894) отмечалось, что 11-нед интервал после ХРТ ассоциировался с большим числом послеоперационных осложнений, по сравнению с 7-нед.²⁸ В отличие от этого исследования, в других крупных исследованиях не было выявлено связи между временем проведения операции и развитием хирургических осложнений, так что увеличенный временной интервал до хирургического вмешательства считается приемлемым.^{67, 68}

Наши текущие представления позволяют использовать более гибкое «окно» для хирургической резекции, поскольку

сейчас мы понимаем, что удаленная часть прямой кишки позволяет создать лишь сиюминутное представление о процессе уменьшения размера и снижения стадии опухоли, который может быть незавершенным.⁶⁹ Как обсуждалось ранее, могут применяться разные варианты неoadьювантных режимов. Хотя влияние этих вариантов на клинические исходы не до конца ясно, важность временного интервала после завершения НТ является признанным фактором максимизации снижения стадии опухоли.⁶⁸ Ретроспективный анализ 2000 пациентов с МРАПК показал, что временной интервал после ХРТ более 13 нед ассоциировался с полным патоморфологическим ответом (31 %).⁷⁰ Это непосредственно влияет на возможность отбора пациентов для органосохраняющего лечения в зависимости от степени ответа опухоли по оценке с помощью МРТ, эндоскопии и физикального осмотра. Наш пациент прошел несколько последовательных оценок после завершения ТНТ. Хотя результат последней эндоскопической оценки соответствовал полному клиническому ответу, МРТ показала наличие остаточной жизнеспособной опухоли. Несмотря на то что пациент находился под тщательным наблюдением, несоответствие результатов эндоскопического исследования и МРТ вызвало тревогу у пациента и его семьи. Это подчеркивает необходимость учитывать предпочтения пациента и принимать совместное с ним решение о выборе терапии.

Неоперативное лечение / тактика наблюдения и ожидания

Полный ответ опухоли на лечение (полный клинический или патоморфологический ответ) после ТНТ встречается достаточно часто и не должен рассматриваться как исключительное событие. Категория пациентов, у которых был достигнут полный ответ, вызывает многочисленные вопросы, касающиеся дальнейшего отбора — в первую очередь тех пациентов, для которых радикальная резекция может быть излишней. У пациентов, достигших полного ответа после НТ, отсрочка хирургической операции и, следовательно, возможность избежать осложнений без ухудшения результата лечения все чаще становятся уместной клинической тактикой. Пациенты, достигшие полного патоморфологического (или устойчивого клинического) ответа, имеют более низкие показатели рецидивов и лучшую выживаемость по сравнению с теми, у кого полный патоморфологический ответ не был достигнут, что создает дополнительные сомнения, касающиеся целесообразности хирургической операции. У нашего пациента можно ожидать отличный онкологический прогноз с учетом подтвержденного полного патоморфологического ответа.

Несмотря на благоприятные онкологические исходы и очевидные преимущества в качестве жизни при сохранении ректальных органов, основным ограничением тактики наблюдения и ожидания является правильный отбор пациентов. Это ограничение было продемонстрировано в нашем случае с пациентом Л.Б. В идеале полный клинический ответ

должен совпадать с полным патоморфологическим ответом. Тем не менее попытка установить корреляцию между макро-скопическим и микроскопическим результатом является не-совершенной. Используя доступные ресурсы для клинической оценки опухоли, включая ректальную МРТ, эндоскопическое и клиническое исследования, мы можем отметить, что некото-рые пациенты с полным патоморфологическим ответом могут не демонстрировать полного клинического ответа и, наоборот, у пациентов, достигших полного клинического от-вета, фактически могут сохраняться жизнеспособные опухо-левые клетки. К счастью, накопленный опыт и понимание эндоскопических и радиографических характеристик ответа опухоли после проведения НТ увеличили нашу способность точно классифицировать опухолевый ответ и выбирать по-следующее лечение. Однако вопросы прогнозирования опу-холевого ответа, оптимизации его точности, времени оценки и интервалов между оценками остаются нерешенными. По мере прогрессирования в этой области дополнительные инструменты, такие как чувствительные биомаркеры и ради-омика, могут повысить нашу способность не только прогно-зировать, но и определять степень ответа опухоли. В конечном счете, перспектива излечения с помощью неoadьювантного подхода с сохранением прямой кишки подчеркивает важность мультидисциплинарного сотрудничества химиотерапевтов,

лучевых терапевтов, радиологов, хирургов и, что особенно важно, самих пациентов.

Выводы

Мультидисциплинарные команды играют ключевую роль в лечении пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки. Парадигма лечения была стабильной в течение многих лет, однако сейчас она активно эволюци-онирует и динамически меняется с появлением данных последних клинических исследований. Последователь-ность и цели терапии должны рассматриваться в контексте клинической картины и предпочтений каждого пациента. Исторически большинство пациентов получали эмпири-ческое лечение, и роль ответа опухоли после НТ учитыва-лась недостаточно. С тех пор мы поняли, что рефлексив-ные, предопределенные заранее подходы должны пройти переоценку, особенно у пациентов с очевидным полным ответом, чтобы можно было избежать или отсрочить резек-цию ректальных органов у отдельных групп пациентов. Тем не менее неoadьювантная ХРТ с последующей ТМЭ и АХТ остается наиболее часто применяемым методом лечения для МРАПК. Эта парадигма терапии постепенно меняется и, вероятно, в ближайшем будущем уступит место тотальной НТ или селективному облучению органов таза.

Литература

1. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
2. Kapiteijn E., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–46.
3. Garcia-Aguilar J., Patil S., Kim J.K. et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4008.
4. Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: the randomized RAPIDO trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38(15 suppl):4006.
5. Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI), Canadian Cancer Trials Group. PROSPECT: Chemotherapy Alone or Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Surgery. *ClinicalTrials.gov* identifier NCT01515787. Alliance for Clinical Trials in Oncology; 2020.
6. Conroy T., Lamfichekh N., Etienne P.L. et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38 (15 suppl):4007.
7. Rodel C. Short-Course Radiotherapy Versus Chemoradiotherapy, Followed by Consolidation Chemotherapy, and Selective Organ Preservation for MRI-Defined Intermediate and High-Risk Rectal Cancer Patients. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04246684. Claus Rodel; 2020.
8. Sauer R., Liersch T., Merkel S. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926–33.
9. Petersen S.H., Harling H., Kirkeby L.T. et al. Postoperative adjuvant chemo-therapy in rec tal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.
10. Andre T., Boni C., Navarro M. et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109–16.
11. Yothers G., O’Connell M.J., Allegra C.J. et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768.
12. Kerr R.S., Love S., Segelov E. et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1543–57.
13. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184–90.
14. Collette L., Bosset J.F., Den Dulk M. et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3–4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radio-chemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379–86.
15. Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P. et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25:1356–62.

16. Cionini L., Sainato A., De Paoli A. et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96:S113–S4.
17. Breugom A., Van Gijn W., Muller E. et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26:696–701.
18. Hong Y.S., Nam B.H., Kim K.P. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245–53.
19. Rodel C., Graeven U., Fietkau R. et al; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:979–89.
20. Hong Y.S., Kim S.Y., Lee J.S. et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): longterm results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3111–23.
21. Andre T., Vernerey D., Mineur L. et al. Three versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: disease-free survival results from a randomized, open-label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, phase III trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1469–77.
22. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results — EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620–7.
23. Haynes A.B., You Y.N., Hu C.Y. et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998–2007. *Cancer* 2014;120:1162–70.
24. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:874–901.
25. Chau I., Allen M., Cunningham D. et al. Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation is an effective strategy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2003;88:1017–24.
26. Chau I., Norman A., Cunningham D. et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:549–57.
27. Glynne-Jones R., Grainger J., Harrison M. et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to preoperative chemoradiation or radiation in rectal cancer: should we be more cautious? *Br J Cancer* 2006;94:363–71.
28. Lefevre J.H., Mineur L., Kotti S. et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34:3773–80.
29. Evans J., Bhoday J., Sizer B. et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy [abstract]? *Ann Oncol* 2015;27(suppl 6):VI149.
30. Akgun E., Caliskan C., Bozbiyik O. et al. Randomized clinical trial of short or long interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2018;105:1417–25.
31. Erlandsson J., Holm T., Petterson D. et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336–46.
32. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:957–66.
33. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835–44.
34. Cotte E., Passot G., Decullier E. et al. Pathologic response, when increased by longer interval, is a marker but not the cause of good prognosis in rectal cancer: 17-year follow-up of the Lyon R90-01 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:544–53.
35. Fernandez-Martos C., Pericay C., Aparicio J. et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer de Recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28:859–65.
36. Fernandez-Martos C., Pericay C., Losa F. et al. Effect of aflibercept plus modified FOLFOX6 induction chemotherapy before standard chemoradiotherapy and surgery in patients with high-risk rectal adenocarcinoma: the GEMCAD 1402 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1566–73.
37. Dewdney A., Cunningham D., Tabernero J. et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620–7.
38. Rouanet P., Rullier E., Lelong B. et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:653–63.
39. Jin J., Tang Y., Liu S. et al. 496P Short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): a planned interim analysis. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):mdy281.
40. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12:575–82.
41. Fokas E., Allgauer M., Polat B., et al; German Rectal Cancer Study Group. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37:3212–22.
42. Sun Yat-sen University. TNT Versus Conventional CRT to Increase the Sphincter Preservation Rate for Distal LARC (TESS). *ClinicalTrials.gov* identifier NCT03840239. Sun Yat-sen University; 2010.
43. University Hospital, Bordeaux. Optimisation of Response for Organ Preservation in Rectal Cancer: Neoadjuvant Chemotherapy and Radiochemotherapy vs. Radiochemotherapy (GRECCAR12). *ClinicalTrials.gov* identifier NCT02514278. University Hospital, Bordeaux; 2020.
44. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513–18.

45. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3223–33.
46. Douglass H. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315:1294–5.
47. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465–72.
48. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. Consensus Statement 1990;8:1–25.
49. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Turet E. et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 (suppl 4):iv263.
50. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L. et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644–50.
51. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811–20.
52. De Caluwe L., Van Nieuwenhove Y., Ceelen W.P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041.
53. Bujko K., Nowacki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215–23.
54. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30:3827–33.
55. Cisel B., Pietrzak L., Michalski W. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol* 2019;30:1298–303.
56. Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L. et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709–15.
57. O’Connell M.J., Martenson J.A., Wieand H.S. et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502–7.
58. Gerard J., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27 (18 suppl):LBA4007.
59. Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5.
60. Smalley S.R., Benedetti J.K., Williamson S.K. et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542–7.
61. Hofheinz R.D., Wenz F., Post S. et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:579–88.
62. O’Connell M.J., Colangelo L.H., Beart R.W. et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927–34.
63. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773–80.
64. Gerard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638–44.
65. George T.J. Jr, Wu C., You Y.N. NRG GI002: moving the needle toward TNT in locally advanced rectal cancer. *Bull Am Coll Surg* 2016;101:61–2.
66. Syk E., Torkzad M.R., Blomqvist L. et al. Local recurrence in rectal cancer: anatomic localization and effect on radiation target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:658–64.
67. Roxburgh C.S.D., Strombom P., Lynn P.B. et al. Influence of timing of surgery on perioperative morbidity after neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36(4 suppl):754.
68. Garcia-Aguilar J., Smith D.D., Avila K. et al.; Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multi-center, non-randomized phase II prospective trial. *Ann Surg* 2011;254:97–102.
69. Heald R.J., Santiago I., Pares O. et al. New horizons in rectal cancer management: the perfect total mesorectal excision obviates the need for anything else in the management of most rectal cancers. *Clin Colon Rectal Surg* 2017;30:324–32.
70. Macchia G., Gambacorta M.A., Masciocchi C. et al. Time to surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: a population study on 2094 patients. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017;4:8–14.

ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

Организаторы:



Уже более двух лет в рамках научно-образовательной программы Противораковое общество России (Москва, Президент – Член-корреспондент РАН, профессор Давид Заридзе) успешно проводит Центрально- и Восточно-Европейскую Школу онкологии (ЦВЕШО), учрежденную совместно с ФГБУ «НМИЦ онкологии» им. Н.Н. Блохина (Москва, Директор – академик РАН, профессор Иван Стилиди) и Центрально-Европейской кооперативной группой по онкологии (Вена, Президент – профессор Кристоф Зелински).



ДАВИД ЗАРИДЗЕ

Член-корреспондент РАН, профессор, заведующий отделом эпидемиологии ЦКОП ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Президент Противоракового общества России (Москва)



ИВАН СТИЛИДИ

Академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)



КРИСТОФ ЗЕЛИНСКИ

Профессор, президент Центрально-Европейской Кооперативной Группы по онкологии (Вена)

ЗА 2 ГОДА НАМИ БЫЛО ПРОВЕДЕНО 5 ШКОЛ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ:

1. Профилактика, диагностика и лечение рака легкого (24-25 мая 2019 г., очный формат)
2. Профилактика, диагностика и лечение рака желудка, пищевода, рака легкого и основных типов гинекологических раков (23-24 октября 2020 г., онлайн-формат)
3. Рак пищевода и желудка: эпидемиология, хирургическое лечение, таргетная и иммунотерапия (9 июня 2021 г., онлайн-формат)
4. Профилактика, скрининг, ранняя диагностика и лечение ВПЧ-ассоциированных опухолей (17 июня 2021 г., онлайн-формат)
5. Иммунотерапия рака (30 июня – 1 июля 2021 г., онлайн-формат)

КОЛИЧЕСТВО ПРОЧИТАННЫХ ЛЕКЦИЙ В РАМКАХ ЦВЕШО – 128

Звездный лекторский состав ЦВЕШО представлен **65-ю** ведущими российскими и зарубежными специалистами в области эпидемиологии, профилактики, скрининга, диагностики и лечения рака.

Над разработкой и формированием научных программ Школ активно работает специально созданный **Международный научный комитет**, в который входят авторитетные и всемирно признанные лидеры в области онкологии.

Наши Школы посетило в общей сложности **4 425 человек** из разных городов и регионов России, а также ближнего и дальнего зарубежья (Беларусь, Казахстан, Украина, Азербайджан, Армения, Узбекистан, Киргизия, Таджикистан, Грузия, Латвия, Литва, Молдова, Ирландия, Венгрия, Финляндия и др.).

Осенью 2021 г. планируется проведение еще трех Центрально- и Восточно-Европейских Школ онкологии по основным вопросам эпидемиологии, профилактики, скрининга и лечения рака легкого, основных типов гинекологических раков, рака молочной железы.

Кроме того, в рамках нашей научно-образовательной программы в июне 2019 г. в Москве в здании Правительства состоялось знаменательное событие в области профилактики рака – **1-я Российская конференция с международным участием «Злокачественные опухоли, ассоциированные с ВПЧ: первичная профилактика и скрининг»**, а в октябре 2020 г. в РАН прошел **Круглый стол на тему: «Вакцинация против ВПЧ эффективна. Упущенные возможности и последствия для России»**.

Также в рамках Научно-образовательной программы ПРОП активно проводятся **вебинары и циклы лекций** по основным вопросам эпидемиологии и профилактики рака.

Научно-образовательная программа ПРОП активно представлена на ежегодных крупных российских и международных форумах и конгрессах, таких как RUSSCO, Форумах ForLife, Белые Ночи, а также на международном мультидисциплинарном Конгрессе, посвященном проблемам ВПЧ-ассоциированных опухолей – EUROGIN.

Все научно-образовательные мероприятия проходят аккредитацию в Совете непрерывного медицинского образования (НМО).



По вопросам участия в мероприятиях обращайтесь к сотрудникам Противоракового общества России
Тел.: +7 (499) 324-1824, +7 (926) 181-6703
E-mail: info@pror.ru

СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ И НОВОСТЯМИ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.PROR.RU