



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 1 | № 1 | ЯНВАРЬ–МАРТ 2018



EDITOR-IN-CHIEF

Otis Webb Brawley, MD
American Cancer Society

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

EDITORIAL ADVISORY BOARD

William Chambers, PhD
American Cancer Society

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

**Senior Director,
Journals and Books
Publishing**

Esmeralda Galan Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Assistant Managing Editor

Lindsey Mitchell
American Cancer Society

Publisher

Vickie Thaw
Wiley

Senior production Editor

Rich Nagurka
Wiley

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

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

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffit Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University
School of Medicine

William Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Главный редактор

Д.Г. Заридзе

Заместитель

главного редактора

А.Ф. Мукерия

Редакционный совет:

А.Д. Каприн

М.А. Красильников

М.Р. Личиницер

В.Б. Матвеев

И.С. Стилиди

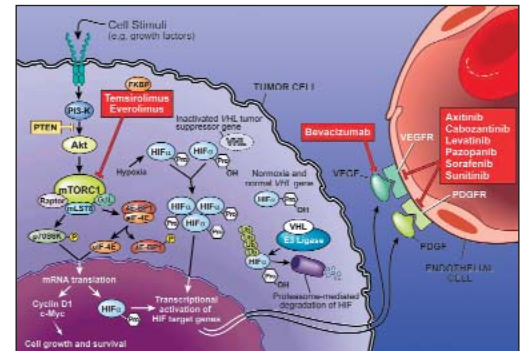
Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 1 № 1 ЯНВАРЬ/МАРТ 2018

- 4 **Доля и число предотвратимых случаев онкологических заболеваний и смертей за счет потенциально модифицируемых факторов риска в США**
Фархад Ислами, MD, PhD; Энн Годинг Сауер, MSPH; Кимберли Д. Миллер, MPH; Ребекка Л. Зигель, MPH; Стейси А. Федева, PhD, MPH; Эрик Дж. Джейкобс, PhD; Марджори Ф. МакКуллаф, ScD, RD; Алпа В. Пател, PhD; Джимин Ма, PhD, MHS; Изабель Сёрджоматарам, MD, PhD, MSc; У. Дана Фландерс, MD, DSc, MPH, MA; Отис У. Броули, MD, MACP; Сьюзен М. Гаптур, PhD, MPH; Ахмедин Джемаль, DVM, PhD
- 29 **Лечение почечно-клеточного рака: современное состояние и перспективы**
Педро К. Барата, MD, MSc; Брайан И. Рини MD, FACP
- 48 **Ключевые вопросы, касающиеся влияния на здоровье электронных систем и других источников доставки никотина**
Джеффри Дроп, PhD; Закари Кан, PhD, MA; Роузмэри Кеннеди, BSc; Алекс К. Либер, MSPH; Майкл Стоклоса, MA; Розмари Хенсон, MSSW, MPH; Клиффорд Э. Дуглас, JD; Джеки Дроп, MPH
- 72 **Упущенные возможности в лечении и профилактике BRCA-ассоциированного рака яичника в результате низкого уровня обращаемости за генетической консультацией и тестированием на наличие BRCA-мутаций. Обзор литературы**
Пол Дж. Хоскинс, MA, MRCP (UK); Уолтер Г. Готлиб, MD, PhD
- 87 **Риск восстановления овариальной функции при переходе с адъювантной терапии тамоксифеном на лечение ингибиторами ароматазы у женщин с аменореей, вызванной химиотерапией**
- 89 **Симптомы периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, среди женщин, победивших рак**



Терапевтические биологические пути для таргетной терапии почечно-клеточного рака



Уважаемые читатели, перед вами первый номер русского издания журнала Американского противоракового общества *CA Cancer Journal for Clinicians*.

Американское противораковое общество было основано более ста лет назад. Важным направлением его деятельности являются образовательные инициативы: информирование медицинского и научного сообщества и населения в целом о новых методах профилактики, скрининга, ранней диагностики рака, об инновационных методах лечения и реабилитации онкологических больных. Главная цель общества – снижение заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Издаваемый обществом журнал – это основной инструмент, служащий для распространения среди врачей-онкологов и ученых новых знаний в сфере онкологии.

Журнал является абсолютным лидером по импакт-фактору (187) среди всех (не только медицинских) научных журналов. Его аудитория – это, в первую очередь, онкологи, но, несомненно, в нее входят также ученые и врачи широкого профиля, чем и объясняются его астрономические индекс цитирования и импакт-фактор. Журнал выходит с периодичностью один раз в два месяца. Главный редактор журнала, Otis Brawley, одновременно является главным медицинским и научным руководителем Американского противоракового общества. В журнале представлены обзорные аналитические статьи по всем ключевым направлениям онкологии: онкологической статистке, эпидемиологии и профилактике, фундаментальной онкологии, различным аспектам лечения онкологических больных, – которые затрагивают наиболее актуальные и в то же время дискуссионные проблемы в этих областях.

Мы планируем издавать журнал четыре раза в год и публиковать в нем наиболее интересные и важные для русскоязычного читателя статьи. Тираж журнала пока небольшой. Однако он также будет доступен на сайте Российского противоракового общества (www.rrog.ru).

В этом номере журнала представлены избранные статьи из недавних номеров журнала: обзор о современных методах лекарственной терапии рака почки, статьи, посвященные оценке числа и доли предотвратимых случаев злокачественных опухолей в США и важности генетического тестирования больных раком молочной железы и яичника (для выбора метода лечения) и их кровных родственников (для выбора метода профилактики) на мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Особый интерес представляет уникальный по своей значимости обзор исследований, посвященных изучению влияния на здоровье человека новых продуктов (приспособлений) для доставки никотина, таких как электронные сигареты.

В редакционный совет русского издания *CA Cancer Journal for Clinicians* входят крупные российские онкологи, директора главных онкологических центров России. Я хочу поблагодарить их за согласие участвовать в нашей работе. Также я благодарен всем, кто первым познакомится с нашим журналом, и надеюсь, что они станут его постоянными читателями.

Главный редактор – президент Противоракового общества России, член-корреспондент РАН, профессор Д.Г. Заридзе

Доля и число предотвратимых случаев онкологических заболеваний и смертей за счет потенциально модифицируемых факторов риска в США

Фархад Ислами, MD, PhD¹; Энн Гординг Сауер, MSPH²; Кимберли Д. Миллер, MPH²; Ребекка Л. Зигель, MPH³; Стейси А. Федева, PhD, MPH⁴; Эрик Дж. Джейкобс, PhD⁵; Марджори Ф. МакКуллаф, ScD, RD⁶; Алпа В. Пател, PhD⁷; Джимин Ма, PhD, MHS⁸; Изабель Сёрджоматарам, MD, PhD, MSc⁹; У. Дана Фландерс, MD, DSc, MPH, MA¹⁰; Отис У. Броули, MD, MACP¹¹; Сьюзен М. Гапстур, PhD, MPH¹²; Ахмедин Джемаль, DVM, PhD¹³

¹Директор по стратегии, исследования в области эпидемиологии рака, исследования в области эпидемиологии и здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ²эпидемиолог, исследования в области эпидемиологии и здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ³директор по стратегии, эпидемиологическая информация, исследования в области эпидемиологии и здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁴директор по стратегии, исследования факторов риска и скрининг, исследования в области эпидемиологии и здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁵директор по стратегии, фармакоэпидемиология, Программа эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁶директор по стратегии, эпидемиология питания, Программа эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁷директор по стратегии, исследование профилактики рака – 3, Программа эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ⁸научный сотрудник, секция эпидемиологии рака, Международное агентство по изучению рака, Лион, Франция; ⁹профессор, отделение эпидемиологии, Школа общественного здоровья Роллинс, Университет Эмори, Атланта, Джорджия; ¹⁰руководитель отдела медицины и науки, исполнительный вице-президент, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ¹¹вице-президент, Программа эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия; ¹²вице-президент, Программа исследований в области эпидемиологии и здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin. 2018;68:31-54. © 2017
American Cancer Society.

Расчет числа и доли (в процентах) потенциально предотвратимых случаев онкологических заболеваний является необходимой предпосылкой для определения приоритетных направлений профилактики и противораковой борьбы. В обзоре представлены данные о заболеваемости и смертности американцев в возрасте 30 лет и старше в 2014 г., как для всех форм злокачественных опухолей (ЗО), за исключением немеланомных опухолей кожи, так и для 26 отдельных их видов. Интерес представляли новообразования, этиологически связанные с потенциально устранимыми факторами риска (ФР), такими как активное и пассивное курение, избыточная масса тела, потребление алкоголя, употребление в пищу красного и переработанного мяса, диета с низким содержанием овощей, фруктов, пищевых волокон и кальция, недостаток физической активности, ультрафиолетовое излучение и шесть типов инфекций, классифицированных как канцерогенные для человека. Статистические данные о заболеваемости и смертности были получены из Центров по профилактике контроля заболеваний (Centers of Disease Control) и Национального института рака (National Cancer Institute); данные о распространенности ФР – из национальных репрезентативных опросов; соответствующие данные по показателям относительных рисков – из опубликованных аналитических сводных анализов и метаанализов. Расчеты показали, что в США в 2014 г. 42% случаев ЗО (659 640 из 1 570 975, исключая немеланомные опухоли кожи) и 45,1% случаев смертей от них (265 150 из 587 521) были связаны с вышеупомянутыми факторами. Курение было ответственно (атрибутивный риск) за наибольший процент случаев заболевания (19%; 298 970 случаев) и смерти (28,8%; 169 180 случаев), далее следовали избыточная масса тела (7,8 и 6,5% соответственно) и потребление алкоголя (5,6 и 4,0%). На первом месте по заболеваемости (184 970 случаев) и смертности (132 960 случаев) оказался рак легкого, на втором – колоректальный рак (76 910 и 28 290 случаев соответственно). Эти результаты, однако, могут быть заниженными, поскольку воздействие всех установленных ФР не поддается точному количественному анализу; кроме того, причинная связь многих вероятных ФР со злокачественными опухолями еще окончательно не доказана. Тем не менее полученные данные подчеркивают существующий огромный потенциал в снижении онкологической заболеваемости и смертности посредством широкого внедрения известных профилактических мер.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, рак, профилактика, популяционная атрибутивная фракция, факторы риска.

Введение

За последние несколько десятилетий в США был достигнут значительный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, о чем свидетельствует снижение смертности от злокачественных опухолей (ЗО) на 25% по сравнению с 1991 г.¹ Однако ЗО все еще продолжают оставаться серьезной проблемой: в 2017 г. в стране диагностировано 1,6 млн новых случаев, а число смертей составило примерно 600 тыс.¹ Заболеваемость и преждевременная смертность от ЗО обходятся бюджету в колоссальные суммы: только затраты на лечение составляют от 88 до 124 млрд долларов в год.^{2,3}

Причиной многих видов опухолей являются потенциально модифицируемые (управляемые) факторами риска (ФР)^{4,5}, и современные методы оценки

их доли в популяции (т. е. популяционная атрибутивная фракция — ПАФ) служат эффективным инструментом для определения приоритетов в области контроля и профилактики онкологических заболеваний. В нескольких более ранних исследованиях были представлены оценки ПАФ в Соединенных Штатах, однако эти результаты не всегда отражали реальную картину из-за ограниченного числа проанализированных ФР, видов ЗО и использованных источников, которые могли быть недостаточно репрезентативными или устаревшими.^{4–11} В данном обзоре мы оцениваем ПАФ для всех случаев ЗО в совокупности (исключая немеланомный рак кожи) и для 26 отдельных их видов у взрослого населения в возрасте 30 лет и старше в 2014 г., ассоциированных с потенциально модифицируемыми ФР. Мы использовали национальные репрезентативные данные о ФР и заболеваемости. ФР включают активное и пассивное курение; избыточную массу тела; злоупотребление алкоголем; потребление красного и переработанного мяса; недостаточное потребление овощей, фруктов, пищевых волокон и кальция; недостаток физической активности; воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения; инфицированность *Helicobacter pylori*, вирусом гепатита В (ВГВ), вирусом гепатита С (ВГС), вирусом герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусами папилломы человека (ВПЧ).

Материалы и методы

Источники данных

Факторы риска и виды ЗО

Для оценки причинной (этиологической) связи между ФР и ЗО использовались монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР) и Всемирного фонда исследований рака/Американского института исследований рака (WCRF/AICR; табл. 1). В этих источниках предполагаемые ФР классифицируются как канцерогенные для человека при наличии достаточных^{12–17} или убедительных^{18–29} опубликованных научных данных^{18–29}. Если оценка ФР проводилась более одного раза, мы отдавали предпочтение более поздним данным. Список потенциально модифицируемых (управляемых) ФР, которые не рассматривались в данном анализе, приведен в примечании к табл. 1.

Заболеваемость

Данные о числе вновь диагностированных случаев ЗО (инвазивных форм) и их распределении в зависимости от пола и возраста (возрастные группы 30–79 лет с шагом в 5 лет и 80 лет и старше) были получены от Национальной программы онкологических регистров (NPCR), Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDCs) и Программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) Национального института рака (NCI), что обеспечило возможность полного охвата населения США в 2014 г.³⁰ Соответствующие данные о числе случаев смерти были получены из Национального центра статистики здравоохранения CDCs.³¹

При оценке числа случаев ЗО в NPCR/SEER были сделаны поправки на то, что в центральные онкологические регистры информация о заболевших поступает с некоторым опозданием. Для устранения этой проблемы использовались сложные возраст-специфические коэффициенты корректировки числа заболевших, предоставленные Североамериканской ассоциацией центральных онкологических регистров (NAACCR) в декабре 2016 г. [Информация предоставлена Энди Лейком (Information Management Services Inc.) от имени NAACCR и Эриком Фойером (NCI)]. Методология корректировки задержки поступления информации о заболевших ЗО описана ранее.^{32,33} Число случаев заболевания и смерти оценивалось с использованием программы SEER*Stat (версия 8.3.4; NCI, Bethesda, MD). ЗО классифицировались в соответствии с *Международной классификацией болезней — Онкология (3-е издание)*³⁴ и *Международной классификацией болезней 10-го пересмотра*. Следует отметить, что мы столкнулись с большим количеством неточных посмертных диагнозов и/или отсутствием информации о гистологическом и анатомическом подтипах ЗО. В связи с этим для оценки числа случаев смерти мы использовали имеющиеся данные о заболеваемости для конкретной формы рака. В частности, такой метод был использован для оценки количества смертей от плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода, кардиального и некардиального рака желудка, а также рака ободочной кишки (исключая рак прямой кишки).

Частота экспозиций

Данные о преобладании определенных ФР в той или иной половозрастной группе (30–79 лет с шагом в 5 лет и 80 лет и старше), включенные в обзор, базировались на оценках национальных репрезентативных обзоров, с учетом сложного дизайна определения выборки с использованием программного обеспечения SAS (версия 9.4; SAS Institute, Inc, Cary, Северная Каролина) и SAS-callable SUDAAN (выпуск 11.0.1; RTI International, Research Triangle Park, Северная Каролина). ФР и источники данных приведены в табл. 2.

Данные о статусе курения (курильщики, бывшие курильщики, некурящие) и потреблении алкоголя (количество выпиваемого в день) для обеспечения более стабильных оценок подгрупп были получены исходя из средних значений результатов Национального обзора здоровья по данным опросов (National Health Interview Surveys) за 2013 и 2014 гг.³⁵ Количество приемов алкоголя в день рассчитывалось только для употребляющих алкоголь постоянно; те, кто бросил пить, и те, кто никогда не потреблял алкоголь, в этом анализе были объединены в одну группу (количество приемов в день равно нулю за год, предшествующий исследованию). Поскольку потребление алкоголя часто существенно преуменьшается при опросах, мы скорректировали данные Национального обзора здоровья с учетом продаж алкоголя на душу населения, используя метод, предложенный G. Rey и соавт.³⁶

Таблица 1. Факторы, связанные с повышенным риском развития определенных видов ЗО (результаты анализа)

ФР (исследование)	Локализация / вид ЗО (МКБ-10) ^a
Курение (Secretan, 2009 ¹⁴)	Ротовая полость (C00–C14); пищевод (C15); желудок (C16); ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0); печень (C22.0, C22.2–C22.4, C22.7, C22.9); поджелудочная железа (C25), носовая полость / параназальные синусы (C30–C31), гортань (C32); легкие, бронхи, трахея (C33–C34); шейка матки (C53); почка, почечная лоханка, мочеточник (C64–C66); мочевого пузыря (C67); острый миелоидный лейкоз (C92.0, C92.4–C92.5, C94.0, C94.2)
Пассивное курение (Secretan, 2009 ¹⁴)	Легкие, бронхи, трахея (C33–C34; только среди некурящих и бывших курильщиков)
Избыточная масса тела (Secretan, 2016 ¹⁷)	Пищевод (C15; только аденокарцинома); желудок (C16.0; только кардиальный отдел); ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0); печень (C22.0, C22.2–C22.4, C22.7, C22.9); желчный пузырь (C23); поджелудочная железа (C25); молочная железа (C50; только в постменопаузе ^b); тело матки (C54–C55); яичник (C56); почка, почечная лоханка (C64–C65); щитовидная железа (C73); множественная миелома (C90.0, C90.2)
Употребление алкоголя (Secretan, 2009 ¹⁴)	Губа, ротовая полость, глотка (C00–C14); пищевод (C15; только чешуйчатоклеточная карцинома); ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0); печень (C22.0, C22.2–C22.4, C22.7, C22.9); гортань (C32); молочная железа (C50)
Неправильное питание:	
– потребление красного мяса (WCRF/AICR, 2017 ²⁸)	Ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0)
– потребление переработанного мяса (WCRF/AICR, 2016 ²⁶ ; WCRF/AICR, 2017 ²⁸)	Ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0); желудок (C16.1–C16.6; только некардиальный отдел);
– низкое потребление овощей и фруктов (WCRF/AICR, 2007 ¹⁹)	Ротовая полость, глотка, гортань (C00–C14, C32; низкое потребление овощей и фруктов); легкие, бронхи, трахея (C33–C34; только низкое потребление фруктов)
– низкое потребление пищевых волокон (WCRF/AICR, 2017 ²⁸)	Ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0)
– низкое потребление кальция (WCRF/AICR, 2017 ²⁸)	Ободочная и прямая кишка (C18–C20, C26.0)
Недостаток физической активности (WCRF/AICR, 2013 ²¹ ; WCRF/AICR, 2017 ^{28,29})	Ободочная кишка, исключая прямую (C18, C26.0); молочная железа (C50; в пременопаузе – обратная связь только с интенсивной физической активностью; в постменопаузе – обратная связь с любым видом физической активности); тело матки (C54–C55);
Ультрафиолетовое излучение (El Ghissassi, 2009 ¹⁵)	Меланома кожи (C43)
Инфекции:	
– <i>Helicobacter pylori</i> (Bouvard, 2009 ¹³)	Желудок (C16.1–C16.6, только некардиальный отдел)
– ВГВ (Bouvard, 2009 ¹³)	Печень (C22.0, C22.2–C22.4, C22.7, C22.9)
– ВГС (Bouvard, 2009 ¹³)	Печень (C22.0, C22.2–C22.4, C22.7, C22.9); неходжкинская лимфома (C82–C85, C96.3)
– ВГЧ-8 (Bouvard, 2009 ¹³)	Саркома Капоши (C46)
– ВИЧ (Bouvard, 2009 ¹³)	Анус (C21); саркома Капоши (C46); шейка матки (C53); лимфома Ходжкина (C81); неходжкинская лимфома (C82–C85, C96.3)
– ВПЧ (Bouvard, 2009 ¹³)	Ротовая полость (C02–C06); ротоглотка, миндалины, основание языка (C01, C09–C10); анус (C21); шейка матки (C53); вульва (C51); влагалище (C52), пенис (C60)

Примечания. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; МКБ-О-3 – Международная классификация болезней – Онкология, 3-е издание.

^aМКБ-О-3: морфологические коды для острого миелоидного лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, множественной миеломы и саркомы Капоши были определены по базе данных SEER (Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты – SEER site recode) на основании классификации МКБ-О-3/ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) 2008 г. Аденокарцинома пищевода включала гистологические типы 8050, 8140–8162, 8180–8221, 8250–8507, 8514, 8520–8551, 8560, 8570–8574, 8576 и 8940–8941. Чешуйчатоклеточная карцинома пищевода включала гистологические типы 8070–8078 и 8083–8084.

^bВ этом анализе женщины моложе 50 лет считались находящимися в пременопаузе (и исключались при расчете заболеваемости раком молочной железы, ассоциированном с избыточной массой тела); женщины старше 50 лет считались находящимися в постменопаузе.

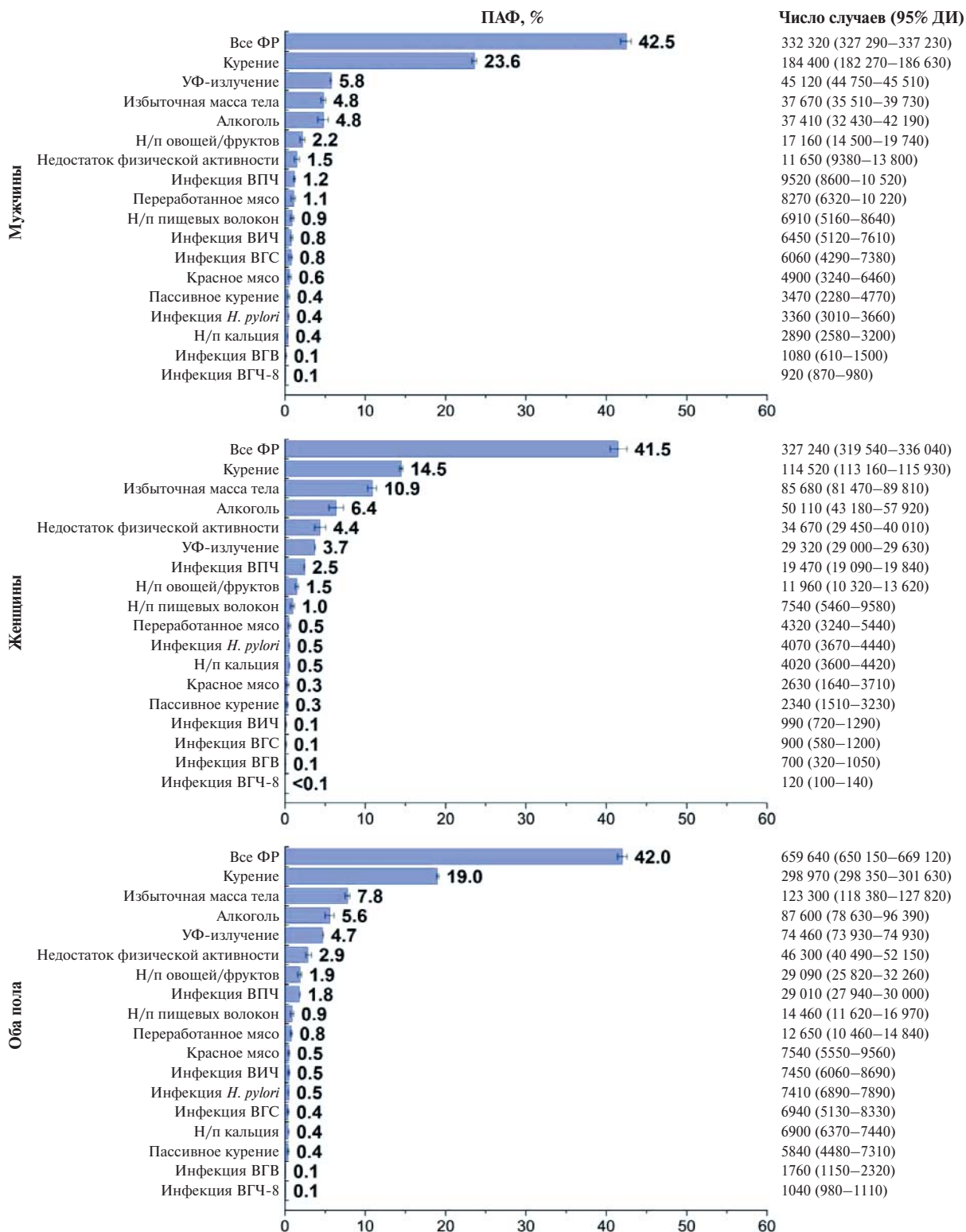


Рис. 1. Оценочное число и доля случаев ЗО, ассоциированных с оцениваемыми ФР у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

Н/п – низкое потребление; *ПАФ – процент всех случаев ЗО в США в 2014 г. Общее число случаев ЗО (исключая немеланомные опухоли кожи) среди взрослых 30 лет и старше составило 782 210 у мужчин и 788 765 у женщин; всего 1 570 975 случаев. Число случаев заболевания и смертей округлено до десятков.

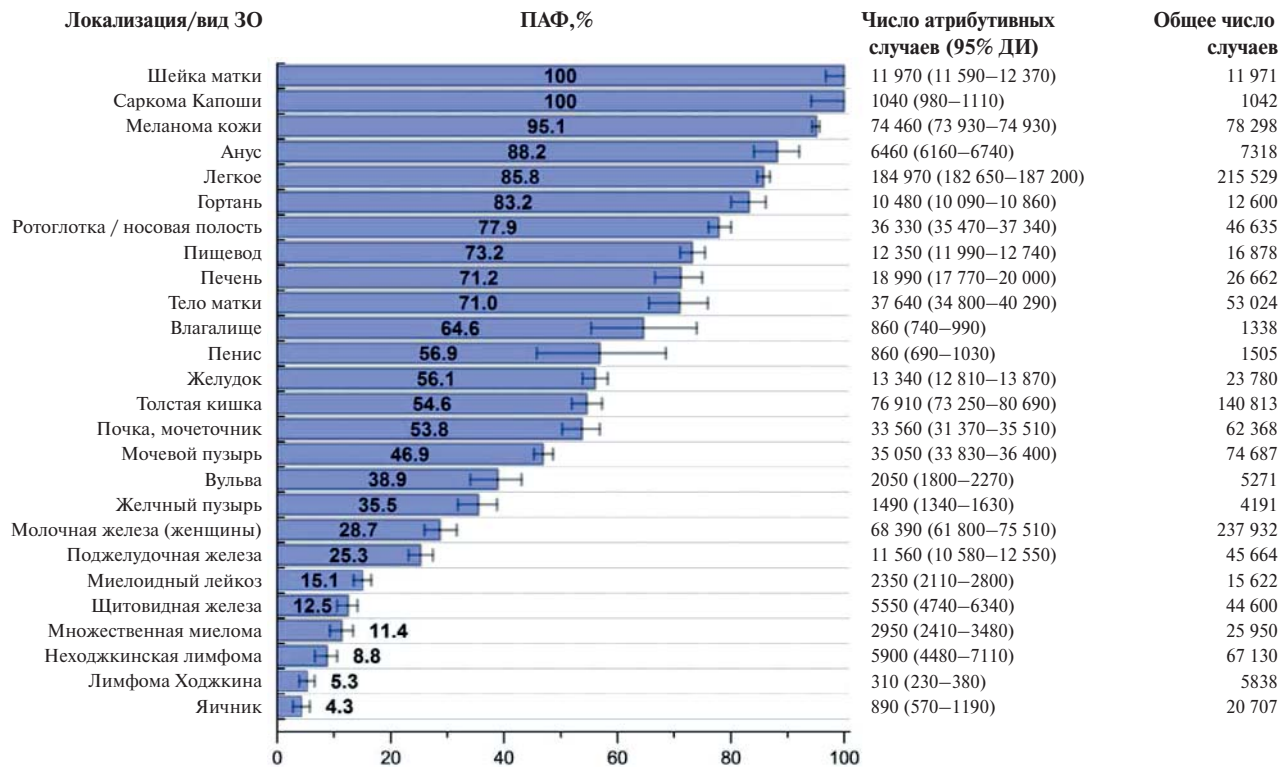


Рис. 2. Оценочное число и доля случаев ЗО, ассоциированных с оцениваемыми ФР, и общее число случаев ЗО у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

«Почка» включает также почечную лоханку; «легкое» – бронхи и трахею. ПАФ – процент всех случаев ЗО для каждого вида (лица обоего пола). Число атрибутивных случаев округлено до десятков.

Данные Национального обзора здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES) были использованы для расчета воздействия других ФР. Так как NHANES не собирает одни и те же данные во время каждого опроса, то по каждому пункту мы использовали самую последнюю имеющуюся информацию. Мы также объединили данные за несколько лет, чтобы обеспечить более стабильную оценку воздействия пассивного курения (основанные на определении уровня сывороточного котинина, обзор 2007–2010 гг.); индекса массы тела (ИМТ, кг/м²; показатель избыточной массы тела, обзор 2011–2014 гг.); потребления красного и переработанного мяса, фруктов, овощей, пищевых волокон и кальция (все в граммах в день, за исключением кальция, содержание которого определялось в миллиграммах в день, обзор 2007–2010 гг.) и физической активности (рекреационная активность, выраженная в метаболическом эквиваленте нагрузки, минут в неделю, обзор 2011–2014 гг.).³⁷ Нами учитывалась только рекреационная активность для установления связи между недостатком физических упражнений и онкологическими заболеваниями, поскольку в клинических рекомендациях и в большинстве клинических исследований указан именно этот вид физической активности.^{38–39} Пассивное курение определялось как уровень сывороточного котинина

0,05 нг/мл и выше у никогда не куривших людей и бывших курильщиков, в соответствии с отчетом главного хирурга США за 2014 г.^{40,41} Антропометрические измерения для определения ИМТ выполнялись специально подготовленным персоналом. Для оценки суточного потребления пищевых продуктов был использован метод, предложенный Национальным институтом рака (данные о суточном рационе были взяты из двух опросов NHANES).

Для оценки распространенности инфицированности ВГВ и ВИЧ были использованы лабораторные данные NHANES (данные за 2011–2014 гг.), ВГС (данные за 2009–2012 гг.), *H. pylori* (данные за 1999–2000 гг.), оральной инфекции ВПЧ (данные за 2011–2014 гг.) и генитальной инфекции ВПЧ (данные за 2013–2014 гг.). Поскольку анализы на ВИЧ и ВПЧ выполнялись только среди людей в более молодых возрастных группах (моложе 60 лет – анализ на ВИЧ и мазок из влагалища или пениса; у людей моложе 70 лет – мазок со слизистой оболочки ротовой полости), данные о суммарной распространенности инфекций ВИЧ и ВПЧ в двух более старших возрастных группах были экстраполированы на группы, для которых такие данные ввиду возраста отсутствовали. Сомнительные результаты трактовались как отсутствие результатов в тех случаях, когда не были проведены дополнительные тесты.

Относительные риски

Данные, касающиеся относительных рисков (relative risk – RR), были получены из статей о результатах крупномасштабных сводных анализов и метаанализов, проведенных в США, Северной Америке и/или в Европе, или же из других доступных источников. Для видов ЗО, не связанных с полом (за исключением рака молочной железы), использовались общие показатели относительных рисков для мужчин и женщин. При наличии и доступности различных оценок показателей рисков мы отбирали показатели, скорректированные для максимального числа искажающих факторов.

Статистический анализ

Мы использовали метод симуляционного моделирования,⁴⁴ в котором показатели случайным образом (методом «орел/решка») генерировались для всех относительных рисков (ОР), уровней экспозиции к ФР, числа случаев заболевания ЗО и смерти от них, с поправкой на возможную неточность данных. Симуляционная процедура была повторена 1000 раз для каждой группы, распределенной по полу и возрасту. Для расчета доли и числа атрибутивных случаев рака, смертей от них и их 95% ДИ использовался генератор случайных чисел. С помощью таких показателей, как частота распространенности фактора риска (P_i) в определенной категории населения (i) и относительный риск для этой категории (RR_i), был рассчитан ПАФ для каждой группы по полу и возрасту по формуле:

$$PAF = \frac{\sum P_i (RR_i - 1)}{\sum P_i (RR_i - 1) + 1}$$

Число случаев ЗО и смертей, обусловленных воздействием каждого ФР для мужчин и женщин отдельно, было рассчитано путем умножения числа случаев заболевания или смерти в каждой половозрастной группе на ПАФ в этой половозрастной группе и сложением результатов в возрастных группах.⁴⁵

Приведенная выше примерная расчетная формула использовалась для всех возможных ассоциированных факторов с несколькими исключениями. Как и в предыдущих исследованиях, мы связали все случаи рака шейки матки с инфекцией ВПЧ и все случаи саркомы Капоши с инфекцией ВГЧ-8.¹⁰ Из-за недостатка данных, касающихся анальной инфекции ВПЧ, только 88% случаев анального рака были определены как результат инфицирования ВПЧ¹⁰ до применения симуляционного метода. С целью оценки ПАФ для меланомы, связанной с чрезмерным воздействием УФ-излучения, использовалась разница между заболеваемостью меланомой кожи в определенной половозрастной группе в популяции в целом и в популяции афроамериканцев за период 2010–2014 гг., так же как это было подсчитано и в предыдущих исследованиях.⁴⁶ Заболеваемость меланомой кожи среди темнокожего населения может считаться аналогичной заболеваемости среди людей, подвергающихся минимальному воздействию УФ-излучения, поскольку ультрафиолет (солнечные

лучи или загар в солярии) является гораздо менее значимым ФР развития меланомы кожи у афроамериканцев, по сравнению со светлокосыми американцами.⁴⁷

Для расчета общего атрибутивного риска заболеваемости и смертности от определенной формы ЗО при наличии экспозиции к нескольким ФР мы допускали, что эти ФР не взаимодействуют. Мы также рассчитали показатели риска заболеваемости и смертности, ассоциированные с 4 группами ФР: 1) курение (активное и пассивное); 2) избыточная масса тела, потребление алкоголя и неправильное питание (потребление красного и переработанного мяса, низкое потребление овощей, фруктов и пищевых волокон, а также кальция) и недостаток физической активности; 3) воздействие УФ-излучения; 4) шесть видов инфекций, связанных с развитием ЗО. Полагают, что ВИЧ повышает риск развития ЗО только в сочетании с другими канцерогенными вирусами (некоторые из них рассматриваются в этом анализе) косвенно или в результате иммуносупрессии.^{10,13} Таким образом, при оценке всех инфекций и всех анализируемых ФР в совокупности мы исключили из расчетов ВИЧ-ассоциированные случаи рака, кроме ВИЧ-ассоциированной лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, поскольку вирус Эпштейна–Барр, который приводит к развитию этих видов ЗО,¹³ не был включен в наш анализ.

Число случаев заболеваний и случаев смертей от ЗО в целом, отдельно для мужчин и женщин и для определенных видов опухолей, было рассчитано с помощью симуляционных моделей и округлено до десятков. Таким образом, число случаев ЗО и смертей для мужчин и женщин и для отдельных видов опухолей в сумме может не совпасть с общим числом. Статистический анализ для расчета доли и числа случаев рака, ассоциированных с оцениваемыми ФР, проводили с использованием программы Stata Statistical Software (версия 13; Stata Corporation LP, College Station, Texas).

Результаты

Заболеваемость

По оценкам, в 2014 г. 42,0% всех случаев ЗО у взрослых людей старше 30 лет (659 640 из 1 570 975 случаев) были связаны с потенциально модифицируемыми ФР (рис. 1).

Курение давало самую высокую ПАФ (19% всех случаев), являясь причиной 55,5% всех потенциально предотвратимых случаев ЗО у мужчин (184 400 из 332 320) и 35,0% у женщин (114 520 из 327 240). Вторая по величине ПАФ приходилась на избыточную массу тела (7,8%). Далее шли злоупотребление алкоголем (5,6%), УФ-излучение (4,7%) и недостаток физической активности (2,9%). Избыточная масса тела была причиной развития опухолей у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, как в процентном (ПАФ 10,9% vs 4,8%), так и в абсолютном выражении (85 680 vs 37 670 случаев). Аналогичным образом, недостаток физической активности чаще был связан с заболеваемостью у женщин (4,4% по сравнению с 1,5% у мужчин).

Таблица 2. Оценочное число и доля случаев ЗО, ассоциированных с оцениваемыми ФР, и общее число случаев ЗО у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

Локализация/вид ЗО	ПАФ, % (95% ДИ)	Число атрибутивных случаев (95% ДИ)	Общее число случаев
МУЖЧИНЫ			
Саркома Капоши	100 (93,9–100)	920 (870–980)	921
Меланома кожи	96,0 (95,2–96,8)	45 120 (44 750–45 550)	47 021
Легкое, бронхи, трахея	88,5 (87,0–90,0)	99 860 (98 150–101 570)	112 831
Анус	88,1 (81,5–94,8)	2310 (2130–2480)	2619
Гортань	84,4 (80,7–88,7)	8430 (8060–8780)	9997
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	82,3 (80,0–84,9)	27 220 (26 460–28 060)	33 064
Пищевод	74,7 (72,3–77,1)	9940 (9620–10 270)	13 380
Печень	74,1 (68,1–78,70)	14 800 (13 620–15 730)	19 979
Толстая кишка	58,2 (54,0–61,9)	43 080 (39 980–45 810)	73 978
Пенис	56,9 (45,8–68,6)	860 (690–1030)	1505
Желудок	53,6 (50,5–56,5)	7950 (7490–8380)	14 838
Почка, почечная лоханка, мочеточник	52,4 (47,2–56,5)	20 710 (18 670–22 350)	39 550
Мочевой пузырь	49,4 (47,2–51,6)	28 050 (26 800–29 290)	56 773
Желчный пузырь	32,9 (28,1–39,1)	430 (370–500)	1311
Поджелудочная железа	26,0 (23,2–29,0)	6160 (5480–6850)	23 633
Миелоидный лейкоз	17,1 (14,8–19,6)	1490 (1290–1710)	8718
Неходжкинская лимфома	14,1 (10,6–17,3)	5190 (3880–6340)	36 732
Щитовидная железа	11,5 (9,4–13,8)	1340 (1100–1600)	11 604
Множественная миелома	10,9 (8,1–14,2)	1590 (1180–2060)	14 547
Лимфома Ходжкина	8,0 (5,7–10,3)	270 (190–350)	3364
ЖЕНЩИНЫ			
Шейка матки	100 (96,8–100)	11 970 (11 590–12 370)	11 971
Саркома Капоши	100 (83,5–100)	120 (100–140)	121
Меланома кожи	93,7 (92,7–94,7)	29 320 (29 000–29 630)	31 277
Анус	88,3 (83,4–93,1)	4150 (3920–4370)	4699
Легкое, бронхи, трахея	82,8 (81,4–84,3)	85 050 (83 580–86 550)	102 698
Гортань	78,5 (72,8–85,1)	2040 (1900–2220)	2603
Тело матки	71,0 (65,6–76,0)	37 640 (34 800–40 290)	53 024
Пищевод	67,5 (63,2–72,0)	2410 (2250–2570)	3570
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	65,7 (62,7–68,7)	8920 (8510–9330)	13 571
Влагалище	64,6 (55,4–74,0)	860 (740–990)	1338
Печень	62,6 (56,9–68,0)	4180 (3810–4540)	6683
Желудок	60,6 (56,8–64,0)	5420 (5080–5730)	8942
Почка, почечная лоханка, мочеточник	56,4 (51,7–61,1)	12 870 (11 790–13 930)	22 818
Толстая кишка	50,8 (47,4–54,1)	33 980 (31 650–36 130)	66 835
Мочевой пузырь	39,1 (37,1–41,2)	7010 (6640–7390)	17 914
Вульва	38,9 (34,1–43,1)	2050 (1800–2270)	5271
Желчный пузырь	36,5 (31,8–41,1)	1050 (920–1180)	2880
Молочная железа	28,7 (26,0–31,7)	68 390 (61 800–75 510)	237 932
Поджелудочная железа	24,5 (21,6–27,8)	5390 (4750–6120)	22 031
Щитовидная железа	12,8 (10,4–14,9)	4220 (3430–4930)	32 996
Миелоидный лейкоз	12,5 (10,7–14,3)	860 (740–990)	6904
Множественная миелома	11,8 (8,9–15,0)	1350 (1010–1710)	11 403
Яичник	4,3 (2,8–5,8)	890 (570–1190)	20 707
Неходжкинская лимфома	2,4 (1,5–3,3)	720 (460–1000)	30 398
Лимфома Ходжкина	1,5 (0,9–2,3)	40 (20–60)	2474

Примечания. Виды ЗО расположены в порядке убывания ПАФ; число атрибутивных случаев округлено до десятков.

Доля случаев ЗО, связанных с потенциально модифицируемыми ФР, варьировала от 100% для рака шейки матки и саркомы Капоши до 4,3% для рака яичника и была выше 50% для 15 из 26 видов ЗО (рис. 2). Помимо рака шейки матки и саркомы Капоши, более 3/4 всех

случаев меланомы кожи (95,1%) и анального рака (88,2%), рака легкого (85,8%), гортани (83,2%), ротовой полости, носоглотки и параназальных синусов (77,9%) были связаны с оцениваемыми ФР. На рак легкого приходилось наибольшее число случаев, ассоциированных

Таблица 3. Оценочное число случаев ЗО, ассоциированных с потенциально модифицируемыми ФР у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Всего	
	атрибутивные случаи, n (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	атрибутивные случаи, n (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	атрибутивные случаи, n (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)
Курение						
Легкое	95 180 (94 380–95 950)	84,4 (83,6–85,0)	81 010 (79 980–81 950)	78,9 (77,9–79,8)	176 190 (174 910–177 390)	81,7 (81,2–82,3)
Гортань	7490 (7120–7810)	74,9 (71,2–78,1)	1810 (1700–1930)	69,5 (65,4–74,0)	9300 (8920–9650)	73,8 (70,8–76,6)
Пищевод	6940 (6680–7220)	52,1 (50,2–54,2)	1510 (1430–1590)	4,2 (40,0–44,6)	8450 (8180–8740)	50,0 (48,5–51,8)
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	17 160 (16 260–18 000)	51,9 (49,2–54,4)	5810 (5480–6160)	42,8 (40,4–45,4)	22 960 (22 000–23 880)	49,2 (47,2–51,2)
Мочевой пузырь	28 050 (26 800–29 290)	49,4 (47,2–51,6)	7010 (6640–7390)	39,1 (37,1–41,2)	35 050 (33 830–36 400)	46,9 (45,4–48,6)
Печень	4950 (4460–5420)	24,8 (22,3–27,1)	1230 (1110–1350)	18,4 (16,6–20,1)	6180 (5700–6670)	23,2 (21,4–25,0)
Шейка матки	–	–	2380 (2040–2730)	19,9 (17,0–22,8)	2380 (2040–2730)	19,9 (17,0–22,8)
Почка, почечная лоханка, мочеточник	7580 (6860–8320)	19,2 (17,3–21,0)	3250 (2920–3590)	14,2 (12,8–15,8)	10 830 (10 040–11 660)	17,4 (16,1–18,7)
Желудок	2880 (2480–3260)	19,4 (16,7–22,0)	1280 (1110–1470)	14,3 (12,4–16,4)	4150 (3710–4570)	17,4 (15,6–19,2)
Миелоидный лейкоз	1490 (1290–1710)	17,1 (14,8–19,6)	860 (740–990)	12,5 (10,7–14,3)	2350 (2110–2600)	15,1 (13,5–16,6)
Толстая кишка	10 000 (9180–10 820)	13,5 (12,4–14,6)	6510 (5990–7040)	9,7 (9,0–10,5)	16 510 (15 550–17 540)	11,7 (11,0–12,5)
Поджелудочная железа	2770 (2430–3120)	11,7 (10,3–13,2)	1880 (1650–2090)	8,5 (7,5–9,5)	4640 (4230–5070)	10,2 (9,3–11,1)
Пассивное курение						
Легкое	3470 (2280–4770)	3,1 (2,0–4,2)	2340 (1510–3230)	2,3 (1,5–3,1)	5840 (4480–7310)	2,7 (2,1–3,4)
Избыточная масса тела						
Тело матки	–	–	31 950 (29 190–34 840)	60,3 (55,1–65,7)	31 950 (29 190–34 840)	60,3 (55,1–65,7)
Желчный пузырь	430 (370–500)	32,9 (28,1–38,1)	1050 (920–1180)	36,5 (31,8–41,1)	1490 (1340–1630)	35,5 (31,9–38,8)
Печень	6680 (5460–7760)	33,4 (27,3–38,8)	2380 (2000–2770)	35,6 (30,0–41,4)	9050 (7800–10 230)	33,9 (29,2–38,4)
Почка, почечная лоханка	12 250 (10 830–13 450)	32,1 (28,3–35,2)	7740 (6980–8570)	35,2 (31,7–39,0)	19 980 (18 360–21 410)	33,2 (30,5–35,6)
Пищевод	4640 (4210–5050)	34,9 (31,7–38,0)	800 (710–880)	22,3 (20,0–24,6)	5440 (4990–5850)	3,2 (29,6–34,7)
Желудок	3210 (2760–3650)	21,7 (18,6–24,6)	960 (830–1090)	10,7 (9,3–12,2)	4170 (3700–4630)	17,5 (15,6–19,5)
Поджелудочная железа	3840 (3210–4560)	16,3 (13,6–19,3)	3860 (3210–4590)	17,5 (14,6–20,8)	7710 (6730–8750)	16,9 (14,7–19,2)
Щитовидная железа	1340 (1100–1600)	11,5 (9,4–13,8)	4220 (3430–4930)	12,5 (10,7–14,3)	5550 (4740–6340)	12,5 (10,6–14,2)
Множественная миелома	1590 (1180–2060)	10,9 (8,1–14,2)	1350 (1010–1710)	11,8 (8,9–15,0)	2950 (2410–3480)	11,4 (9,3–13,4)
Молочная железа	–	–	26 780 (24 280–29 340)	11,3 (10,2–12,3)	26 780 (24 280–29 340)	11,3 (10,2–12,3)
Толстая кишка	3740 (3070–4400)	5,1 (4,1–6,0)	3600 (2970–4260)	5,4 (4,4–6,4)	7340 (6380–8290)	5,2 (4,5–5,9)
Яичник	–	–	890 (570–1190)	4,3 (2,8–5,8)	890 (570–1190)	4,3 (2,8–5,8)
Употребление алкоголя						
Ротовая полость, глотка	14 670 (13 880–15 450)	46,3 (43,8–48,8)	3450 (3210–3700)	27,4 (25,4–29,3)	18 130 (17 320–18 910)	40,9 (39,1–42,7)
Гортань	2560 (2290–2840)	25,6 (22,9–28,4)	370 (320–420)	14,0 (12,3–16,0)	2930 (2660–3200)	23,2 (21,1–25,4)
Печень	4960 (2920–7340)	24,8 (14,6–36,7)	800 (460–1180)	11,9 (6,9–17,7)	5750 (3740–8230)	21,6 (14,0–30,9)
Пищевод	2530 (2160–2840)	19,0 (16,2–21,4)	1010 (780–1250)	28,4 (21,9–35,1)	3540 (3120–3930)	21,0 (18,5–23,3)
Молочная железа	–	–	39 060 (32 250–46 380)	16,4 (13,6–19,5)	39 060 (32 250–46 380)	16,4 (13,6–19,5)

Продолжение табл. 3

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Всего	
	атрибутивные случаи, п (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	атрибутивные случаи, п (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)		
Толстая кишка	12 670 (8250–17 150)	17,1 (11,1–23,2)	5380 (3630–7520)	8,1 (5,4–11,3)	18 090 (13 260–23 230)	12,8 (9,4–16,5)
Потребление красного мяса						
Толстая кишка	4900 (3240–6460)	6,6 (4,4–8,7)	2630 (1640–3710)	3,9 (2,5–5,5)	7540 (5550–9560)	5,4 (3,9–6,8)
Потребление переработанного мяса						
Толстая кишка	7630 (5700–9560)	10,3 (7,7–12,9)	3850 (2780–4980)	5,8 (4,2–7,5)	11 530 (9340–13 770)	8,2 (6,6–9,8)
Желудок	660 (410–910)	4,4 (2,8–6,1)	470 (310–660)	5,3 (3,5–7,4)	1130 (840–1430)	4,8 (3,6–6,0)
Низкое потребление овощей и фруктов						
Ротовая полость, глотка	5400 (3710–7210)	17,1 (11,7–22,8)	2330 (1610–3030)	18,5 (12,8–24,0)	7770 (5810–9630)	17,6 (13,1–21,7)
Гортань	1700 (1130–2290)	17,0 (11,3–22,9)	480 (330–640)	18,3 (12,7–24,4)	2190 (1600–2780)	17,4 (12,7–22,1)
Легкое	10 010 (8310–11 740)	8,9 (7,4–10,4)	9170 (7660–10 620)	8,9 (7,5–10,3)	19 150 (16 760–21 520)	8,9 (7,8–10,0)
Низкое потребление пищевых волокон						
Толстая кишка	6910 (5160–8640)	9,3 (7,0–11,7)	7540 (5460–9580)	11,3 (8,2–14,3)	14 460 (11 620–16 970)	10,3 (8,3–12,1)
Низкое потребление кальция						
Толстая кишка	2890 (2580–3200)	3,9 (3,5–4,3)	4020 (3600–4420)	6,0 (5,4–6,6)	6900 (6370–7440)	4,9 (4,5–5,3)
Недостаток физической активности						
Шейка матки	–	–	14 140 (9940–17 890)	26,7 (18,8–33,7)	14 140 (9940–17 890)	26,7 (18,8–33,7)
Ободочная кишка, исключая прямую*	11 650 (9380–13 800)	15,7 (12,7–18,6)	11 250 (9020–13 440)	16,8 (13,5–20,1)	22 930 (19 720–25 880)	16,3 (14,0–18,4)
Молочная железа	–	–	9290 (6520–12 150)	3,9 (2,7–5,1)	9290 (6520–12 150)	3,9 (2,7–5,1)
УФ-излучение						
Меланома кожи	45 120 (44 750–45 510)	96,0 (95,2–96,8)	29 320 (29 000–29 630)	93,7 (92,7–94,7)	74 460 (73 930–74 930)	95,1 (94,4–95,7)
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>						
Желудок	3360 (3010–3660)	22,6 (20,3–24,7)	4070 (3670–4400)	45,5 (41,1–49,2)	7410 (6890–7890)	31,2 (29,0–33,2)
Инфекция ВГВ						
Печень	1080 (610–1500)	5,4 (3,1–7,5)	700 (320–1050)	10,5 (4,8–15,7)	1760 (1150–2320)	6,6 (4,3–8,7)
Инфекция ВГС						
Печень	5670 (3920–7000)	28,4 (19,6–35,0)	780 (450–1070)	11,6 (6,8–15,9)	6450 (4660–7800)	24,2 (17,5–29,3)
Неходжкинская лимфома	380 (250–570)	1,0 (0,7–1,5)	120 (60–200)	0,4 (0,2–0,6)	510 (370–700)	0,8 (0,5–1,0)
Инфекция ВГЧ-8						
Саркома Капоши	920 (870–980)	100 (93,9–100)	120 (100–140)	100 (83,5–100)	1040 (980–1110)	100 (94,2–100)

Продолжение табл. 3

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Всего	ПАФ, % (95% ДИ)
	атрибутивные случаи, n (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	атрибутивные случаи, n (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)		
Инфекция ВИЧ						
Шейка матки	730 (590–790)	78,8 (64,5–86,0)	70 (40–100)	60,7 (30,6–80,6)	800 (660–870)	76,5 (63,6–83,3)
Анус	640 (450–770)	24,2 (17,1–29,5)	200 (120–290)	4,3 (2,5–6,3)	830 (650–1010)	11,4 (8,8–13,8)
Неходжклинская лимфома	4850 (3520–5980)	13,2 (9,6–16,3)	590 (340–870)	1,9 (1,1–2,9)	5440 (4010–6640)	8,1 (6,0–9,9)
Лимфома Ходжкина	270 (190–350)	8,0 (5,7–10,3)	40 (20–60)	1,5 (0,9–2,3)	310 (230–380)	5,3 (3,9–6,6)
Шейка матки	–	–	80 (40–130)	0,7 (0,4–1,1)	80 (40–130)	0,7 (0,4–1,1)
Инфекция ВПЧ						
Шейка матки	–	–	11 970 (11 750–12 190)	100 (98,2–100)	11 970 (11 750–12 190)	100 (98,2–100)
Анус	2310 (2130–2480)	88,1 (81,5–94,8)	4150 (3920–4370)	88,3 (83,4–93,1)	6460 (6160–6740)	88,2 (84,1–92,1)
Влагалище	–	–	860 (740–990)	64,6 (55,4–74,0)	860 (740–990)	64,6 (55,4–74,0)
Пенис	860 (690–1030)	56,9 (45,8–68,6)	–	–	860 (690–1030)	56,9 (45,8–68,6)
Вульва	–	–	2050 (1800–2270)	38,9 (34,1–43,1)	2050 (1800–2270)	38,9 (34,1–43,1)
Ротоглотка	5730 (4900–6690)	37,9 (32,4–44,2)	360 (260–480)	11,2 (8,0–14,9)	6100 (5240–7060)	33,2 (28,5–38,5)
Ротовая полость	630 (380–940)	7,4 (4,5–11,1)	90 (50–160)	1,6 (0,9–2,7)	730 (480–1050)	5,1 (3,4–7,3)

Примечания. Число случаев округлено до десятков. Виды ЗО, ассоциированные с каждым ФР, расположены порядке уменьшения ПАФ.
^aЗначения ПАФ даны для всех видов колоректального рака.

с модифицируемыми факторами, как среди мужчин (99 860), так и среди женщин (85 050), далее шли меланома кожи (45 120 случаев), колоректальный рак (43 080 случаев) и рак мочевого пузыря у мужчин (28 050 случаев), рак молочной железы (68 390 случаев), тела матки (37 640 случаев) и колоректальный рак (33 980 случаев) у женщин (табл. 2).

Активное и пассивное курение

Из всех ФР на долю курения приходились самый высокий процент и наибольшее число случаев ЗО (23,6% всех случаев у мужчин и 14,5% у женщин), из которых около 3/4 были диагностированы у курящих. На рак легкого приходился самый высокий процент всех случаев ЗО, ассоциированных с курением (81,7%), далее следовал рак верхних дыхательных путей и органов пищеварительного тракта (гортань – 73,8%; пищевод – 50,0%; ротовая полость, носоглотка и параназальные синусы – 49,2%) и мочевого пузыря (46,9%; табл. 3). Наибольшее число случаев ЗО, связанных с курением, также составили случаи рака легкого (n=176 190), далее следовали рак мочевого пузыря (n=35 050), рак ротовой полости, носоглотки и параназальных синусов (n=22 960) и колоректальный рак (n=16 510). Пассивное курение добавило еще 5840 случаев рака легкого (2,7%).

Избыточная масса тела

Избыточная масса тела связана с 4,8% всех случаев ЗО у мужчин (n=37 670) и с 10,9% – у женщин (n=85 680; см. рис. 1). Однако этот фактор ассоциировался более чем с половиной случаев рака тела матки (60,3%) и третью случаев рака желчного пузыря (35,5%), печени (33,9%) и почки/почечной лоханки (33,2%; см. табл. 3). В абсолютном выражении избыточная масса тела была причиной наибольшего числа случаев рака почки/почечной лоханки (n=12 250), печени (n=6680) и пищевода (n=4640) у мужчин, рака тела матки (n=31 950), молочной железы (n=26 780) и почки/почечной лоханки (n=7740) у женщин. Влияние избыточной массы тела на риск рака пищевода и желудка более выражено у мужчин, чем у женщин.

Потребление алкоголя

Алкоголь являлся третьим по значению ФР для всех видов ЗО у женщин (6,4%; n=50 110) и четвертым по значению у мужчин (4,8%; n=37 410). Почти половина случаев рака ротовой полости и глотки у мужчин (46,3%; n=14 670) и четверть случаев рака пищевода (28,4%; n=1010), ротовой полости и глотки (27,4%; n=3435) у женщин были связаны с потреблением алкоголя, хотя среди женщин наибольшее число случаев приходилось на рак молочной железы (n=39 060). В целом, доля всех видов ЗО, связанных с потреблением алкоголя, была выше среди мужчин, чем среди женщин, за исключением рака пищевода.

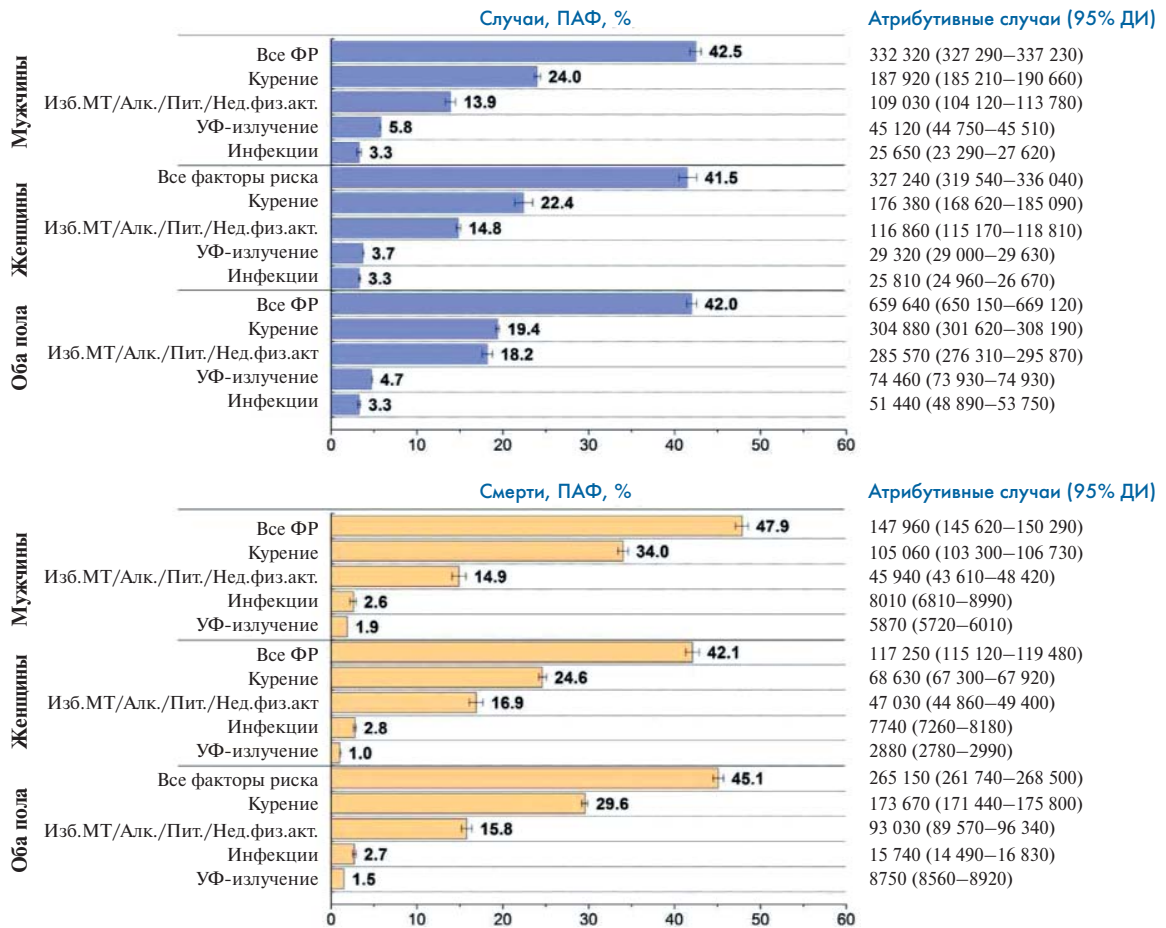


Рис. 3. Оценочное число и доля случаев ЗО и смертей от ЗО, ассоциированных с ФР по группам, у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

ПАФ – процент всех случаев ЗО или смертей от ЗО (исключая немеланомный рак кожи). Число случаев заболевания и смертей округлено до десятков. Группы ФР включают курение (активное и пассивное); избыточную массу тела (Изб. МТ), употребление алкоголя (Алк.), неправильное питание (потребление красного и переработанного мяса; низкое потребление овощей/фруктов, пищевых волокон и кальция – Пит.); недостаток физической активности (Нед. физ. акт.); УФ-излучение (из любого источника); инфекции: Н. рyлогi, ВГВ, ВГС, ВГЧ-8, ВИЧ (только связанный с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой), ВПЧ. Доля случаев ЗО, ассоциированных с неправильным питанием, составила только 4,8% (n=37 810) у мужчин, 3,7% (n=28 880) у женщин и 4,2% (n=66 640) у тех и других вместе; соответствующая пропорция смертей от ЗО составила 5,4% (n=16 630) у мужчин, 4,7% (n=13 230) у женщин и 5,1% (n=29 850) у тех и других вместе.

Неправильное питание

Доля всех видов ЗО, обусловленных неправильным питанием, варьировала от 0,4% для низкого потребления кальция до 1,9% для недостаточного потребления фруктов и овощей. Однако для колоректального рака ПАФ варьировала от 4,9% (6900 случаев) для низкого потребления кальция до 10,3% (14 460 случаев) для низкого потребления пищевых волокон. Высокое содержание красного и переработанного мяса в рационе питания обусловило 5,4 и 8,2% случаев колоректального рака соответственно, причем ПАФ была выше среди мужчин, чем среди женщин. С недостаточным потреблением фруктов и овощей были связаны 17,6% случаев рака ротовой полости и глотки; 17,4% случаев рака гортани и 8,9% случаев рака легкого; больше всего атрибутивных

случаев приходилось на рак легкого (n=19 150). ПАФ для недостаточного потребления овощей, фруктов и пищевых волокон практически не различалась у мужчин и женщин, но для низкого потребления кальция ПАФ была слегка выше у женщин.

Недостаток физической активности

Доля недостатка физической активности в развитии всех видов ЗО составила 2,9%, самый высокий процент пришелся на рак тела матки (26%; n=14 140), однако в численном выражении наибольшее число случаев составил рак ободочной кишки (n=22 930; 16,3% всех случаев колоректального рака); 3,9% рака молочной железы у женщин (n=9290) были также связаны с недостатком физической активности.

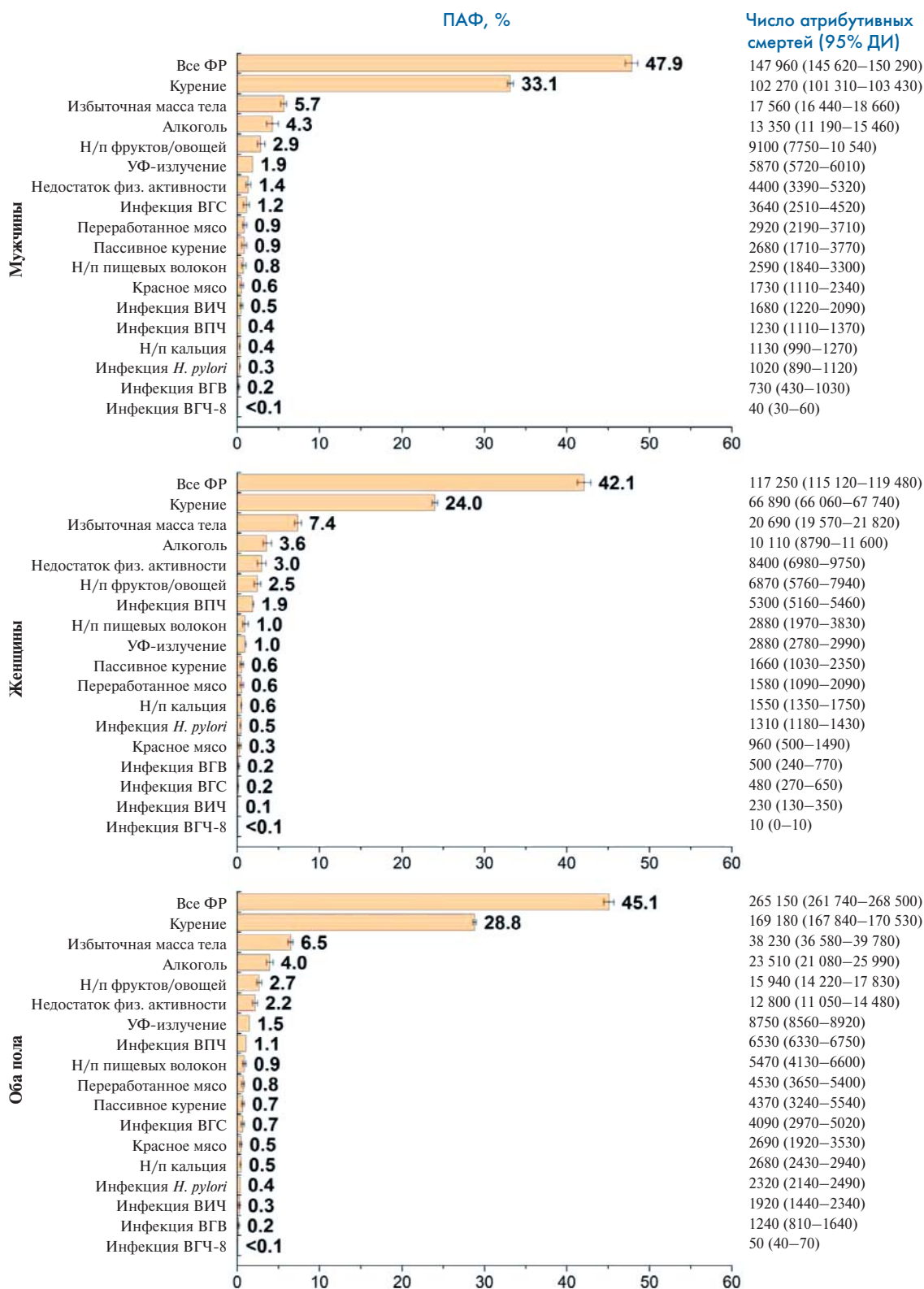


Рис. 4. Оценочное число и доля смертей от ЗО, ассоциированных с оцениваемыми ФР, у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

ПАФ – процент всех смертей от ЗО в США в 2014 г. Общее число смертей (исключая смерть от немеланомного рака кожи) у взрослых старше 30 лет составило 308 915 у мужчин, 278 606 у женщин и 587 521 у тех и других вместе. Число смертей округлено до десятков.

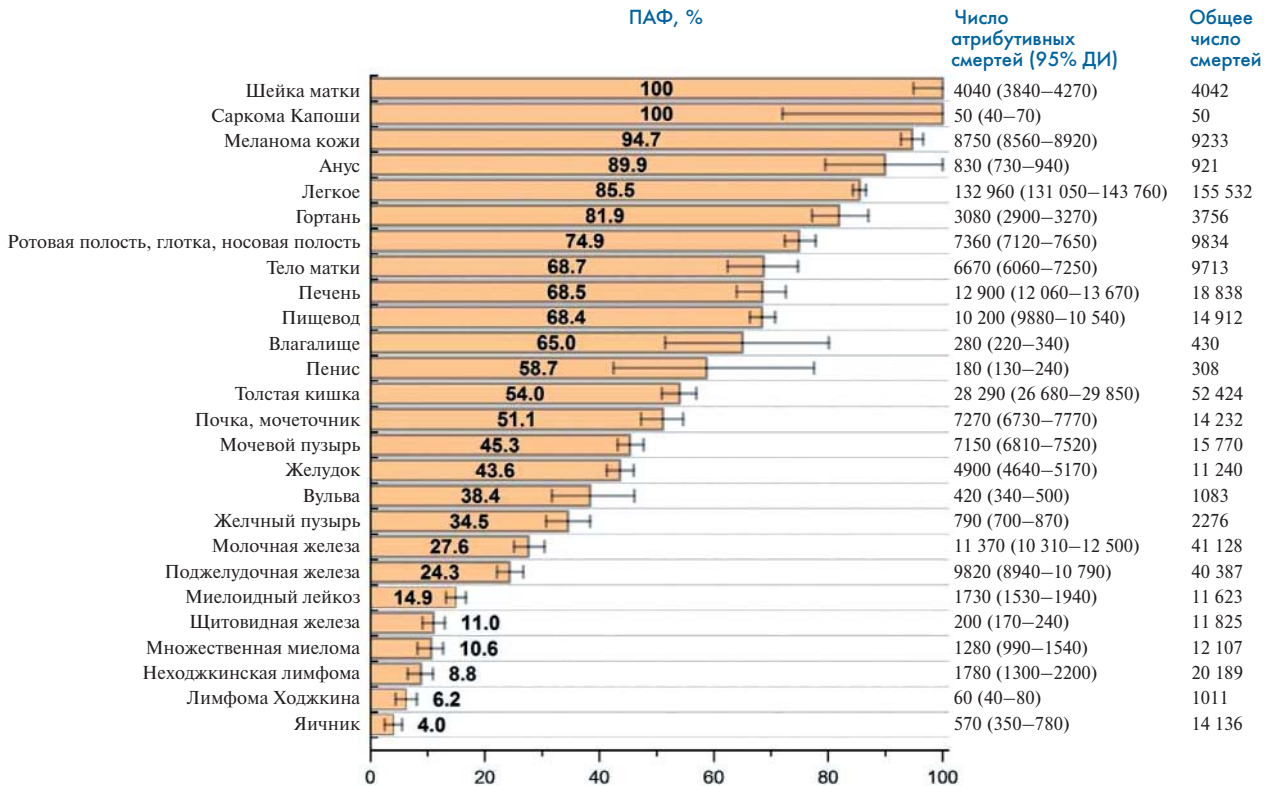


Рис. 5. Оценочное количество и доля смертей от ЗО, ассоциированных с оцениваемыми ФР, и общее число смертей от ЗО у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

«Почка» также включает почечную лоханку; «легкое» включает бронхи и трахею. ПАФ – процент всех смертей от каждого вида рака (для мужчин и женщин вместе). Число атрибутивных смертей округлено до десятков.

Сочетание избыточной массы тела, потребления алкоголя, неправильного питания и сидячего образа жизни обусловило 13,9% случаев ЗО у мужчин (второе место после курения, 24,9%), однако среди женщин сочетание этих факторов играло ведущую роль (22,4%), а курение занимало второе место (14,8%; рис. 3).

Ультрафиолетовое излучение

Несмотря на доказанную связь только с одним видом ЗО, УФ-излучение было вторым по значимости ФР для общего числа случаев ЗО у мужчин (5,8%; n=45 120) и пятым – для общего количества случаев у женщин (3,7%; n=29 320). Около 95% случаев меланомы кожи были связаны с воздействием УФ-лучей; ПАФ были примерно одинаковы для мужчин и женщин.

Инфекции

Доля опухолей, обусловленных инфекционными агентами, включенными в анализ, составила 0,3,3% от всех случаев ЗО (см. рис. 3). По типу инфекций атрибутивная фракция для всех ЗО в совокупности варьировала от 0,1 до 1,2% у мужчин и от менее чем 0,1 до 2,5% у женщин (см. рис. 1). Хотя число случаев ЗО желудка, связанных с инфекцией *H. pylori*, было сходным у мужчин (n=3360) и женщин (n=4070), ПАФ для женщин (45,5%) была вдвое

выше, чем для мужчин (22,6%). В то время как рак печени у женщин был в равной степени связан с инфекцией ВГВ (10,5%) и ВГС (11,6%), у мужчин ПАФ для ВГС (28,4%) была в пять раз выше, чем для ВГВ (5,4%). Все случаи саркомы Капоши были вызваны ГВЧ-8. Неходжкинская лимфома составила самое большое число случаев рака (n=5440), связанных с ВИЧ-инфекцией.

Все случаи рака шейки матки (n=11 970) и 88,2% случаев анального рака (n=6460) были связаны с инфекцией ВПЧ, которая была также ответственна за большую долю ЗО влагалища (64,6%; n=860) и пениса (56,9%; n=860). Процент ВПЧ-ассоциированных случаев ЗО ротоглотки и ротовой полости был выше среди мужчин, чем среди женщин (рак ротоглотки – 37,9% vs 11,2%; рак ротовой полости – 7,4% vs 1,6%).

Смертность

Показатели ПАФ для смертности и для заболеваемости были сходными (рис. 4). Доля всех случаев смерти от ЗО, этиологически связанных с оцениваемыми ФР, в 2014 г. составила 47,9% (147 960 из 308 915) среди мужчин, 42,1% (117 250 из 278 606) среди женщин, и 45,1% среди лиц обо-его пола (265 150 из 587 521). Анализируемые ФР были ответственны более чем за 50% случаев смертей для 14 из 26 видов ЗО (рис. 5). Из всех видов опухолей наибольшее

Таблица 4. Оценочное число и доля смертей, ассоциированных со всеми ФР, и общее число смертей от ЗО у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

Локализация/вид ЗО	ПАФ, % (95% ДИ)	Число атрибутивных смертей (95% ДИ)	Общее число смертей
Мужчины			
Саркома Капоши	100 (70,5–100)	40 (30–60)	44
Меланома кожи	96,0 (93,5–98,4)	5870 (5720–6010)	6113
Анус	90,1 (72,9–100)	320 (260–390)	351
Легкое, бронхи, трахея	88,4 (86,7–90,0)	74 990 (73 570–76 350)	84 859
Гортань	83,1 (77,6–88,7)	2530 (2360–2700)	3045
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	79,2 (76,3–82,7)	5570 (5360–5810)	7032
Печень	72,4 (66,3–77,7)	9860 (9020–10 570)	13 608
Пищевод	70,8 (68,3–73,3)	8450 (8150–8750)	11 936
Пенис	58,7 (42,5–77,5)	180 (130–240)	308
Толстая кишка	57,5 (52,9–61,3)	15 740 (14 480–16 800)	27 393
Почка, почечная лоханка, мочеточник	50,5 (45,3–55,2)	4730 (4240–5170)	9369
Мочевой пузырь	48,7 (45,9–51,9)	5500 (5180–5860)	11 290
Желудок	44,0 (40,5–47,2)	2970 (2730–3180)	6742
Желчный пузырь	32,8 (27,1–39,5)	240 (190–280)	718
Поджелудочная железа	25,3 (22,3–28,6)	5240 (4620–5940)	20 737
Миелоидный лейкоз	17,1 (14,4–19,9)	1130 (950–1310)	6604
Неходжкинская лимфома	14,2 (10,2–17,7)	1580 (1140–1980)	11 155
Щитовидная железа	10,6 (8,0–13,7)	80 (60–110)	793
Множественная миелома	10,3 (7,3–13,5)	680 (480–890)	6586
Лимфома Ходжкина	9,4 (6,5–12,5)	60 (40–70)	598
Женщины			
Шейка матки	100 (94,9–100)	4040 (3840–4270)	4042
Саркома Капоши	100 (33,3–100)	10 (0–10)	6
Меланома кожи	92,3 (89,2–95,8)	2880 (2780–2990)	3120
Анус	89,5 (75,9–100)	510 (430–590)	570
Легкое, бронхи, трахея	82,0 (80,4–83,7)	57 980 (56 820–59 170)	70 673
Гортань	76,2 (66,6–86,8)	540 (470–620)	711
Тело матки	68,7 (62,4–74,7)	6670 (6060–7250)	9713
Влагалище	65,0 (51,5–80,1)	280 (220–340)	430
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	62,5 (57,9–68,0)	1750 (1620–1910)	2802
Пищевод	58,8 (54,6–63,3)	1750 (1620–1880)	2976
Печень	58,3 (52,6–64,4)	3050 (2750–3370)	5230
Почка, почечная лоханка, мочеточник	52,1 (46,0–58,0)	2540 (2240–2820)	4863
Толстая кишка	50,2 (45,8–54,5)	12 570 (11 470–13 650)	25 031
Желудок	43,1 (39,7–46,3)	1940 (1780–2080)	4498
Вульва	38,4 (31,7–46,1)	420 (340–500)	1083
Мочевой пузырь	36,9 (33,8–40,2)	1660 (1520–1800)	4480
Желчный пузырь	35,2 (30,5–40,2)	550 (480–630)	1558
Молочная железа	27,6 (25,1–30,4)	11 370 (10 310–12 500)	41 128
Поджелудочная железа	23,2 (20,2–26,8)	4570 (3970–5270)	19 650
Миелоидный лейкоз	12,0 (10,1–14,1)	600 (510–710)	5019
Щитовидная железа	11,2 (8,4–14,2)	120 (90–150)	1032
Множественная миелома	10,7 (7,6–14,1)	590 (420–780)	5521
Яичник	4,0 (2,5–5,5)	570 (350–780)	14136
Неходжкинская лимфома	2,1 (1,0–3,4)	190 (90–310)	9034
Лимфома Ходжкина	1,4 (0,5–2,4)	10 (0–10)	413

Примечание. Виды ЗО расположены в порядке уменьшения ПАФ. Число атрибутивных смертей округлено до десятков.

Таблица 5. Оценочное число и доля смертей, ассоциированных с потенциально модифицируемыми ФР, у взрослых американцев 30 лет и старше в 2014 г.

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)
Курение						
Легкое	71 300 (70 630–71 940)	84,0 (83,2–84,8)	55 070 (54 330–55 820)	77,9 (76,9–79,0)	126 410 (125 360–127 370)	81,3 (80,6–81,9)
Горлань	2230 (2100–2370)	73,2 (68,8–77,8)	470 (430–510)	66,4 (60,5–72,4)	2700 (2570–2840)	72,0 (68,3–75,7)
Пищевод	6220 (5980–6460)	52,1 (50,1–54,1)	1230 (1150–1310)	41,2 (38,6–43,9)	7440 (7190–7690)	49,9 (48,2–51,6)
Ротовая полость, глотка, носовая полость, параназальные синусы	3530 (3330–3740)	50,2 (47,3–53,2)	1100 (1010–1200)	39,4 (36,2–42,7)	4640 (4400–4870)	47,1 (44,7–49,5)
Мочевой пузырь	5550 (5180–5860)	48,7 (45,9–51,9)	1660 (1520–1800)	36,9 (33,8–40,2)	7150 (6810–7520)	45,3 (43,2–48,7)
Печень	3320 (3010–3630)	24,4 (22,1–26,7)	900 (800–990)	17,2 (15,4–18,9)	4220 (3890–4540)	22,4 (20,7–24,1)
Шейка матки	–	–	790 (680–920)	19,6 (16,7–22,8)	790 (680–920)	19,6 (16,7–22,8)
Почки, почечная лоханка, мочеточник	1820 (1620–2030)	19,4 (17,3–21,6)	650 (570–740)	13,4 (11,7–15,2)	2470 (2250–2700)	17,4 (15,8–18,9)
Желудок	1290 (1090–1470)	19,1 (16,2–21,8)	610 (510–710)	13,6 (11,3–15,7)	1900 (1680–2100)	16,9 (14,9–18,7)
Миелоидный лейкоз	1130 (950–1310)	17,1 (14,4–19,9)	600 (510–710)	12,0 (10,1–14,1)	1730 (1530–1940)	14,9 (13,2–16,7)
Толстая кишка	3630 (3290–3960)	13,3 (12,0–14,4)	2270 (2040–2510)	9,1 (8,2–10,0)	5890 (5480–6310)	11,2 (10,5–12,0)
Поджелудочная железа	2320 (2010–2660)	11,2 (9,7–12,8)	1540 (1310–1750)	7,8 (6,7–8,9)	3860 (3480–4270)	9,6 (8,6–10,6)
Пассивное курение						
Легкое	2690 (1710–3770)	3,2 (2,0–4,4)	1660 (1030–2350)	2,3 (1,5–3,3)	4370 (3240–5540)	2,8 (2,1–3,6)
Избыточная масса тела						
Тело матки	–	–	5500 (4960–6070)	56,7 (51,1–62,4)	5500 (4960–6070)	56,7 (51,1–62,4)
Желчный пузырь	240 (190–280)	32,8 (27,1–39,5)	550 (480–630)	35,2 (30,5–40,2)	790 (700–870)	34,5 (30,7–38,4)
Печень	4450 (3670–5120)	32,7 (26,9–37,6)	1750 (1450–2050)	33,4 (27,8–39,2)	6210 (5390–6960)	32,9 (28,6–36,9)
Почки, почечная лоханка	2780 (2450–3080)	30,4 (26,8–33,7)	1490 (1300–1700)	31,9 (27,7–36,7)	4270 (3920–4620)	30,9 (28,3–33,4)
Пищевод	3540 (3190–3880)	29,7 (26,7–32,5)	480 (430–530)	16,1 (14,3–17,9)	4010 (3670–4380)	26,9 (24,6–29,4)
Поджелудочная железа	3300 (2740–3930)	15,9 (13,2–19,0)	3290 (2720–3990)	16,8 (13,8–20,3)	6610 (5810–7560)	16,4 (14,4–18,7)
Желудок	1180 (1010–1360)	17,5 (15,0–20,2)	340 (290–390)	7,5 (6,4–8,6)	1520 (1340–1700)	13,5 (11,9–15,1)
Молочная железа	–	–	4710 (4260–5140)	11,4 (10,3–12,5)	4710 (4260–5140)	11,4 (10,3–12,5)
Щитовидная железа	80 (60–110)	10,6 (8,0–13,7)	120 (90–150)	11,2 (8,4–14,2)	200 (170–240)	11,0 (9,1–13,0)
Множественная миелома	680 (480–890)	10,3 (7,3–13,5)	590 (420–780)	10,7 (7,6–14,1)	1280 (990–1540)	10,6 (8,2–12,7)
Толстая кишка	1330 (1080–1570)	4,8 (3,9–5,7)	1500 (1000–1530)	5,0 (4,0–6,1)	2590 (2210–2940)	4,9 (4,2–5,6)
Яичник	–	–	570 (350–780)	4,0 (2,5–5,5)	570 (350–780)	4,0 (2,5–5,5)
Употребление алкоголя						
Ротовая полость, глотка	3000 (2830–3180)	44,4 (41,9–47,2)	650 (590–710)	24,6 (22,5–27,1)	3640 (3460–3830)	38,0 (36,9–40,9)
Горлань	750 (660–830)	24,5 (21,7–27,3)	90 (80–110)	12,8 (11,1–14,9)	840 (750–920)	22,3 (20,1–24,6)
Печень	3270 (1970–4840)	24,0 (14,5–35,6)	570 (340–860)	10,9 (6,4–16,4)	3840 (2540–5420)	20,4 (13,5–28,8)
Пищевод	1900 (1620–2130)	15,9 (13,6–17,8)	610 (450–750)	20,6 (15,2–25,2)	2510 (2180–2780)	16,8 (14,6–18,6)
Молочная железа	–	–	6350 (5250–7570)	15,4 (12,8–18,4)	6350 (5250–7570)	15,4 (12,8–18,4)
Толстая кишка	4460 (2870–6150)	16,3 (10,5–22,4)	1810 (1160–2660)	7,2 (4,6–10,6)	6290 (4590–8100)	12,0 (8,8–15,5)

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)
Потребление красного мяса						
Толстая кишка	1730 (1110–2340)	6,3 (4,1–8,5)	960 (500–1490)	3,8 (2,0–5,9)	2690 (1920–3530)	5,1 (3,7–6,7)
Потребление переработанного мяса						
Толстая кишка	2700 (1970–3490)	9,9 (7,2–12,7)	1430 (940–1940)	5,7 (3,7–7,7)	4160 (3310–5060)	7,9 (6,3–9,7)
Желудок	220 (140–310)	3,2 (2,0–4,6)	150 (100–210)	3,4 (2,2–4,6)	370 (270–480)	3,3 (2,4–4,2)
Низкое потребление овощей и фруктов						
Ротовая полость, глотка	1140 (790–1540)	17,0 (11,8–22,8)	480 (290–670)	18,5 (10,9–25,4)	1640 (1190–2060)	17,5 (12,7–22,0)
Гортань	520 (340–690)	17,0 (11,2–22,6)	130 (90–180)	18,4 (12,2–25,2)	650 (470–830)	17,3 (12,4–22,1)
Легкое	7440 (6120–8740)	8,8 (7,2–10,3)	6250 (5150–7340)	8,8 (7,3–10,4)	13 660 (11 910–15 400)	8,8 (7,7–9,9)
Низкое потребление пищевых волокон						
Толстая кишка	2590 (1840–3300)	9,5 (6,7–12,0)	2880 (1970–3830)	11,5 (7,9–15,3)	5470 (4130–6600)	10,4 (7,9–12,6)
Низкое потребление кальция						
Толстая кишка	1130 (990–1270)	4,1 (3,6–4,6)	1550 (1350–1750)	6,2 (5,4–7,0)	2680 (2430–2940)	5,1 (4,6–5,6)
Недостаток физической активности						
Тело матки	–	–	2670 (1840–3470)	27,5 (18,9–35,7)	2670 (1840–3470)	27,5 (18,9–35,7)
Ободочная кишка, исключая прямую*	4400 (3390–5320)	16,0 (12,4–19,4)	4340 (3260–5350)	17,3 (13,0–21,4)	8740 (7220–10 130)	16,7 (13,8–19,3)
Молочная железа	–	–	1410 (1080–1740)	3,4 (2,6–4,2)	1410 (1080–1740)	3,4 (2,6–4,2)
УФ-излучение						
Меланома кожи	5870 (5720–6010)	96,0 (93,5–98,4)	2880 (2780–2990)	92,3 (89,2–95,8)	8750 (8560–8920)	94,7 (92,7–96,6)
Инфекция <i>H. pylori</i>						
Желудок	1020 (890–1120)	15,1 (13,2–16,6)	1310 (1180–1430)	29,1 (26,2–31,8)	2320 (2140–2490)	20,6 (19,1–22,1)
Инфекция ВГВ						
Печень	730 (430–1030)	5,4 (3,1–7,6)	500 (240–770)	9,6 (4,5–14,6)	1240 (810–1640)	6,6 (4,3–8,7)
Инфекция ВГС						
Печень	3550 (2420–4420)	26,1 (17,8–32,5)	450 (260–630)	8,7 (4,9–12,1)	3990 (2860–4900)	21,2 (15,2–26,0)
Неходжклинская лимфома	90 (50–150)	0,8 (0,5–1,3)	20 (10–30)	0,2 (0,1–0,4)	110 (70–170)	0,6 (0,4–0,8)
Инфекция ВГЧ-8						
Саркома Капоши	40 (30–60)	100 (70,5–100)	10 (0–10)	100 (33,3–100)	50 (40–70)	100 (72,0–100)
Инфекция ВИЧ						
Шейка матки	40 (30–50)	88,6 (61,4–100)	0 (0–10)	50,0 (16,7–100)	40 (30–60)	86,0 (60,0–100)
Анус	90 (60–110)	25,1 (17,2–31,6)	20 (10–40)	4,0 (2,3–6,3)	110 (80–140)	12,1 (9,1–14,9)
Неходжклинская лимфома	1500 (1040–1900)	13,5 (9,3–17,0)	170 (70–290)	11,9 (0,8–3,2)	1670 (1210–2090)	8,3 (6,0–10,4)
Лимфома Ходжкина	60 (40–70)	9,4 (6,5–12,5)	10 (0–10)	1,4 (0,5–2,4)	60 (40–80)	6,2 (4,4–8,1)

Продолжение табл. 5

Локализация/ вид ЗО	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)	число атрибутивных смертей (95% ДИ)	ПАФ, % (95% ДИ)
Шейка матки	—	—	30 (20–40)	0,6 (0,4–0,9)	30 (20–40)	0,6 (0,4–0,9)
Инфекция ВПЧ						
Шейка матки	—	—	4040 (3920–4170)	100 (97,1–100)	4040 (3920–4170)	100 (97,1–100)
Анус	320 (260–390)	90,1 (72,9–100)	510 (430–590)	89,5 (75,9–100)	830 (730–940)	89,9 (79,5–100)
Влагалище	—	—	280 (220–340)	65,0 (51,5–80,1)	280 (220–340)	65,0 (51,5–80,1)
Пенис	180 (130–240)	58,7 (42,5–77,5)	—	—	180 (130–240)	58,7 (42,5–77,5)
Вульва	—	—	420 (340–500)	38,4 (31,7–46,1)	420 (340–500)	38,4 (31,7–46,1)
Ротоглотка	570 (480–660)	37,5 (31,8–43,9)	50 (30–70)	10,9 (7,7–15,0)	620 (530–710)	31,5 (27,0–36,5)
Ротовая полость	180 (110–270)	7,3 (4,5–11,1)	20 (10–40)	1,5 (0,8–3,0)	200 (120–290)	5,4 (3,4–7,9)

Примечания. Виды ЗО, ассоциированные с каждым ФР, расположены в порядке уменьшения ПАФ.

^aЗначения ПАФ даны для всех видов колоректального рака.

число случаев смерти, связанных с оцениваемыми ФР, пришлось на долю рака легкого как у мужчин (n=74 990), так и у женщин (n=57 980); далее следовал колоректальный рак и у мужчин (n=15 740), и у женщин (n=12 570), рак печени у мужчин (n=9860) и рак молочной железы у женщин (n=11 370; табл. 4).

Курение было причиной наибольшего числа (n=169 180) и доли (28,8%) всех случаев смерти от ЗО, включая 31,1% у мужчин и 24,0% у женщин. В отличие от заболеваемости, доля и число случаев смерти от опухолей, в развитии которых важную роль играет избыточная масса тела, были сходны для мужчин (5,7%; 17 560 случаев смертей) и женщин (7,4%; 20 690 случаев смертей; см. рис. 4). Третьим по значимости фактором смертности как для мужчин (n=13 350; 4,3% всех случаев смертей от ЗО), так и для женщин (n=10 110; 3,6% всех случаев смертей от ЗО) было потребление алкоголя. Сочетание избыточной массы тела, потребления алкоголя, неправильного питания и недостатка физической активности обусловило 14,9% случаев смертей от ЗО у мужчин и 16,9% у женщин (см. рис. 3). Доля случаев смерти от ЗО, в развитии которых важную роль играют инфекционные факторы, составила 2,6% у мужчин и 2,8% у женщин, что было несколько выше, чем для УФ-излучения (1,9 и 1,0% соответственно). Доля и число случаев смерти, этиологически связанных с оцениваемыми факторами, по отдельным видам ЗО представлены в табл. 5.

Обсуждение

Мы установили, что 42% всех случаев заболевания и почти половина всех случаев смерти от ЗО (659 640 и 265 150 соответственно) в США в 2014 г. были связаны с анализируемыми ФР. Курение доминировало над остальными ФР и ассоциировалось с 20% всех случаев возникновения ЗО и 30% всех случаев смерти от них; вторым по значимости фактором являлась избыточная масса тела. Самая высокая заболеваемость и смертность, ассоциированная с потенциально модифицируемыми ФР, отмечалась для рака легкого и колоректального рака.

Доля всех случаев заболеваемости и смертности, обусловленных курением, потреблением красного и переработанного мяса, инфицированием ВГС, УФ-излучением и ВИЧ-инфекцией, была выше среди мужчин, чем среди женщин, что отражало историческое преобладание этих ФР среди мужского населения.⁴⁸⁻⁵³ В отличие от мужчин, среди женщин доля случаев заболеваемости и смертности, связанных с такими ФР, как избыточная масса тела, потребление алкоголя, недостаток физической активности, инфицированность ВПЧ, была больше, в основном за счет рака молочной железы, эндометрия и шейки матки.

Полученные в нашем исследовании показатели ПАФ в целом были сравнимы с теми, которые были выявлены в более ранних исследованиях с использованием аналогичных методов.⁵⁻¹¹ Однако есть несколько существенных отличий, в основном касающихся доли отдельных видов ЗО, связанных с конкретными ФР. Например, предыдущие исследования продемонстрировали большую долю ВГС-ассоциированного рака печени у женщин (26–28%), чем у мужчин (18–19%),^{8,54} а в нашем исследовании результаты были обратными (28% у мужчин по сравнению с 12% у женщин), что соответствовало преобладанию инфицированности ВГС среди мужчин.⁵¹ В предыдущих оценках ПАФ для смертности, специфически связанной с избыточной массой тела, была несколько ниже

для мужчин (4% vs 6% в нашем исследовании) и выше для женщин (14% vs 7%).⁵⁵ Однако эти оценки базировались на данных относительно узкой возрастной группы, и использовались оценки риска для всех видов ЗО в совокупности без учета распределения случаев смертей и относительных рисков по отдельным видам опухолей.

В нескольких предыдущих анализах были приведены данные относительно доли отдельных видов ЗО, связанных с различными ФР в США, основанные на результатах когортных исследований,^{56,57} и результаты некоторых из этих исследований несколько отличались от наших. Например, по сравнению с нашим анализом, значения ПАФ заболеваемости ЗО в когортах работников здравоохранения, приведенные М. Song и Е. Giovannucci,⁵⁶ были ниже, чем в нашем исследовании, как для мужчин (33% vs 43% в нашем исследовании), так и для женщин (25% vs 42%), значения ПАФ для смертности были немного ниже у мужчин (44% vs 48%) и выше у женщин (48% vs 42%). Низкие значения ПАФ в этом исследовании могли быть связаны с меньшим числом рассматриваемых ФР, а также с объединением в группу низкого риска людей, умеренно потребляющих алкоголь и бывших курильщиков. В целом, однако, данные по ПАФ, полученные в результате анализа отдельных когорт, нельзя экстраполировать на все население США, в основном из-за потенциальных различий в экспозиции к определенным ФР среди населения в целом и в отдельных группах.^{58,59}

Курение

Несмотря на то что распространенность курения за последние 50 лет значительно снизилась,^{41,48,60} этот фактор остается ведущим с точки зрения риска онкологической заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и среди женщин: на его долю приходится 19% всех случаев онкологических заболеваний и 29% всех случаев смерти от них. Эти цифры сравнимы с данными предыдущих исследований.⁵⁹ Наши результаты еще раз подчеркивают, что расширение программ по борьбе с курением может оказать наибольший эффект на снижение заболеваемости и смертности от ЗО в Соединенных Штатах. Стоит отметить, что мы не включали в анализ другие табачные продукты, кроме сигарет,^{14,61} и рассматривали только те виды опухолей, причинная связь которых с курением считается доказанной (монографии МАИР), хотя сейчас появляется все больше данных, подтверждающих связь курения с другими видами ЗО (например, раком молочной железы).⁶² В более раннем исследовании, в котором также анализировались эти виды ЗО, показатель ПАФ для курения составил 32%.⁶³ Кроме того, значительная доля случаев смертей от ЗО, которые были отнесены к категории неизвестной этиологии, на самом деле могут быть связаны с курением.⁶² Таким образом, реальные заболеваемость и смертность от ЗО, связанных с курением, могут быть гораздо выше тех, которые представлены в нашем анализе.

Меры по борьбе с курением, уже доказавшие свою эффективность, включают повышение налогов, антитабач-

ные законодательства, помощь в отказе от курения, предупреждающие надписи на пачках сигарет, проведение антитабачных кампаний в средствах массовой информации, запрет рекламы.⁴⁸ В США налогообложение, по-видимому, имеет наибольший эффект, далее следуют антитабачные законы, которые могут значительно снизить воздействие пассивного курения и связанные с ним проблемы.^{48,64,65}

Повышение акцизов на табачную продукцию больше всего затрагивает людей с низким уровнем дохода, среди которых процент курящих очень высок, а также молодежь, поскольку высокие цены могут помешать им начать курить.^{48,65,66} Однако существуют значительные различия между штатами в том, что касается числа и строгости антитабачных законов.^{9,64,66} Например, официальный налог на пачку сигарет в апреле 2017 г. составлял от 0,17 доллара в штате Миссури до 4,35 доллара в штате Нью-Йорк (плюс еще 1,50 доллара в городе Нью-Йорк).⁶⁷ Кроме того, к июлю 2017 г. только в 25 штатах и округе Колумбия действовали законы, запрещающие курение на рабочих местах, в ресторанах и барах.⁶⁸ На сегодняшний день ни в одном из штатов не действуют все антитабачные меры, рекомендованные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC).⁶⁹

Важно также интегрировать меры по профилактике курения и поддержке в отказе от курения в общую систему здравоохранения.⁷⁰ Сейчас эти возможности используются недостаточно, особенно если речь идет о лицах с низким уровнем дохода и лицах, не имеющих медицинской страховки.⁷¹ Кроме того, в США в 2015 г. менее 4% курильщиков и бывших курильщиков, находящихся в группе риска, получили рекомендации пройти скрининг на рак легкого.⁷² В целом, повсеместное внедрение эффективных мер контроля и профилактики рака, в том числе мер по борьбе с курением, является в США достаточно трудной задачей. Необходимо шире информировать население о рисках, связанных с курением, чтобы препятствовать приобщению к этой привычке и способствовать отказу от нее. Важно также обеспечить равный доступ к услугам, которые могут помочь отказаться от курения. Однако самое главное — это последовательно проводить антитабачную политику на всех уровнях, от местного до федерального, чтобы существенно снизить долю заболеваний, связанных с курением.^{69,74}

Избыточная масса тела, потребление алкоголя, неправильное питание и недостаток физической активности

По данным нашего исследования, примерно 7–8% всех случаев заболевания и смерти от ЗО в США были обусловлены избыточной массой тела и от 4 до 6% — употреблением алкоголя, что примерно соответствовало и другим недавним оценкам.^{6,7,11,75} В более ранних анализах отмечалась достаточная вариабельность факторов и критериев оценки значения ПАФ для неправильного питания,⁷⁶ однако в последних исследованиях показатели

были сравнимы с нашими данными (4–5% всех случаев заболевания ЗО и смертей от них).⁷⁷ По нашим оценкам, значения ПАФ для недостаточной физической активности были немного выше (2–3% всех случаев заболевания и смерти от ЗО), чем в предыдущих исследованиях.⁴

Сочетание избыточной массы тела, потребления алкоголя, неправильного питания и недостаточной физической активности обусловило самую высокую долю всех случаев ЗО у женщин и было вторым после курения у мужчин. Сочетание этих четырех ФР также было ответственным за вторую по величине долю случаев смерти как среди мужчин, так и среди женщин. Эти данные отражают недооценку важности соблюдения рекомендаций по контролю массы тела, сокращению потребления алкоголя, правильному питанию и физической активности. Результаты крупных проспективных эпидемиологических исследований подтверждают, что соблюдение рекомендаций по здоровому образу жизни и профилактике рака Американского противоракового общества, т. е. поддержание оптимальной массы тела, ограничение потребления алкоголя, здоровый рацион питания и физическая активность,³⁸ сопряжено с уменьшением риска онкологической заболеваемости и смертности.^{78,79} Сейчас почти 3/4 взрослых и 1/3 детей и подростков в возрасте от 2 до 19 лет имеют лишний вес или страдают ожирением.^{80,81} Кроме того, многие американцы регулярно потребляют алкоголь и не соблюдают рекомендации по питанию.^{49,60,82} Несмотря на некоторое увеличение уровня физической активности за последние десятилетия, малоподвижный образ жизни остается в США довольно распространенным явлением.⁸³

Избыточная масса тела, приобретенная в детстве, часто сохраняется в подростковом и взрослом возрасте, увеличивая риск развития ЗО,^{84,85} а значит, контроль массы тела в детском возрасте должен стать центральным пунктом любой стратегии по борьбе с эпидемией ожирения.^{86,87} Важно оказать влияние на отношение к этой проблеме в семье и в школе, чтобы способствовать изменению рациона питания, увеличению физической активности и контролю массы тела.^{88–90} В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что активное вмешательство в стиль жизни с целью обеспечения здорового питания и необходимого уровня физической активности приносит пользу взрослому населению,^{91,92} хотя долговременный эффект такого вмешательства на популяционном уровне в целом довольно скромный.^{83,88,89} Поведенческие меры с целью снижения потребления алкоголя были сосредоточены, в основном, на лицах, страдающих алкогольной зависимостью, и показали смешанные результаты,⁹³ а информация об общем потреблении алкоголя остается очень ограниченной.

Эффективное применение профилактических стратегий в системе здравоохранения (консультации, скрининг и лечение) и повышение информированности населения при помощи образовательных кампаний могут способствовать решению проблемы избыточной массы тела и потребления алкоголя, а также изменить рацион питания и

увеличить физическую активность населения.^{84,92,94–98} Могут принести пользу некоторые законодательные меры, направленные на повышение налогов и ограничение продаж вредных высококалорийных продуктов питания, сахаросодержащих напитков и алкоголя, регулирование розничных продаж алкоголя, установление дней недели и времени дня для торговли алкогольными напитками; улучшение городской инфраструктуры (общественного транспорта, пешеходных дорожек).^{99–103} Например, как и в случае с табачными изделиями, повышение налогов на алкоголь было связано с существенным снижением его потребления.¹⁰⁴ Однако для определения наиболее действенных мер профилактики, особенно таких, которые могли бы быть максимально эффективными на местном уровне, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

УФ-излучение

По результатам нашего исследования, почти 95% случаев меланомы кожи и смертей от нее в США были связаны с воздействием УФ-излучения, что соответствует данным предыдущих исследований.⁴⁶ Кроме того, УФ-излучение солнечных лучей и источников искусственного облучения в солярии повышает риск развития немеланомных опухолей кожи, в частности плоскоклеточного рака, от которого в США ежегодно проходят лечение 4,3 млн человек. Эти виды опухолей менее фатальны, однако связаны со значительными финансовыми потерями.¹⁰⁵ Число случаев меланомы и других видов рака кожи в США увеличивается, и их профилактика стоит в числе важных задач.^{105–107}

Протективные меры, направленные на уменьшение воздействия УФ-излучения, включая ограничение пребывания на солнце, ношение закрытой одежды, головных уборов и солнцезащитных очков, использование специальных кремов и средств для кожи, способствуют снижению риска развития рака кожи.¹⁰⁸ Несмотря на необходимость дальнейшего изучения эффективности солнцезащитных кремов, результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что риск меланомы кожи снижается при регулярном применении перечисленных защитных средств.^{110,111,112} Однако уровень внедрения и осуществления мер по защите от УФ-излучения в США еще далек от оптимального и его необходимо повышать и укреплять с помощью активных действий на местном уровне.^{108,113}

Ограничение на пользование соляриями особенно актуально для подростков, поскольку воздействие УФ-излучения именно в молодом возрасте связано с повышенным риском развития рака кожи к 50 годам.^{114,115} Меры, ограничивающие доступ в солярии, принятые на федеральном уровне или на уровне штата, образовательные программы для молодых людей на тему о вреде УФ-излучения должны способствовать снижению популярности соляриев среди молодежи в ближайшие годы.^{116–118} Однако из-за значительных вариаций в законодательстве (например, разные возрастные ограничения) или нарушений установленных правил в отдельных штатах многие подростки все еще являют-

ся постоянными посетителями соляриев; речь идет об 1,2 млн (7%) старшеклассников по данным за 2015 г.¹¹⁸

Инфекции

Примерно 3% случаев ЗО в нашем исследовании были связаны с инфекциями. В более раннем исследовании этот показатель составил 4% и включал также менее распространенные типы инфекций.¹⁰ Число лиц, инфицированных *H. pylori*, в США снизилось за последние сто лет; произошло это в результате улучшения санитарных и жилищных условий и более широкого использования антибиотиков для лечения данной инфекции.¹¹⁹ Эта тенденция сопровождалась снижением заболеваемости некардиальным раком желудка.¹²⁰ Сейчас скрининг на наличие инфекции *H. pylori* и последующее лечение рекомендуются только людям с определенными заболеваниями. Данных, свидетельствующих о пользе рутинного скрининга в популяции в целом, нет.^{121,122}

В отличие от инфекции *H. pylori*, число лиц, инфицированных ВГС, выросло в США за вторую половину XX в. (в основном, среди родившихся в период «бэби-бума»),⁵¹ что частично способствовало росту заболеваемости раком печени.¹²³ Меры по снижению инфицирования ВГВ и ВГС включают санитарно-гигиеническое просвещение населения, вакцинацию против ВГВ, скрининг и лечение инфекции ВГС и масштабные программы по предотвращению распространения вирусной инфекции в группах высокого риска (например, среди наркоманов), однако в США эти меры используются недостаточно.^{123–127} Например, тестирование на наличие ВГС рекомендуется всем, кто родился в период «бэби-бума», однако, по отчетам, эту процедуру прошли лишь 14%.¹²⁸ Охват вакцинацией против ВГВ составляет только 65% среди работников здравоохранения, и он еще ниже среди взрослых американцев, относящихся к группе высокого риска, которым рекомендована вакцинация против ВГВ (например, 27% среди лиц с хроническими заболеваниями печени).¹²⁷

Активная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфицированных снижает риск развития ЗО, появление которых означает начало синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа), таких как саркома Капоши, неходжкинская лимфома и рак шейки матки.^{129,130} В то же время все более широкое применение высокоэффективной антиретровирусной терапии положительно влияет на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных, что ведет к увеличению заболеваемости среди них теми формами ЗО, которые непосредственно не связаны с иммунодефицитом.^{129,130} Поскольку большинство канцерогенно опасных инфекций (попадающих в организм теми же путями, что и ВИЧ) и курение распространены среди ВИЧ-инфицированных,¹³¹ рекомендованная вакцинация (в том числе вакцинация против ВПЧ до 26 лет и против ВГВ в любом возрасте),¹³² скрининг (например, на выявление ВГС) и меры, способствующие отказу от курения, особенно важны в этой группе.

В последние десятилетия в США можно наблюдать противоречивые тенденции заболеваемости некоторыми видами опухолей, ассоциированными с инфекцией ВПЧ. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки снижаются с середины XX в., в основном благодаря широкому применению скрининга.¹³³ И наоборот, заболеваемость раком основания языка и миндалин среди молодых мужчин и анальным раком среди мужчин и женщин растет, отчасти из-за изменения сексуального поведения.^{134–136} Хотя вакцинация против ВПЧ снижает риск анально-генитального рака и рекомендована в возрасте 11–12 лет (максимальный возраст — до 26 лет),¹³⁷ в 2016 г. в США были вакцинированы только 50% женщин и 38% мужчин в возрасте 13–17 лет.¹³⁸ Кроме того, показатели частоты проведения скрининга рака шейки матки среди незастрахованных женщин, у которых инфекция ВПЧ встречается чаще, гораздо ниже, чем среди женщин, имеющих оплаченную страховку (61% vs 84% соответственно).⁶⁰

Сильные и слабые стороны исследования

Мы рассчитали значения ПАФ для возникновения ЗО и смерти от них в связи с рядом потенциально модифицируемых ФР (в том числе некоторых факторов, которые не были включены в предыдущие исследования). Использовались имеющиеся репрезентативные национальные данные о частоте экспозиции к этим факторам и их связи с заболеваемостью (с поправкой на отсрочку поступления данных) и, соответственно, показателями ОР. Для расчета ПАФ мы использовали системный подход. Кроме того, данные об экспозиции и заболевании ЗО были в основном получены за один и тот же временной период. Соответственно полученные нами значения ПАФ основаны на сопоставимых данных, т. е. ФР и отдельных ЗО.

Однако в исследованиях, где значения ПАФ рассчитывались для форм опухолей, ассоциированных с определенными факторами, существует и ряд ограничений. Так, например, ограничения могут быть связаны с неоднородностью некоторых популяционных показателей, для которых рассчитывался ОР. Кроме того, мы использовали одни и те же показатели риска при расчетах заболеваемости и смертности, так как они часто (с некоторыми исключениями) были доступны только для заболеваемости. На показатели выживаемости онкологических больных и, соответственно, на смертность могли повлиять и иные ФР, помимо тех, которые непосредственно воздействовали на заболеваемость. Аналогичным образом, выживаемость для некоторых подтипов ЗО, для которых мы рассчитывали смертность, основываясь на заболеваемости, может отличаться от выживаемости для других подтипов (например, 5-летняя выживаемость для рака ободочной кишки немного ниже, чем для рака прямой кишки). В нашем исследовании мы старались использовать в основном не исторические, а самые последние имеющиеся данные об экспозиции к тому или иному ФР, поскольку для большинства факторов период от начала воздействия до начала заболевания точно опре-

делить невозможно.^{139,140} Следовательно, наши оценки ПАФ, с учетом возможной вариабельности уровней экспозиции в последние годы, могут быть как заниженными, так и завышенными.

И наконец, при расчетах ПАФ мы исходили из того, что ФР независимы и не взаимодействуют. Мы не располагали достаточной информацией, позволяющей оценить характер или степень их возможного взаимодействия на популяционном уровне. Следовательно, некоторые значения ПАФ могут быть слегка завышенными. И наоборот, мы не учитывали другие потенциально модифицируемые ФР, как, например, грудное вскармливание, из-за недостатка данных. Мы также не рассматривали некоторые возможно ассоциированные с развитием определенных форм ЗО факторы, по поводу которых ни МАИР, ни WCRF/AICR не располагали достаточно убедительными данными об их причинной связи (в частности, это касалось курения),⁶² несмотря на постепенно накапливающиеся свидетельства таких ассоциаций. Таким образом, мы могли занижить реальный процент онкологических заболеваний, обусловленных воздействием отдельных ФР и всех ФР в совокупности. Кроме того, влияние некоторых факторов может быть более значительным в подростковом или детском возрасте (например, влияние избыточной массы тела на риск развития колоректального рака¹⁴²), и степень этого влияния невозможно оценить, используя показатели ОР для взрослого населения. Необходимы дополнительные исследования связи между воздействием ФР в детском возрасте и развитием онкологических заболеваний в дальнейшем — во взрослом возрасте.

Выводы

По нашим данным, 42% всех случаев заболеваемости и почти 50% всех смертей от ОЗ в США в 2014 г. были ассоциированы с потенциально модифицируемыми ФР, экспозицию ко многим из которых можно было бы снизить при помощи эффективных мер профилактики, таких как акцизные налоги на табачные продукты, позволяющие уменьшить распространенность курения, или вакцинация ВГВ и ВПЧ. Данные нашего исследования подтверждают необходимость повсеместного применения известных профилактических мер для снижения заболеваемости и преждевременной смертности от тех видов ЗО, которые имеют причинную связь с потенциально модифицируемыми ФР. Расширенный доступ к профилактическому здравоохранению и информирование населения о возможных превентивных мерах должны стать частью государственной стратегии, обеспечивающей широкий и равный для всех доступ к этим мерам для ускорения прогресса в борьбе с ЗО. Тем не менее необходимо дальнейшее углубленное изучение некоторых ФР, рассматриваемых в этом анализе, например неправильного питания, для более активного и эффективного внедрения действенных профилактических мер, особенно в группах высокого риска. Необходимы также исследования в области этиологии ЗО, в особенности тех видов опухолей, для которых потенциально модифицируемые факторы риска со значительными популяционными атрибутивными фракциями еще недостаточно изучены (например, рака предстательной или поджелудочной железы), или тех, для которых причинная связь с определенными факторами не до конца доказана.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
2. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:2006-2014.
3. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Total Expenses and Percent Distribution for Selected Conditions by Type of Service: United States, 2014. Medical Expenditure Panel Survey Household Component Data (generated interactively 2017). Rockville, MD: AHRQ, US Department of Health and Human Services; 2017.
4. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors [serial online]. *PLoS Med.* 2009;6:e1000058.
5. Siegel RL, Jacobs EJ, Newton CC, et al. Deaths due to cigarette smoking for 12 smoking-related cancers in the United States. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1574-1576.
6. Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health.* 2013;103:641-648.
7. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16:36-46.
8. Makarova-Rusher OV, Altekruse SF, McNeel TS, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2016;122:1757-1765.
9. Lortet-Tieulent J, Goding Sauer A, Siegel RL, et al. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1792-1798.
10. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e609-e616.
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Preventability Estimates. wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability-estimates. Accessed August 31, 2017.
12. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-119. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC; 2017. monographs.iarc.fr/ENG/Classification/. Accessed August 31, 2017.
13. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens — Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321-322.
14. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens — Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10:1033-1034.
15. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens — Part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009;10:751-752.
16. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16:1599-1600.
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375:794-798.
18. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Findings and Reports.

- wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-findings-reports. Accessed August 31, 2017.
19. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
 20. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Pancreatic-Cancer-2012-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Endometrial-Cancer-2013-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Ovarian-Cancer-2014-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 23. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Gallbladder Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Gallbladder-Cancer-2015-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 24. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Kidney Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Kidney-Cancer-2015-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 25. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Liver-Cancer-2015-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 26. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Stomach Cancer. wcrf.org/sites/default/files/Stomach-Cancer-2016-Report.pdf. Accessed August 31, 2017.
 27. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Oesophageal Cancer. wcrf.org/sites/default/files/CUP%20OESOPHAGEAL_WEB.pdf. Accessed August 31, 2017.
 28. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Colorectal Cancer. wcrf.org/sites/default/files/CUP%20Colorectal%20Report_2017_Digital.pdf. Accessed August 31, 2017.
 29. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Breast Cancer. wcrf.org/sites/default/files/CUP_BREAST_REPORT_2017_WEB.pdf. Accessed August 31, 2017.
 30. National Program of Cancer Registries (NPCR) and Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: NPCR and SEER Incidence USCS 2005–2014 Public Use Research Database. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; and Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Released August 2017, based on the November 2016 submission. cdc.gov/cancer/npcr/public-use. Accessed August 31, 2017.
 31. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) and Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Total US (1990-2014) <Katrina/Rita Population Adjustment>-Linked To County Attributes-Total US, 1969–2015 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released December 2016. Underlying mortality data provided by the National Center for Health Statistics.
 32. Clegg LX, Feuer EJ, Midthune DN, Fay MP, Hankey BF. Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1537–1545.
 33. North American Association of Central Cancer Registries. Delay Adjustment. Springfield, IL: North American Association of Central Cancer Registries; 2017. naaccr.org/delay-adjustment/. Accessed August 31, 2017.
 34. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site April 2017.
 35. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health Interview Surveys, 2013 and 2014. Public-use data file and documentation. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2017. cdc.gov/nchs/nhis/data-questionnaires-documentation.htm. Accessed August 31, 2017.
 36. Rey G, Boniol M, Jouglu E. Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006. *Addiction.* 2010;105:1018–1029.
 37. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_questionnaires.htm. Accessed August 31, 2017.
 38. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:30–67.
 39. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015;175:959–967.
 40. Max W, Sung HY, Shi Y. Deaths from secondhand smoke exposure in the United States: economic implications. *Am J Public Health.* 2012;102:2173–2180.
 41. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: 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.
 42. Toozé JA, Midthune D, Dodd KW, et al. A new statistical method for estimating the usual intake of episodically consumed foods with application to their distribution. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:1575–1587.
 43. Toozé JA, Kipnis V, Buckman DW, et al. A mixed-effects model approach for estimating the distribution of usual intake of nutrients: the NCI method. *Stat Med.* 2010;29:2857–2868.
 44. Greenland S. Interval estimation by simulation as an alternative to and extension of confidence intervals. *Int J Epidemiol.* 2004;33:1389–1397.
 45. Benichou J. A review of adjusted estimators of attributable risk. *Stat Methods Med Res.* 2001;10:195–216.
 46. Armstrong BK, Krickler A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3:395–401.
 47. Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:741–760; quiz 761–744.
 48. Levy DT, Meza R, Zhang Y, Holford TR. Gauging the effect of US tobacco control policies from 1965 through 2014 using SimSmoke. *Am J Prev Med.* 2016;50:535–542.
 49. Han BH, Moore AA, Sherman S, Keyes KM, Palamar JJ. Demographic trends of binge alcohol use and alcohol use

- disorders among older adults in the United States, 2005–2014. *Drug Alcohol Depend.* 2017;170:198–207.
50. Daniel CR, Cross AJ, Koebrick C, Sinha R. Trends in meat consumption in the USA. *Public Health Nutr.* 2011;14:575–583.
 51. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med.* 2014;160:293–300.
 52. Wu S, Cho E, Li WQ, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of severe sunburn and risk of skin cancer among women and men in 2 prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2016;183:824–833.
 53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Surveillance Report, 2015. Vol 27. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html. Accessed July 24, 2017.
 54. Wèlzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1314–1321.
 55. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1623–1638.
 56. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2:1154–1161.
 57. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control.* 2000;11:579–588.
 58. Jackson R, Chambless LE, Yang K, et al. Differences between respondents and non-respondents in a multicenter community-based study vary by gender ethnicity. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1441–1446.
 59. Drivsholm T, Eplöv LF, Davidsen M, et al. Representativeness in population-based studies: a detailed description of nonresponse in a Danish cohort study. *Scand J Public Health.* 2006;34:623–631.
 60. Sauer AG, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA. Updated review of prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:1192–1208.
 61. Andreotti G, Freedman ND, Silverman DT, et al. Tobacco use and cancer risk in the Agricultural Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:769–778.
 62. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality – beyond established causes. *N Engl J Med.* 2015;372:631–640.
 63. Jacobs EJ, Newton CC, Carter BD, et al. What proportion of cancer deaths in the contemporary United States is attributable to cigarette smoking? *Ann Epidemiol.* 2015;25:179–182 e171.
 64. Mader EM, Lapin B, Cameron BJ, Carr TA, Morley CP. Update on performance in tobacco control: a longitudinal analysis of the impact of tobacco control policy and the US adult smoking rate, 2011–2013. *J Public Health Manag Pract.* 2016;22:E29–E5.
 65. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD005992.
 66. Islami F, Ward EM, Jacobs EJ, et al. Potentially preventable premature lung cancer deaths in the USA if overall population rates were reduced to those of educated whites in lower-risk states. *Cancer Causes Control.* 2015;26:409–418.
 67. Campaign for Tobacco-Free Kids. State Cigarette Excise Tax Rates and Rankings. Washington, DC: Campaign for Tobacco-Free Kids; 2017. tobaccofreekids.org/research/factsheets/pdf/0097.pdf. Accessed August 15, 2017.
 68. American Nonsmokers' Rights Foundation. Overview List – How Many Smoke-free Laws? Berkeley, CA: American Nonsmokers' Rights Foundation; 2017. no-smoke.org/pdf/mediaordlist.pdf. Accessed August 16, 2017.
 69. American Cancer Society Cancer Action Network. How Do You Measure Up? A Progress Report on State Legislative Activity to Reduce Cancer Incidence and Mortality. 15th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017. acscan.org/sites/default/files/National%20Documents/HDYMU-2017.pdf. Accessed August 15, 2017.
 70. Maciosek MV, LaFrance AB, Dehmer SP, et al. Updated priorities among effective clinical preventive services. *Ann Fam Med.* 2017;15:14–22.
 71. Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults – United States, 2000–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;65:1457–1464.
 72. Jemal A, Fedewa SA. Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States – 2010 to 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3:1278–1281.
 73. Emmons KM, Colditz GA. Realizing the potential of cancer prevention – the role of implementation science. *N Engl J Med.* 2017;376:986–990.
 74. Brawley OW. The role of government and regulation in cancer prevention. *Lancet Oncol.* 2017;18:e483–e493.
 75. Praud D, Rota M, Rehm J, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer.* 2016;138:1380–1387.
 76. Blot WJ, Tarone RE. Doll and Peto's quantitative estimates of cancer risks: holding generally true for 35 years [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv044.
 77. Colditz GA, Wei EK. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. *Annu Rev Public Health.* 2012;33:137–156.
 78. McCullough ML, Patel AV, Kushi LH, et al. Following cancer prevention guidelines reduces risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1089–1097.
 79. Kabat GC, Matthews CE, Kamensky V, Hollenbeck AR, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:558–569.
 80. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA.* 2016;315:2284–2291.
 81. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, Potentially Preventable Cancers in US 52 CA: A Cancer Journal for Clinicians 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA.* 2016;315:2292–2299.
 82. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Miech RA. Monitoring the Future. National Survey Results on Drug Use, 1975–2014: Volume 2, College Students and Adults Ages 19–55. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015.
 83. An R, Xiang X, Yang Y, Yan H. Mapping the prevalence of physical inactivity in US States, 1984–2015 [serial online]. *PLoS One.* 2016;11:e0168175.
 84. Wilfley DE, Staiano AE, Altman M, et al. Improving access and systems of care for evidence-based childhood obesity treatment: conference key findings and next steps. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25:16–29.
 85. Song M, Hu FB, Wu K, et al. Trajectory of body shape in early and middle life and all cause and cause specific mortality: results from two prospective US cohort studies [serial online]. *BMJ.* 2016;353:i2195.
 86. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet.* 2011;378:815–825.
 87. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH,

- et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27.
88. Mead E, Brown T, Rees K, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese children from the age of 6 to 11 years [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012651.
 89. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012691.
 90. Cauchi D, Glonti K, Petticrew M, Knai C. Environmental components of childhood obesity prevention interventions: an overview of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016;17:1116-1130.
 91. Samdal GB, Eide GE, Barth T, Williams G, Meland E. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic review and meta-regression analyses [serial online]. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14:42.
 92. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Bibbins-Domingo K, et al. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017;318:167-174.
 93. Simoneau H, Kamgang E, Tremblay J, Bertrand K, Brochu S, Fleury MJ. Efficacy of extensive intervention models for substance use disorders: a systematic review [published online ahead of print 2017]. *Drug Alcohol Rev.* doi: 10.1111/dar.12590.
 94. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much – A Clinician’s Guide, 2005. Rockville, MD: National Institutes of Health; 2005.
 95. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Bibbins-Domingo K, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2017;317:2417-2426.
 96. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for and management of obesity in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:373-378.
 97. Shuval K, Leonard T, Drope J, et al. Physical activity counseling in primary care: insights from public health and behavioral economics. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:233-244.
 98. Dunstone K, Brennan E, Slater MD, et al. Alcohol harm reduction advertisements: a content analysis of topic, objective, emotional tone, execution and target audience [serial online]. *BMC Public Health.* 2017;17:312.
 99. Sallis JF, Cerin E, Conway TL, et al. Physical activity in relation to urban environments in 14 cities worldwide: a cross-sectional study. *Lancet.* 2016;387:2207-2217.
 100. Silver LD, Ng SW, Ryan-Ibarra S, et al. Changes in prices, sales, consumer spending, and beverage consumption one year after a tax on sugar-sweetened beverages in Berkeley, California, US: a before-and-after study [serial online]. *PLoS Med.* 2017;14:e1002283.
 101. Andreyeva T, Long MW, Brownell KD. The impact of food prices on consumption: a systematic review of research on the price elasticity of demand for food. *Am J Public Health.* 2010;100:216-222.
 102. Finkelstein EA, Zhen C, Nonnemaker J, Todd JE. Impact of targeted beverage taxes on higher- and lower-income households. *Arch Intern Med.* 2010;170:2028-2034.
 103. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Excessive Alcohol Use – Preventing a Leading Risk for Death, Disease, and Injury. At a Glance 2016. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
 104. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. *Addiction.* 2009;104:179-190.
 105. Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the US, 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med.* 2015;48:183-187.
 106. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109:djx030.
 107. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177:359-372.
 108. US Department of Health and Human Action to Prevent Skin Cancer. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2014.
 109. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Skin Cancer Prevention (PDQ V R) – Health Professional Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2002. Updated 2017. cancer.gov/types/skin/hp/skin-prevention-pdq. Accessed August 31, 2017.
 110. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011;29:257-263.
 111. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: a population-based cohort study [published online ahead of print Sept 12, 2016]. *J Clin Oncol.* 2016. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5934.
 112. Mounessa JS, Caravaglio JV, Dellavalle RP. Comparison of regional and state differences in melanoma rates in the United States: 2003 vs 2013. *JAMA Dermatol.* 2017;153:345-347.
 113. Everett Jones S, Guy GP, Jr. Sun safety practices among schools in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153:391-397.
 114. Glanz K, Saraiya M, Wechsler H; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1-18.
 115. Lazovich D, Isaksson Vogel R, Weinstock MA, Nelson HH, Ahmed RL, Berwick M. Association between indoor tanning and melanoma in younger men and women. *JAMA Dermatol.* 2016;152:268-275.
 116. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016;316:429-435.
 117. Madigan LM, Lim HW. Tanning beds: impact on health, and recent regulations. *Clin Dermatol.* 2016;34:640-648.
 118. Guy GP Jr, Berkowitz Z, Everett Jones S, Watson M, Richardson LC. Prevalence of indoor tanning and association with sunburn among youth in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153:387-390.
 119. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol.* 2012;175:54-59.
 120. Camargo MC, Anderson WF, King JB, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut.* 2011;60:1644-1649.
 121. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:700-713.
 122. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:212-239.
 123. Islami F, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Ward EM, Jemal A. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:273-289.
 124. Mitchell AE, Colvin HM, Palmer Beasley R. Institute of Medicine recommendations for the prevention and control of hepatitis B and C. *Hepatology.* 2010;51:729-733.
 125. Allison RD, Hale SA, Harvey BJ, et al. The American College of Preventive Medicine position statement on hepatitis C virus infection. *Am J Prev Med.* 2016;50:419-426.

126. Torres HA, Shigle TL, Hammoudi N, et al. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: a clinical perspective. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:411-431.
127. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of vaccination coverage among adult populations – United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017;66:1-28.
128. Jemal A, Fedewa SA. Recent hepatitis C virus testing patterns among baby boomers. *Am J Prev Med.* 2017;53:e31-e33.
129. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, Li J, Hall HI, Engels EA. Excess cancers among HIV-infected people in the United States [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107. pii: dju503.
130. de Martel C, Shiels MS, Franceschi S, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS.* 2015;29:2173-2181.
131. Park LS, Hernandez-Ramirez RU, Silverberg MJ, Crothers K, Dubrow R. Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a metaanalysis. *AIDS.* 2016;30:273-291.
132. US Department of Health and Human Services. HIV and Immunizations. Rockville, MD: AIDSinfo, US Department of Health and Human Services; 2017. aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/57/hiv-and-immunizations/#. Accessed July 28, 2017.
133. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:100-121.
134. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:118-128.
135. Enomoto LM, Bann DV, Hollenbeak CS, Goldenberg D. Trends in the incidence of oropharyngeal cancers in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:1034-1040.
136. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017;46:924-938.
137. Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2017;129:e173-e178.
138. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al. National, Regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:874-882.
139. Richardson DB, Cole SR, Chu H, Langholz B. Lagging exposure information in cumulative exposure-response analyses. *Am J Epidemiol.* 2011;174:1416-1422.
140. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61:S58-S68.
141. Wild CP. How much of a contribution do exposures experienced between conception and adolescence make to the burden of cancer in adults? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:580-581.
142. Levi Z, Kark JD, Katz LH, et al. Adolescent body mass index and risk of colon and rectal cancer in a cohort of 1.79 million Israeli men and women: a population-based study. *Cancer.* 2017;123:4022-4030.

Лечение почечно-клеточного рака: современное состояние и перспективы

Педро К. Барата, MD, MSc¹; Брайан И. Рини MD, FACP²

¹Врач – исследователь экспериментальной терапии, отделение гематологии и медицинской онкологии, Онкологический институт Тауссига, Клиника Кливленда, Кливленд, Огайо; ²профессор медицины, Медицинский колледж Лернера, Клиника Кливленда; руководитель Программы по урогенитальным заболеваниям, Институт урологии и нефрологии Гликмана, отделение гематологии и онкологии, Онкологический институт Тауссига, Клиника Кливленда, Кливленд, Огайо.

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2017;67:507-524. © 2017 American Cancer Society.

Резюме. За последние 12 лет лекарственное лечение почечно-клеточного рака (ПКР) совершило переход от неспецифической иммунотерапии (характерной для эры цитокинов) к таргетной терапии, ингибиторам сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а теперь и к новым иммунотерапевтическим агентам. Многочисленные препараты (включая молекулы, ингибиторы VEGF, тромбоцитарный фактор роста и связанные с ними рецепторы; ингибиторы других мишеней, таких как мишень рапамицина у млекопитающих, MET- и AXL-рецепторы тирозинкиназы; ингибиторы иммунных контрольных точек) получили одобрение на основании их эффективности для лечения пациентов с поздними стадиями ПКР. Несмотря на достигнутые успехи, остаются вопросы и проблемы, которые предстоит решить: выявление биомаркеров эффективности, отбор пациентов для определенной терапии, оптимальные комбинации и последовательность назначения препаратов. Цель этого обзора – обобщить имеющиеся данные и проследить будущие направления в лечении метастатического ПКР.

Ключевые слова: клинические исследования, иммунотерапия, белок запрограммированной гибели клеток (PD-1), почечно-клеточный рак, таргетные препараты, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Введение

Рак почки – один из десяти наиболее распространенных видов злокачественных опухолей как среди мужчин, так и среди женщин. Он составляет 3,7% всех вновь выявляемых случаев рака и, по оценкам, в 2017 г. будет диагностирован у 63 990 жителей США.¹ Его самая распространенная форма – почечно-клеточный рак (ПКР), составляющий до 85% случаев, – чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 1,7:1) и преобладает у пожилых людей (средний возраст – 64 года).^{1–3} Хотя 5-летняя выживаемость при этом заболевании несколько увеличилась, в целом прогноз остается неблагоприятным, особенно для тех, у кого рак выявлен на поздних стадиях.^{1,4,5}

За последние 12 лет лекарственное лечение ПКР совершило переход от неспецифического иммунотерапевтического подхода (эра цитокинов) к таргетной терапии, блокирующей сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), а теперь и к новым иммунотерапевтическим препаратам.^{3,6} Целью этого обзора являются обобщение данных о системном лечении локализованного и метастатического ПКР, анализ существующей клинической практики и проблем, возникающих при использовании новых видов терапии, а также рассмотрение возможных перспектив лечения.

Молекулярная патология почечно-клеточного рака

Согласно Ванкуверской классификации, принятой Международным обществом урологической патологии,

ПКР включает гетерогенную группу опухолей с различными гистологическими, молекулярными и генетическими характеристиками.⁷ Светлоклеточный, хромофобный и папиллярный рак 1-го и 2-го типа являются самыми распространенными формами солидного ПКР и составляют 80–85% всех опухолей почки.⁸

Светлоклеточный ПКР (СПКР), в свою очередь, является самым распространенным подтипом; он встречается в 70–75% случаев и связан с мутациями гена Гиппеля–Линдау (*VHL*).⁹ Этот ген – супрессор опухоли трансформируется в результате «двойного удара»: первый аллель обычно инактивируется вследствие внутригенной мутации, а второй утрачивается как часть крупной делеции.¹⁰ В опухолевой клетке инактивация *VHL* приводит к повышенной активности индуцированного гипоксией фактора (hypoxia-induced factor – HIF) и, в конечном итоге, к гиперэкспрессии VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGF).^{11,12} Активность HIF также может повышаться через метаболические пути мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR; рис. 1).¹³ Понимание роли белка VHL в патогенезе опухоли способствовало значительному прогрессу в лечении ПКР с развитием таргетной терапии. Многочисленные препараты, направленные против VEGF, PDGF, их рецепторов, ингибиторы mTOR и рецепторов тирозинкиназы MET и AXL были одобрены на основании их активности при ПКР и обсуждаются в следующих разделах. Несветлоклеточные подтипы составляют около 25% случаев ПКР и более подробно описаны далее (см. раздел «Несветлоклеточный почечно-клеточный рак»).

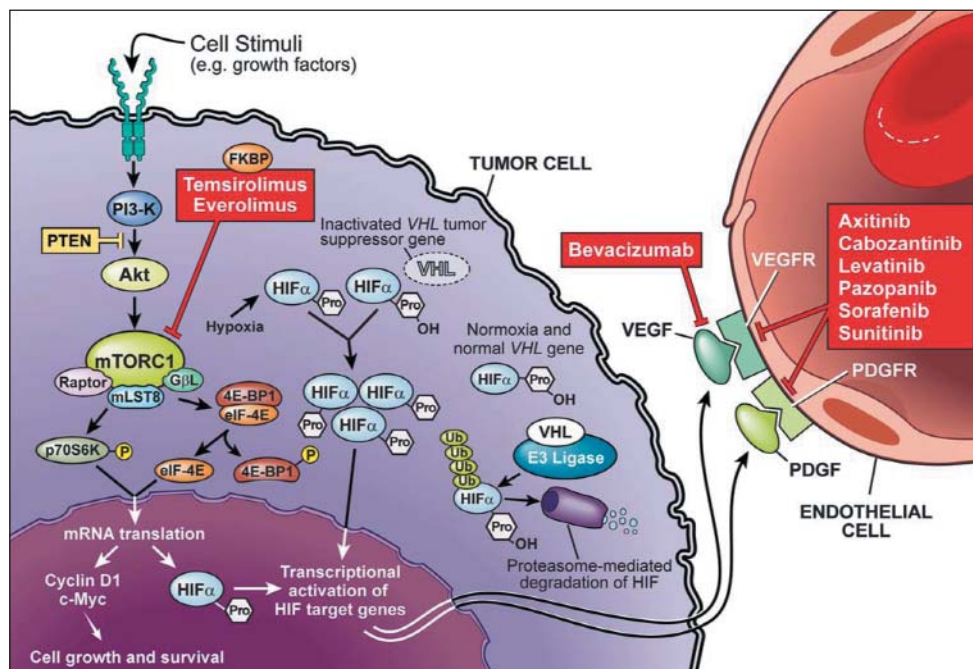


Рис. 1. Терапевтические биологические пути для таргетной терапии ПКР. 4E-BP1 – 4E-связывающий белок-1; Akt – протеинкиназа B; FKBP – forkhead-связывающий белок; eIF-4E – эукариотический фактор инициации-4, субъединица E; FGF – фактор роста фибробластов; HIF – индуцированный гипоксией фактор; IL-8 – интерлейкин-8; mLST8 – mammalian lethal with SEC13 protein 8; mTORC1 – мишень рапамицина у млекопитающих, комплекс 1; P70S6K – P70S6-киназы; PDGFR – рецептор тромбоцитарного фактора роста; P – фосфор; P13K – фосфоинозитид-3-киназа; Pro – пролин; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; Ub – убиквитин; VEGFR – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста; VHL – ген Гиппеля–Линдау. [Источник: Фонд Клиники Кливленда, с разрешения David Schumick].

Роль системной терапии в лечении локализованного рака

Прогнозирование риска рецидива

Стадия опухоли (по классификации TNM), определяемая по анатомической распространенности процесса, считается основным прогностическим фактором клинического исхода ПКР, как указывает 8-е издание «Руководства по стадированию злокачественных опухолей» Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям (American Joint Commission on Cancer – AJCC).¹⁴ Действительно, 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с I стадией рака составляет более 92%, в то время как для II и III стадий риск рецидива увеличивается до 40%.^{15,16}

Поскольку хирургическая резекция ПКР остается методом выбора для значительной части пациентов с локализованной опухолью, было создано несколько моделей прогнозирования клинического исхода после операции. В соответствии со шкалой SSIGN (известной также как шкала Лейбовича – Leibovich score), разработанной в клинике Мейо (Mayo), пациенты распределяются в группы низкого, промежуточного и высокого риска в зависимости от стадии, размера опухоли, степени дифференцировки (гистопатологической градации) и наличия опухолевого некроза.^{17,18} Индекс прогностической точности этой шкалы (конкордация Харрелла),¹⁹

по оценкам различных внешних организаций, составляет от 0,78 до 0,86.^{20,21}

Система интегрированного стадирования, разработанная в Калифорнийском университете (UISS), определяет прогностические группы низкого, промежуточного и высокого риска на основании стадии, степени дифференцировки опухоли по Фурману (Fuhrman clear grade) и функционального статуса по оценке Восточной кооперативной онкологической группы. Шкала UISS разработана для классификации пациентов как с локализованным, так и с распространенным раком почки^{22,23} и имеет индекс точности 0,79–0,86.²⁴ Обе эти прогностические шкалы используются для сравнения групп пациентов в клинических исследованиях, однако они не так полезны при оценке индивидуального риска, поскольку пока не существует одобренной терапии, базирующейся на какой-либо из этих шкал.

С развитием мультигенных тестов в онкологии появилась возможность изучения связей между различными генными сигнатурами и клиническим исходом заболевания, что позволяет получить новую информацию в дополнение к традиционным клинико-патологическим параметрам. В числе успешных примеров – уже признанный тест, включающий 16 генов (для анализа используется РНК, полученная с помощью обратной транскрипции), применяемый для прогнозирования рецидивов после хи-

рургической операции у пациентов, входящих в группу высокого риска,^{25,26} и четырехгенная сигнатура для определения прогноза при СПКР.²⁷ Однако внедрение прогностических методов, основанных на анализе профиля генной экспрессии, в повседневную клиническую практику требует дальнейшего изучения.

Исследования адьювантной терапии

Исторически выбор терапии, тестируемой в качестве адьювантной, основывался на существующих данных о ее эффективности при лечении метастатического рака.¹⁵ До появления таргетной терапии стандартом лечения поздних стадий ПКР была иммунотерапия с использованием интерферона- α (INF- α) и интерлейкина-2 (IL-2), отдельно или в комбинации, несмотря на известную значительную токсичность и довольно скромные показатели ответа на лечение (overall response rate – ORR) – 5–31%.⁶

Было проведено несколько исследований INF- α ^{28–32} и IL-2,^{31–34} а также других видов иммунотерапии: собственных облученных опухолевых клеток,^{35,36} бациллы Кальметта–Герена,^{35,36} опухолевого белка теплового шока (gp96),³⁷ однако ни одно из этих исследований не продемонстрировало увеличения выживаемости без признаков заболевания (disease-free survival – DFS) или общей выживаемости (overall survival – OS).

Хотя в III фазе исследования вакцины, созданной на основе собственных клеток опухоли почки, у пациентов со стадией ПКР T2 и выше (>pT2) N0–N3 M0 была достигнута первичная конечная точка (выживаемость без прогрессирования), оно не продемонстрировало положительного влияния вакцины на 5- и 10-летнюю выживаемость.^{38,39} Кроме того, исследование имело методологические недостатки, и разработка этого вида иммунотерапии была в конечном итоге прекращена.⁴⁰

Другие виды лечения, включая гормональную терапию (тамоксифен,³¹ примостат,³⁵ медроксипрогестерон⁴¹), химиотерапию (5-флуороурацил,³¹ доксорубин в комбинации с гемцитабином⁴²) и лучевую терапию,⁴³ также не смогли продемонстрировать клинических преимуществ.

Играет ли адьювантная терапия какую-либо роль?

В настоящее время проводится семь крупных многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований фазы III, в которых изучается роль адьювантной системной терапии при ПКР (табл. 1).^{15,41–51} Исследование ARISER было первым, в котором изучалось добавление таргетного агента, гирентуксимаба, химерного моноклонального антитела иммуноглобулина G1 (IgG1+), к карбоангидразе IX в качестве адьюванта.^{45,53} В фазу III были включены 864 пациента с СПКР >pT1bN0M0, которым была проведена частичная или радикальная нефрэктомия. Они были случайным образом распределены в группы, получающие еженедельно либо гирентуксимаб, либо плацебо в течение 24 нед (см. табл. 1). По сравнению с пациентами в группе плацебо, те, кто получал гирентуксимаб, не продемонстрировали увеличения DFS [отноше-

ние рисков (OR) 0,97] или OS (OR=0,99). Как и ранее изучавшиеся агенты, гирентуксимаб не достиг первичной конечной точки (DFS), и его дальнейшие исследования были прекращены.

С тех пор научное сообщество ожидает результатов многочисленных исследований антиангиогенных препаратов и ингибиторов mTOR, известных средств, применяемых на поздних стадиях болезни (табл. 2).^{78–82} Первыми были опубликованы результаты исследования фазы III ASSURE.⁴⁶ Всего 1943 пациента с опухолями промежуточного и высокого риска (pT1b) любого гистологического типа (80% – СПКР) были рандомизированы в три группы и получали в течение одного года сорафениб (400 мг дважды в день), сунитиниб (50 мг в день, 4 нед, затем 2 нед перерыва – режим 4/2) или плацебо соответственно.

Важно отметить, что первоначальные дозы сорафениба и сунитиниба пришлось уменьшить, после того как 45 и 44% пациентов в соответствующих группах прекратили лечение из-за серьезных побочных эффектов. Несмотря на сокращение дозы, 62% пациентов, получавших сорафениб, и 71% получавших сунитиниб сообщили о нежелательных побочных эффектах (степень >3), чаще всего отмечались гипертензия (17 и 16% соответственно), ладонно-подошвенный синдром (33 и 15% соответственно) и сыпь (15 и 2% соответственно); токсические эффекты привели к смерти 5 пациентов – все они получали ингибиторы тирозинкиназы. Первичный анализ результатов исследования ASSURE не показал существенных различий в медиане DFS, которая составила 5,8 года для сунитиниба (OR=1,02), 6,1 года для сорафениба и 6,6 года для плацебо. В недавно выполненном специальном анализе участников исследования ASSURE, находящихся в группе высокого риска (n=1069; T3, T4 или наличие метастазов в лимфатические узлы), не было выявлено различий в 5-летней выживаемости (OR=0,94 для сунитиниба по сравнению с плацебо; OR=0,90 для сорафениба по сравнению с плацебо). Интенсивность дозы также не влияла на исход.⁵³

После неутешительных результатов ASSURE были обнародованы результаты второго законченного исследования сунитиниба (S-TRAC).⁴⁸ В это рандомизированное исследование были включены 615 пациентов с СПКР высокого риска, которые получали в течение одного года сунитиниб 50 мг/сут или плацебо в режиме 4/2. Как и в предыдущем исследовании, было разрешено уменьшать дозу или прекращать лечение в случае тяжелых побочных эффектов; в группе сунитиниба это произошло у 34,3 и 46,4% пациентов соответственно, по сравнению с 2 и 13,2% пациентов соответственно в группе плацебо. Важно отметить, что всем пациентам первоначально была назначена доза сунитиниба 50 мг. Самыми распространенными побочными эффектами 3-й и 4-й степени были ладонно-подошвенный синдром (16%), гипертензия (7,8%) и нейтропения (8,5%). Кроме того, 44,4% пациентов в группе сунитиниба не закончили лечение, по сравнению с 30,6% в группе плацебо. Анализ эффективности показал суще-

Таблица 1. Рандомизированные исследования фазы III, оценивающие пользу адьювантной таргетной терапии при ПКР

Исследование	Ссылка	Статус	Препарат (длительность исследования)	Размер выборки	Критерии включения	Гистологический тип	Конечные точки	Результаты: DFS, медиана, годы группа тестирования	ОР (95% ДИ)
ARISER	Belldegrun, 2013 ⁴⁵	Завершено	Пиренфосмаб (6 мес)	864	>T1b G3–4, NxM0	СПКР	DFS, OS	5,95 Не достигнута	0,97
ASSURE	Haas, 2016 ⁴⁶	Завершено	Сорафениб или сунитиниб (1 год)	1943	>T1b G3–4, NxM0	Любой	DFS	6,1 vs 5,8 6,6	0,97 vs 1,02
PROTECT	Motzer, 2017 ⁴⁷	Завершено	Пазопаниб (1 год)	1538	>T2 N0M0 или rTx N1M0	СПКР	DFS, (PAZ600)*	67% ^b 64% ^b	0,94
S-TRAC	Ravaud, 2016 ⁴⁸	Завершено	Сунитиниб (1 год)	615	>T2 N0M0 или rTx N1M0	СПКР	DFS	6,8 5,6	0,76
SORCE	Medical Research Council, 2007 ⁴⁹	Завершено	Сорафениб (1 год или 3 года)	1420	>T1b G3–4, NxM0	Любой	DFS	н/д	
ATLAS	SFJ Pharmaceuticals Inc., 2012 ⁵⁰	Активно, набора нет	Акситиниб (3 года)	592	>T2 N0M0 или rTx N1M0	СПКР	DFS	н/д	
EVEREST	Southwest Oncology Group, 2010 ⁵¹	Активно, набора нет	Эверолимус (1 год)	1218	>T1b G3–4, NxM0	Любой	DFS	н/д	

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, н/д – данные недоступны; PAZ 600 – пазопаниб 600 мг/сут; rT – патологическая классификация опухоли; G (grade) – степень злокачественности; ^a – 3-летняя DFS для пазопаниба 600 мг/сут.

ственное различие – примерно 1,2 года – в медиане DFS: она составила 6,8 года в группе сунитиниба и 5,6 года в группе плацебо (ОР=0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; p=0,03). Следует отметить, что по собственным оценкам исследователя DFS была несколько ниже, чем по оценкам независимого централизованного обзора. На момент публикации медиана OS не была достигнута ни в одной группе и ОР для сравнения было 1,01.

Недавно были опубликованы результаты еще одного исследования фазы III (PROTECT), в котором изучался эффект пазопаниба у пациентов с местнораспространенным ПКР после нефрэктомии.⁴⁷ 1538 пациентов были случайным образом распределены в группы, получавшие в течение 1 года пазопаниб или плацебо. Первоначальная доза составляла 800 мг, но впоследствии, после лечения 403 пациентов, она была снижена до 600 мг для улучшения переносимости. Первичная конечная точка была изменена на DFS при приеме пазопаниба (600 мг). Первичный анализ не показал различий DFS при изменении дозы пазопаниба до 600 мг (ОР=0,86; 95% ДИ 0,70–1,06; p=0,165). Интересно, что DFS при приеме пазопаниба 800 мг и при приеме пазопаниба в любой дозе (вторичные конечные точки) составила 31 и 20% соответственно и отличалась в пользу пациентов, получавших пазопаниб в дозе 800 мг (ОР=0,69; 95% ДИ 0,54–0,94), по сравнению с суммарными данными по всей группе пациентов, получавших пазопаниб (ОР=0,80; 95% ДИ 0,65–0,95). Вторичный анализ зависимости концентрации пазопаниба и DFS также продемонстрировал положительную корреляцию между более высокой дозой препарата и увеличением DFS (ОР=0,58; 95% ДИ 0,42–0,82; p=0,002).⁵⁴ Профили безопасности в группах, получавших 600 и 800 мг пазопаниба, не были опубликованы в подробностях, однако оказались сходными, и самой частой причиной прекращения приема препарата было повышение функциональных показателей печени.

О чем говорят эти данные? Во-первых, результаты исследования S-TRAC подтвердили, что адъювантная терапия эффективными противоопухолевыми препаратами может увеличить выживаемость без признаков заболевания, по крайней мере у пациентов со светлоклеточным типом ПКР и высоким риском рецидива, в отличие от пациентов, участвовавших в исследовании ASSURE. Во-вторых, интенсивность дозы может повлиять на эффективность адъювантной терапии, как следует из сравнения групп, получавших 800 и 600 мг пазопаниба в исследовании PROTECT, и вторичного анализа корреляции между концентрацией пазопаниба и DFS (OR=0,58; p=0,002).⁵⁴ Кроме того, хотя медиана продолжительности лечения сунитинибом была примерно одинакова в исследованиях S-TRAC и ASSURE (49,6 и 48 нед соответственно), средняя дозовая интенсивность сунитиниба в исследовании S-TRAC была 88,4% (средняя дневная доза – 1285 мг), по сравнению с 71,4% в исследовании ASSURE (средняя дневная доза – 1000 мг), что подтверждает важность интенсивности дозы при проведении адъювантной терапии.^{46,48}

В-третьих, необходим баланс между пользой от лечения и его переносимостью. В обоих исследованиях пациенты в течение одного года подвергались потенциальному риску, и в исследовании S-TRAC увеличение DFS лишь незначительно превышало время, потраченное на лечение. И наконец, до сих пор не ясно, влияет ли увеличение DFS на увеличение OS. Результаты исследований SORCES2, ATLAS53 и EVEREST54 помогут лучше определить роль таргетной терапии, применяемой в качестве адъювантной. Пациенты в этих исследованиях проходят лечение сорафенибом, акситинибом или эверолимусом в течение трех лет; исследование ATLAS включает только больных со светлоклеточным подтипом ПКР, в то время как в остальные два включены больные с любым гистологическим типом.

С появлением новых иммунотерапевтических препаратов будущая адъювантная терапия ПКР, вероятно, примет на вооружение и эти стратегии. На основании данных об использовании на поздних стадиях болезни ниволумаба (CheckMate-025),⁵⁵ можно сделать вывод, что ингибиторы лиганда программируемой смерти 1 (PD-L1) способны вызывать длительный ответ с более благоприятным профилем токсичности, по сравнению с препаратами, которые сейчас являются стандартом лечения (см. раздел «*Что еще, кроме ингибиторов метаболических путей VEGF?*»). Недавно началось исследование фазы III IMmotion010 (Национальные клинические исследования, идентификатор NCT03024996),⁵⁶ в котором изучается одногодичное использование атезолизумаба, ингибитора контрольной точки PD-L1. В это исследование активно набираются пациенты. В других клинических исследованиях изучаются ингибиторы PD-L1 ниволумаб (NCT02575222, NCT03055013) и пембролизумаб (NCT03142334, NCT02212730), а также сочетание различных иммунотерапевтических препаратов (NCT02762006, NCT03138512) в качестве неоадъювантной и периоперационной терапии.

Системная терапия метастатического рака

Светлоклеточный почечно-клеточный рак

Современные прогностические модели

Примерно у 30% пациентов метастатический рак является уже на стадии первоначального диагноза, а у трети из тех, кто получает лечение по поводу локализованного ПКР, обнаруживаются отдаленные метастазы.^{3,57} Следует отметить, что период между первоначальным диагнозом и появлением метастазов при раке почки может значительно варьировать, в том числе известны поздние рецидивы.

Снижение общей выживаемости при метастатическом ПКР связано с несколькими клиническими факторами, включенными в различные модели прогнозирования риска.⁵⁸ Эти модели позволяют распределить пациентов группы в соответствии с ожидаемым исходом и являются полезными при оказании больным консультативной помощи, выборе терапии и стратификации риска.³

Группа ученых из Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга⁵⁹ (Memorial Sloan Kettering Cancer Center – MSKCC) разработала одну из наиболее практичных прогностических моделей, которая использовалась в эпоху традиционных иммунотерапевтических исследований. Эта модель включала: функциональный статус (<80%), высокие сывороточные уровни лактатдегидрогеназы (более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы), низкий уровень гемоглобина (ниже нижней границы нормы), высокие уровни скорректированного сывороточного кальция (>10 мг/дл) и более короткий промежуток времени между первоначальным диагнозом ПКР и началом системной терапии (<1 года). Пациенты разделялись на три категории в зависимости от количества факторов риска: низкий риск (благоприятный прогноз; ноль факторов), промежуточный риск (один-два фактора), высокий риск (неблагоприятный прогноз), с медианой OS 30, 14 и 5 мес соответственно.

В эпоху таргетной терапии Международный консорциум базы данных по метастатическому ПКР (International mRCC Database Consortium – IMDC) разработал новую модель на основе данных о пациентах, получавших VEGF-таргетную терапию. Критерии IMDC, опубликованные D. Heng и соавт.,⁶⁰ включают четыре из пяти прогностических факторов, предложенных MSKCC (за исключением лактатдегидрогеназы), плюс еще два (высокие абсолютные значения нейтрофилов и тромбоцитов). В популяционном исследовании с участием более 1000 пациентов, получавших таргетную терапию второй линии, медиана общей выживаемости составила 35,3; 16,6 и 5,4 мес для групп низкого, промежуточного и высокого риска соответственно.⁶¹

Активное наблюдение

Результаты активного наблюдения пациентов с медленно развивающимися метастазами ПКР описаны в опубликованном 12-летнем ретроспективном анализе 58 больных с отсроченным лечением.⁶² В течение среднего времени

наблюдения (31,4 мес) у 83% пациентов заболевание не прогрессировало, медиана времени до прогрессирования (первичная конечная точка) превысила 1 год, а медиана выживаемости не была достигнута. Мультивариантный анализ определил функциональный статус <100%, метастазы в печени и более короткое время с момента постановки диагноза до появления метастазов в качестве предикторов уменьшения времени до прогрессирования.

Более позднее проспективное многоцентровое исследование фазы II включало одну группу из 52 пациентов – 75% с промежуточным риском по классификации IMDC и 17% с несветлоклеточным гистологическим типом опухоли. Все пациенты не имели симптомов и не проходили лечение по поводу метастатического ПКР, однако находились под активным наблюдением с периодической клинической и радиологической оценкой. Первичной конечной точкой было время до начала системной терапии, решение о которой принималось совместно лечащим врачом и пациентом. После среднего периода наблюдения (38,1 мес) медиана времени до начала системной терапии составила 14,9 мес (95% ДИ 10,6–25,0 мес) для всей группы. двенадцатимесячная DFS составила 41% (95% ДИ 27–55%), а медиана OS, по оценкам, была 44,5 мес (95% ДИ 37,6 мес – не достигнута). В многовариантном анализе большее количество факторов риска по классификации IMDC ($p=0,04$) и большее число метастатических очагов ($p=0,04$) были независимыми прогностическими факторами. Качество жизни, степень тревожности и депрессия также оценивались в начале исследования и во время каждого последующего посещения для радиологической оценки и не изменились существенно в течение периода наблюдения.

Данные этих исследований говорят в пользу стратегии активного наблюдения для некоторых пациентов с поздними стадиями ПКР, особенно при наличии небольшого числа неблагоприятных прогностических факторов, низкой опухолевой нагрузки, ограниченного распространения метастазов без вовлечения внутренних органов и при отсутствии симптомов.

Роль хирургического лечения на поздних стадиях болезни Циторедуктивная нефрэктомия

Важность нефрэктомии при метастатическом раке почки была продемонстрирована в нескольких ранних исследованиях,^{64,65} включая два рандомизированных исследования, проведенных в эпоху применения цитокинов и подтвердивших преимущество нефрэктомии для увеличения общей выживаемости. В исследовании, проведенном Юго-Западной онкологической группой (Southwest Oncology Group)⁶⁶ у 246 пациентов с метастатическим ПКР любого гистологического типа, получавших лечение INF- α , циторедуктивная нефрэктомия (ЦН) увеличила общую выживаемость с 8 до 11 мес. Аналогичные результаты были получены в небольшом европейском исследовании, результаты которого были опубликованы G. Mickisch и соавт.⁶⁷ от имени Европейской организации

по изучению и лечению рака (EORTC). В него вошли 83 пациента с метастатическим ПКР, которые проходили комбинированное лечение – ЦН + интерферон – или только лечение интерфероном. По результатам этого исследования ЦН позволила более чем вдвое увеличить медиану общей выживаемости – с 7 до 17 мес – в пользу тех пациентов, которые проходили комбинированное лечение.

И наоборот, сейчас, в эпоху таргетной терапии, ЦН используют все реже, возможно, из-за отсутствия современных рандомизированных исследований.^{68,69} Следует отметить, что существует несколько ретроспективных анализов,^{70,71} а также недавно составленный систематический обзор⁷² и метаанализ, включающий 12 статей с данными о почти 40 тыс. пациентов, которые подтвердили увеличение общей выживаемости (OR=0,46; 95% ДИ 0,32–0,64) среди пациентов, которым была выполнена ЦН. В то же время некоторым пациентам операция не принесла облегчения, а такие факторы, как высокий риск по критериям MSKCC, низкий функциональный статус (<80%), метастазы в печень и ретроперитонеальные или наддиафрагмальные аденопатии, были связаны с неблагоприятными исходами – информация, которая может сыграть роль в отборе пациентов для ЦН.^{70,73}

Чтобы преодолеть ограничения, связанные с ретроспективным характером имеющихся данных, два продолжающихся сейчас клинических исследования фазы III рассматривают роль ЦН и оптимальные сроки ее проведения. Дизайн исследования CARMENA⁷⁴ аналогичен дизайну исследований Юго-Западной онкологической группы и EORTC: пациенты с любым гистологическим типом ПКР случайным образом распределяются в две группы: сунитиниб в качестве терапии первой линии или ЦН с последующим назначением сунитиниба. Второе исследование фазы III (SURTIME),⁷⁵ также проводимое EORTC, изучает оптимальные сроки ЦН путем рандомизированного распределения пациентов с СПКР в две группы: немедленная ЦН с последующим назначением сунитиниба или операция после курса сунитиниба.

На данный момент идеальными кандидатами для ЦН являются пациенты с хорошим функциональным статусом, отсутствием симптомов или незначительными проявлениями болезни, небольшим количеством метастазов за пределами первичной опухоли, удаление которой может привести к значительному снижению опухолевой нагрузки.

Хирургическая резекция метастатического рака

Было показано, что для некоторых пациентов с метастатическим ПКР и индолентным течением болезни хирургическое удаление метастазов (метастазэктомия) является вполне осуществимым и эффективным методом лечения. До применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) ретроспективный анализ 278 пациентов с метастатическим ПКР показал, что 5-летняя общая выживаемость была выше у больных, которым была выполнена куративная метастазэктомия (44%), по сравнению с теми,

Таблица 2. Суммарные результаты исследований, оценивающих пользу таргетной терапии в качестве первой линии лечения ПКР

Тестируемый препарат	Ссылка	Препарат для сравнения	Размер выборки	PFS, медиана, мес		OS, медиана, мес		ОР (95% ДИ)
				группа тестирования	группа сравнения	группа тестирования	группа сравнения	
Сунитиниб	Motzer, 2007 ⁷⁸	INF- α	750	11,0	5,0	26,4	21,9	0,82
Бевацизумаб + INF- α	Escudier, 2007 ⁷⁹	INF- α + плацебо	649	10,2	5,4	23,3	21,3	0,34
Пазопаниб	Sternberg, 2010 ⁸⁰	плацебо	435	9,2	4,2	22,9	20,5	0,91
Пазопаниб	Motzer, 2013 ⁸¹	Сунитиниб	110	8,4	9,5	28,4	29,3	0,91
Темсиролимуc	Hudes, 2007 ⁸²	INF- α	626	5,5	3,1	Нет данных	7,3	0,73

кому была проведена паллиативная метастазэктомия (14%), или с теми, кто получал нехирургическое лечение (11%). Метастазы чаще всего удалялись из легких, мозга, костей и мягких тканей. Предикторами выживаемости свыше 5 лет являлись интервал DFS от нефрэктомии до выявления метастазов >1 года (55% по сравнению с 9%; $p < 0,0001$), единичный очаг опухоли (54% по сравнению с 29%; $p < 0,001$) и возраст моложе 60 лет (49% по сравнению с 35%; $p < 0,05$).⁷⁶

В одном современном исследовании также оценивались результаты метастазэктомии у 887 пациентов, которым была проведена нефрэктомия по поводу ПКР и у которых впоследствии были выявлены множественные метастазы.⁷⁷ Чаще всего метастазы встречались в легких (52%) и в костях (12%), и примерно три четверти (75%) пациентов имели три и более метастатических очага. Полная хирургическая резекция всех метастатических очагов была произведена 14% пациентов ($n=125$). При среднем периоде наблюдения 3,1 года полная метастазэктомия ассоциировалась с увеличением опухолеспецифической общей выживаемости (4,8 года по сравнению с 1,3 года; $p < 0,001$). Следует отметить, что полная резекция метастазов остается предиктором увеличения выживаемости, независимо от количества метастатических очагов ($p < 0,001$), для пациентов как с синхронными ($p < 0,001$), так и с асинхронными метастазами ($p < 0,002$). Хотя хирургическое лечение требует дальнейшего изучения и оценки в проспективных исследованиях, результаты существующих исследований и наш обзор позволяют рассматривать его в качестве выбора для некоторых пациентов.

Варианты терапии первой линии

После открытия мутаций гена *VHL* и активной роли VEGF, PDGF и других генов в процессе ангиогенеза, клеточного роста и прогнозе, было успешно разработано несколько видов таргетной терапии, которые позволили улучшить клинические показатели у пациентов с метастатическим ПКР (см. рис. 1).³ Мультитаргетные низкомолекулярные ИТК, направленные против рецепторов VEGF (VEGFR), PDGF (PDGFR) и других киназ (сунитиниб и пазопаниб); моноклональные антитела, ингибирующие VEGF (бевацизумаб), и ингибитор mTOR темсиролимуc для группы высокого риска могут быть рекомендованы пациентам, ранее не проходившим лечение метастатического ПКР, преимущественно светлоклеточного типа (см. табл. 2). Все виды терапии сопоставлялись с существующим на то время стандартом лечения (INF- α),^{78–80} за исключением пазопаниба, который после доказанного превосходства над плацебо в двух исследованиях фазы III (COMPARZ и PISCES)^{81–83} сравнивался с сунитинибом. В исследовании COMPARZ, проверяющем гипотезу о не меньшей эффективности пазопаниба, было показано, что он не уступает сунитинибу по эффективности, в его же пользу свидетельствовали данные о качестве жизни. Второе исследование, PISCES, показало, по мнению пациентов, существенное превосходство пазопаниба над сунитинибом, причем важными факторами при оценке были качество жизни и безопасность.

При использовании всех вышеупомянутых препаратов медиана выживаемости без прогрессирования в экспериментальных группах увеличилась с 5,5 до 11 мес, а медиана общей выживаемости выросла с 23 до 26 мес.^{78,79,82} Оба этих показателя были ниже для темсиролимуса по сравнению с ИТК, однако этот препарат тестировался в основном в группах высокого риска с заведомо худшими параметрами.⁸²

Несмотря на разные механизмы действия, профили токсичности (3-я или 4-я степень) этих видов терапии имеют некоторое сходство: слабость/астения (3-я степень – 33–65%; 4-я степень – 7–10%); анорексия (3-я степень – 22–37%; 4-я степень – 2–3%); тошнота (3-я степень –

26–52%; 4-я степень – 1–3%) и диарея (3-я степень – 20–63%; 4-я степень – 1–5%) являются самыми частыми побочными эффектами. Токсическое влияние на костный мозг, в том числе анемия (3-я степень – 31–71%; 4-я степень – 2–4%), лейкопения (3-я степень – 37–78%; 4-я степень – 1–5%) и тромбоцитопения (3-я степень – 41–65%; 4-я степень – 4–8%) часто отмечались при использовании пазопаниба и сунитиниба,^{78,80,81} в то время как кровотечение (3-я степень – 33%; 4-я степень – 3%) встречалось при использовании бевацизумаба,⁷⁹ сыпь (3-я степень – 47%; 4-я степень – 4%) и одышка (3-я степень – 28%; 4-я степень – 9%) – при использовании темсиролимуса.⁸² Гипертензия (3-я степень – 24–40%; 4-я степень – 4–9%) часто наблюдалась при использовании всех ингибиторов VEGF.

Два новых ИТК, акситиниб и тивозаниб, также тестировались в качестве терапии первой линии, однако не продемонстрировали клинических преимуществ по сравнению с существующим стандартом терапии – сорафенибом – в двух крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях фазы III.^{84,85} В первом исследовании III фазы 288 пациентов, ранее не проходивших лечение от метастатического СПКР, были случайным образом распределены в группы (2:1), получавшие акситиниб или сорафениб. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (progression-free survival – PFS), которая оценивалась независимыми экспертами. Результаты, представленные на первой отсечке, показали численное (но не статистическое) увеличение медианы PFS при использовании акситиниба по сравнению с сорафенибом (10,1 против 6,5 мес соответственно; ОР=0,77; 95% ДИ 0,56 [односторонний]; $p=0,038$) и более высокий уровень ответа (32% против 15% соответственно; $p=0,001$).⁸⁴ Недавно были опубликованы более поздние данные по общей выживаемости, которые не показали различий между двумя группами (27,1 против 23,3 мес соответственно; ОР=0,99; 95% ДИ 0,75 [односторонний]; $p=0,49$).⁸⁶

Препарат третьего поколения тивозаниб также сравнивался с сорафенибом в группе из 517 пациентов, ранее не проходивших лечение от метастатического СПКР, в исследовании фазы III.⁸⁵ Первичной конечной точкой этого исследования также была PFS, оцененная независимыми экспертами. На первой отсечке PFS в группе тивозаниба была выше, чем в группе сорафениба (11,9 против 9,1 мес соответственно; ОР=0,80; 95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,04$). Однако конечная общая выживаемость была несколько выше в группе сорафениба, по сравнению с тивозанибом (29,3 против 28,8 мес соответственно; ОР=1,24; 95% ДИ 0,95–1,62; $p=1,05$). На основании этих данных тивозаниб не получил одобрения FDA в США, а в Европе он находится в стадии ожидания одобрения.

Альтернативные режимы и график приема сунитиниба

Хотя антиангиогенные ИТК могут вызвать объективный ответ и продлить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов на поздних стади-

ях ПКР, они не приводят к излечению, поэтому польза их применения должна оцениваться в сравнении с побочными эффектами терапии. Для того чтобы сбалансировать клиническую пользу и токсичность этих препаратов, сравнивались различные способы их введения. В ретроспективном анализе RAINBOW, опубликованном S. Bracarda и соавт.,⁸⁷ оценивались 208 пациентов, ранее не проходивших лечение от метастатического ПКР, которым первоначально был назначен режим приема сунитиниба 4/2 (2 нед приема / 1 нед отдыха), впоследствии замененный на режим 2/1 из-за побочных эффектов. Вторая группа, включавшая 211 пациентов, получавших сунитиниб в режиме 4/2, служила контролем. В группе пациентов, которые с режима 4/2 перешли на режим 2/1, было отмечено существенное снижение токсичности 3-й и 4-й степени с 45,7 до 8,2% ($p<0,001$), включая утомляемость, гипертензию, ладонно-подошвенный синдром и тромбоцитопению. Сейчас проходят многочисленные проспективные исследования фазы II по изучению режима приема сунитиниба 2/1.^{88,89}

Возможность перерывов в лечении сунитинибом изучалась в исследовании II фазы M.S. Ornstein и соавт.⁹⁰ Всего 37 пациентов с ранее не леченным метастатическим ПКР прошли 4 курса лечения сунитинибом (50 мг в режиме 4/2). Пациентам, у которых опухоль уменьшилась на 10% и более, было разрешено прекратить прием сунитиниба до тех пор, пока опухоль вновь не увеличится на 10% и более; если опухоль увеличивалась на 10% и более, прием сунитиниба возобновлялся в расчете на два курса и прекращался при следующем уменьшении опухоли на 10% и более. Первичной конечной точкой была возможность следовать такому режиму терапии. Из 37 участников исследования 20 соответствовали критериям для проведения терапии в прерывистом режиме, и 100% достигли фазы перерыва; показатель общего ответа составил 46% после четырех курсов терапии. Большинство пациентов продемонстрировали стабильный «зубчатый» рисунок и находились в режиме «отдыха» в среднем 8,3 нед; при этом медиана PFS и OS составила 22,4 мес (95% ДИ 5,4–37,6 мес) и 34,8 мес (95% ДИ 14,8 мес – не применим) соответственно.

Следует отметить, что в европейском рандомизированном исследовании фазы II/III пациенты были распределены либо в группу со стандартным режимом приема сунитиниба (4/2), либо в группу с прерывистым режимом; целью исследования является сравнение эффективности и переносимости сунитиниба при этих двух режимах.⁹¹ Уже полученные данные подтверждают целесообразность альтернативного режима, при котором сохраняется эффективность препарата и снижается его токсичность. Подобный подход, вероятно, применим и к другим видам таргетной терапии.

Что еще, кроме ингибиторов метаболических путей VEGF?

Иммунотерапевтические препараты, основанные на цитокинах, такие как IFN- α или IL-2, продемонстрирова-

Таблица 3. Продолжающиеся клинические исследования фазы III, оценивающие комбинации иммунотерапии и антиангиогенной терапии или других иммунотерапевтических агентов при лечении метастатического ПКР

Регистрационный номер	Статус	Тестируемые комбинации	Препарат для сравнения	Размер выборки	Гистологический тип	Результаты
NCT01265901 ⁹⁵	Завершено	Сунитиниб + IMA901	Сунитиниб	339	СПКР	Нет различий OS (OR=1,34)
NCT01582672 ⁹⁶	Активно, набора нет	Сунитиниб + AGS-003	Сунитиниб	450	СПКР	Отрицательные ⁹⁸
NCT02684006 ⁹⁷	Активно	Акситиниб + авелумаб	Сунитиниб	583	СПКР	Оценка: июнь 2018 г.
NCT02231749 ⁹⁸	Активно, набора нет	Ипилимумаб + ниволумаб	Сунитиниб	1070	СПКР	Оценка: сентябрь 2019 г.
NCT02811861 ¹⁰⁰	Активно	Ленватиниб + пембролизумаб/эверолимус	Сунитиниб	735	СПКР	Оценка: октябрь 2019 г.
NCT02420821 ¹⁰¹	Активно, набора нет	Бевацизумаб + атезолизумаб	Сунитиниб	915	СПКР	Оценка: июль 2020 г.
	Активно	Акситиниб + пембролизумаб	Сунитиниб	840	СПКР	Оценка: январь 2020 г.

Примечание. NCT – Национальное клиническое исследование (clinicaltrials.gov).

ли эффективность для небольшого числа пациентов с метастатическим ПКР. Терапия высокими дозами IL-2 была одобрена FDA на основании суммарных результатов 7 исследований фазы II, проведенных различными клиниками и центрами.⁹² Участники этих исследований находились под постоянным наблюдением для оценки клинических результатов и токсических эффектов. Последний показатель общего ответа составил 15%, а полный ответ наблюдался у 7% больных.⁹³ К сожалению, у большинства пациентов невозможно было оценить долгосрочный эффект, поэтому сейчас разрабатываются новые иммунотерапевтические стратегии, которые уже продемонстрировали интересные клинические данные для опухолей с высокой иммуногенностью, в том числе для ПКР (табл. 3).^{82,94–102}

Одна из этих стратегий включала IMA901, новую терапевтическую вакцину, состоящую из множественных опухоль-ассоциированных пептидов (9 различных человеческих лейкоцитарных антигенов – HLA – класса I [HLA-A*02] и один HLA класса II), которые естественным образом присутствуют в опухолевых тканях человека.¹⁰³ Вакцина IMA901 изучалась в многоцентровом рандомизированном исследовании фазы II2 (IMA901-202) в комбинации с колониестимулирующим фактором гранулоцитов/макрофагов (GM-CSF) с циклофосфамидом или без него на 68 пациентах с рефрактерным метастатическим ПКР. За первичную конечную точку исследования была принята оценка эффективности после 26 нед лечения; вторичные конечные точки включали PFS и OS. Анализ первичной эффективности составлял 24,6% (95% ДИ 14,5–37,3%) через 6 мес, а медиана PFS составила 3,3 мес. Важно отметить, что, хотя медиана OS составляла 19,8 мес для всех пациентов, получавших цитокины в качестве терапии второй линии, медиана OS не была достигнута (>26 мес) у пациентов, получавших циклофосфамид.¹⁰³ Медиана OS, полученная при использовании IMA901, была сравнима с медианой OS, достигнутой в исследованиях сунитиниба¹⁰⁴ и сорафениба,¹⁰⁵ в связи с чем было принято решение для подтверждения результатов провести дополнительное исследование (IMPRINT).⁹⁵

В это исследование фазы III были отобраны 339 HLA-A*02-положительных пациентов (после скрининга 1171 пациента с метастатическим СПКР), которые были рандомизированы либо в группу, получавшую сунитиниб плюс IMA901 (с GM-CSF и циклофосфамидом), либо в группу, получавшую только сунитиниб. При медиане наблюдения 33,3 мес терапия с применением вакцины не улучшила общую выживаемость (первичная конечная точка) при добавлении к сунитинибу, применяемому в качестве терапии первой линии (OR=1,34; 95% ДИ 0,96–1,86).

Понимание важности роли дендритных клеток в стимулировании клеточно-опосредованного иммунитета через эффективную презентацию антигенов CD4-положительным и CD8-положительным лимфоцитам привело к разработке препарата рокапулденцел-Т (rocapuldencel-T, AGS-003), аутологичного продукта, приготовленного из зрелых моноцитарных дендритных клеток, в которые была внедрена амплифицированная опухолевая РНК плюс синтетический CD40-лиганд РНК.²² В открытом исследовании фазы II, в котором участвовала одна группа больных, AGS-003 изучался в комбинации с сунитинибом. Группа состояла из 21 пациента с ПКР промежуточного или высокого риска.¹⁰⁶ Первичной конечной точкой было получение полного ответа, вторичные конечные точки включали OS, PFS и безопасность. Клиническая польза была зафиксирована примерно у 62% пациентов (у 9 наблюдался частичный ответ, у 4 состояние было

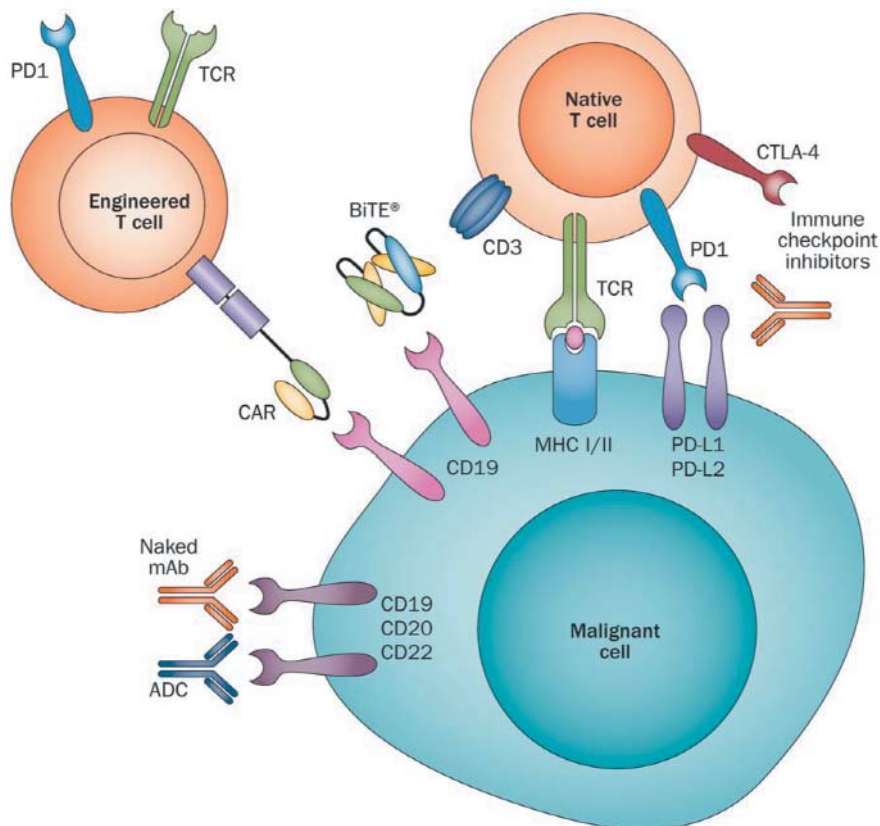


Рис. 2. Механизм действия иммунотерапевтических модальностей. ADC – конъюгат антитело–препарат; BiTE – биспецифическое антитело с Т-клеточным участком; CAR – химерный антигенный рецептор; CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4; mAb – моноклональное антитело; MHC – главный комплекс гистосовместимости; PD1 – белок программируемой клеточной смерти 1; PD-L1 – лиганд 1 белка программируемой клеточной смерти 1; TCR – Т-клеточный рецептор. [Источник: рисунок воспроизведен с изменениями с разрешения Macmillan Publishers Ltd: Batlevi CL, Maatsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel Immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:25-40¹⁰⁸].

стабильным), однако полный ответ не был достигнут, и набор новых пациентов в исследование был прекращен досрочно. Тем не менее медиана PFS составила 11,2 мес с момента регистрации (95% ДИ 6,0–19,4 мес), медиана OS – 30,2 мес (95% ДИ 9,4–57,1 мес) и серьезных побочных эффектов, которые могли быть вызваны AGS-003, зафиксировано не было.

Общая выживаемость, продемонстрированная в этом исследовании, была почти вдвое выше, чем в других исследованиях, использовавших ИТК в качестве терапии первой линии, и благодаря этим обнадеживающим результатам было решено продолжить разработку данного препарата. В подтверждающем клиническом исследовании фазы III ADAPT пациенты с вновь диагностированным метастатическим ПКР были рандомизированы в отношении 2:1 в две группы: AGS-003 в сочетании со стандартной терапией или только стандартная терапия.⁹⁶ В исследование были включены 462 пациента, поставленная цель – 290 «событий» для первичной конечной точки (OS); в качестве стандартной терапии в основном использовался сунитиниб. Недавно Независимый комитет по

мониторингу данных рекомендовал приостановить исследование ADAPT после признания его бесполезности; отрицательные результаты исследования еще не опубликованы.⁹⁷

Еще один иммунотерапевтический подход состоит в том, чтобы помешать взаимодействию между иммунными клетками и клетками опухоли, таким образом подавляя иммунотолерантность. Рецепторы, участвующие в этом взаимодействии, включают цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок-4 (CTLA-4), рецепторы PD-1, экспрессированные в активированных Т-клетках, рецепторы PD-L1 и PD-L2, экспрессированные на иммунных и опухолевых клетках (рис. 2).^{107,108}

Поскольку ниволумаб, полностью человеческое моноклональное IgG4-антитело к PD-1, продемонстрировал увеличение выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР (см. раздел «Варианты терапии второй линии»), еще несколько ингибиторов контрольных точек сейчас проходят тестирование в качестве монотерапии (антагонисты Т-клеток, антагонисты Т-регуляторных клеток и вакцины) или в комбинации с другими видами терапии.⁵⁵

Таблица 4. Сводный список препаратов, одобренных для лечения рефрактерного метастатического светлоклеточного ПКР

Препарат	Ссылка	Препарат для сравнения	Размер выборки	Группы риска	PFS, мес	OS, мес	Общий ответ, %	Токсичность, степень >3, %
Эверолимус	Motzer, 2008, ¹⁶ 2010 ¹⁷	Плацебо	410	56% пром/15% выс (MSKCC)	4,0	14,8	1	45
Акситиниб	Rini, 2011 ¹⁸	Сорафениб	723	37% пром/33% выс (MSKCC)	6,7	20,3	19,4	67
Кабозантиниб	Choueiri, 2015, ¹⁹ 2016 ²⁰	Эверолимус	658	43% пром/14% выс (MSKCC)	7,4	21,4	17	68
Ниволумаб	Motzer, 2015 ⁵⁵	Эверолимус	821	49% пром/16% выс (MSKCC)	4,6	25	25	19
Ленватиниб/эверолимус	Motzer, 2016 ^{51,122}	Только ленватиниб или только эверолимус	153	54% пром/20% выс (IMDC)	12,8	25,5	35	71

Примечание. пром – группа промежуточного риска; выс – группа высокого риска; MSKCC – критерии Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга; IMDC – критерии Международного консорциума базы данных по метастатическому ПКР.

Интересно, что существуют доклинические данные о наличии синергии между ингибированием ангиогенеза и активацией иммунной системы, а также о различных путях стимулирования иммунной системы.^{94, 109–112} После публикации результатов предшествующих исследований^{113–115} с обнадеживающими показателями общего ответа на лечение (40–55%) и контролируемыми побочными эффектами несколько крупных исследований фазы III сейчас продолжают изучение таких комбинаций в качестве терапии первой линии (см. табл. 3).

В ближайшие три года, когда будут представлены результаты текущих исследований, мы узнаем гораздо больше о синергии между различными агентами со специфическими механизмами действия, такими как CTLA-4 (ипилиумаб),⁹⁹ ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб) с антиангиогенными препаратами (ленватиниб, акситиниб, сунитиниб и бевацизумаб; см. табл. 3).^{98–102} Кроме того, продолжается исследование фазы I, изучающее тройной режим – кабозантиниб с ипилиумабом и ниволумабом, а исследование фазы III для изучения комбинации эпикадостата (мощного перорального ингибитора индолеамин 2,3-диоксигеназы) с пембролизумабом (регистрационный номер пока не присвоен) планируется начать в течение этого года.

Варианты терапии второй линии

До 2015 г. рекомендации для терапии второй линии метастатического ПКР после первичного лечения ИТК базировались на двух исследованиях фазы III, в которых изучались эверолимус (RECORD-1, 2008) и акситиниб (AXIS, 2011; табл. 4).^{55,116–123}

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III RECORD-1 изучалась эффективность эверолимуса, перорального ингибитора mTOR, по сравнению с плацебо у 410 пациентов с метастатическим ПКР со светлоклеточным компонентом, рефрактерных к антиангиогенной терапии. Хотя требовалась одна предварительная линия анти-VEGFR-терапии (сунитиниб – 46%; сорафениб – 28%), примерно 26% пациентов получали оба препарата. Медиана PFS составила 4,0 мес в группе эверолимуса, по сравнению с 1,0 мес в группе плацебо (OR=0,30; 95% ДИ 0,22–0,40), а подтвержденный общий ответ составил 1% среди пациентов, получавших эверолимус, и ноль в группе плацебо. Последующий анализ показал, что медиана OS составила 14,8 мес для пациентов, получавших плацебо (OR=0,87; p=0,162).¹¹⁷ Процент серьезных побочных эффектов был низким, самые распространенные включали стоматит, сыпь, слабость/астению и диарею. Прекратили лечение из-за побочных эффектов 13% пациентов, получавших эверолимус.

Акситиниб – это пероральный ингибитор VEGFR второго поколения, обладающий в 50–450 раз большей аффинностью, чем ингибиторы VEGF первого поколения. В исследовании AXIS акситиниб сравнивался с сорафенибом в качестве терапии второй линии у 723 пациентов с метастатическим СПКР.¹¹⁸ До включения в исследование более половины пациентов (54%) получали сунитиниб и треть – цитокины. Медиана PFS составила 6,7 мес в группе акситиниба и 4,7 мес в группе сорафениба (OR=0,67; 95% ДИ 0,54–0,81), а показатель общего ответа был 19,4% против 9,4% (p<0,001) в пользу акситиниба. Предварительный анализ подгрупп показал превосходство акситиниба над сорафенибом, как в подгруппе пациентов, ранее получавших сунитиниб (OR=0,74; 95% ДИ 0,57–0,96), так и в подгруппе, получавшей терапию цитокинами (OR=0,46; 95% ДИ 0,32–0,67), но разница была больше

для подгруппы, получавшей цитокины. Последующий анализ не показал различий OS между двумя группами, а вызванная лечением гипертензия была благоприятным прогностическим фактором выживаемости у пациентов, лечившихся акситинибом (20,2 против 14,8 мес; $p=0,012$).¹³⁴ В этом анализе побочные эффекты были ожидаемыми для данного класса препаратов: гипертензия (40%), тошнота (32%) и дисфония (31%) – и чаще встречались у пациентов из группы акситиниба, в то время как кожная сыпь (32%), ладонно-подошвенный синдром (27%) и алопеция (32%) наблюдались чаще в группе сорафениба.

Поскольку данные говорят о различных оптимальных дозах акситиниба у пациентов с метастатическим ПКР, была исследована индивидуализированная дозировка этого препарата. В мультицентровом исследовании фазы II, в которое вошли 213 пациентов, не получавших ранее лечения по поводу метастатического ПКР, 112 больных были рандомизированы либо в группу с индивидуальным подбором дозы акситиниба, либо в группу плацебо. При средней длительности периода наблюдения 26,5 мес более высокие показатели общего ответа были в группе с индивидуальным подбором дозы, по сравнению со стандартной дозировкой акситиниба (54% против 34%, односторонняя $p=0,019$), что подтвердило концепцию индивидуализации дозы.^{125,126} Этот подход сейчас изучается при использовании акситиниба у больных с метастатическим ПКР, рефрактерных к терапии ингибиторами контрольных точек.¹²⁷

В ноябре 2016 г. ситуация с лечением рефрактерных форм заболевания коренным образом изменилась после получения результатов трех рандомизированных клинических исследований, которые привели к одобрению ниволумаба⁵⁵ и кабозантиниба¹¹⁹ и публикации данных о комбинированном лечении ленватинибом и эверолимусом¹²¹ (см. табл. 4). Хотя во все исследования набирали пациентов со СПКР и для сравнения использовали группу, получавшую эверолимус, среди изучаемых препаратов наблюдались существенные различия, которые требуют более детального анализа.

На основе данных, показывающих повышение экспрессии MET и AXL после длительной терапии ингибитором VEGFR,¹²⁸ кабозантиниб, ингибитор тирозинкиназы VEGFR, MET и AXL, был протестирован в исследовании фазы I у пациентов с метастатическим ПКР, уже проходивших лечение.¹²⁹ Предварительные результаты показали, что кабозантиниб способен преодолевать резистентность к антиангиогенной терапии. Было проведено подтверждающее рандомизированное открытое исследование фазы III METEOR с участием 658 пациентов с прогрессирующим СПКР, ранее проходивших лечение ингибиторами VEGFR, в котором сравнивались кабозантиниб и эверолимус.¹¹⁹ Медиана PFS составила 7,4 мес при использовании кабозантиниба и 3,8 мес при использовании эверолимуса (OR=0,58; 95% ДИ 0,45–0,75), а показатель общего ответа был 21% против 5% соответственно ($p<0,001$). Итоговый анализ общей выживаемости был опубликован недавно, она составила 21,4 мес для пациен-

тов в группе кабозантиниба и 16,5 мес для пациентов, получавших эверолимус (OR=0,66; 95% ДИ 0,53–0,83).¹²⁰ Снижение дозы было более частым при использовании кабозантиниба, чем при использовании эверолимуса (60 и 25% соответственно), однако частота побочных эффектов 3-й и 4-й степени была примерно одинаковой в обеих группах (68 и 58% соответственно); кроме того, примерно 10% больных в каждой группе прервали лечение из-за сильной его токсичности. Наиболее распространенными побочными эффектами кабозантиниба были гипертензия, диарея и слабость, а среди побочных эффектов эверолимуса 3-й и 4-й степени чаще всего отмечались анемия, слабость и гипергликемия.

Следует отметить, что кабозантиниб также тестировался в качестве терапии первой линии в небольшом рандомизированном исследовании фазы III, где сравнивался с сунитинибом (CABOSUN). В исследовании принимали участие 157 пациентов с ранее не леченным метастатическим ПКР промежуточного и высокого риска (по критериям IMDC).¹³⁰ Более длительная PFS была отмечена в группе кабозантиниба (8,2 мес по сравнению с 5,6 мес; OR=0,66; 95% ДИ 0,46–0,95).

Эти результаты не являются окончательными и требуют дальнейшего изучения, в основном из-за ограничений, присущих фазе II (таких как тщательно отобранная группа и наличие ложноположительных результатов, при которых PFS увеличивается, а OS – нет).¹³¹ Тем не менее была выдвинута гипотеза, что ингибирование MET и AXL может сыграть дополнительную положительную роль в ингибировании VEGFR при ПКР.

Понимание важности роли, которую играют ингибиторы контрольных точек в иммунном ответе, привело к быстрой разработке препаратов, способных блокировать эти мишени, как изображено на рис. 2. Ниволумаб (ингибитор PD-1) был первым ингибитором контрольных точек, который изучался в исследовании фазы III (CheckMate-025) в сравнении с эверолимусом. Исследование включало 821 пациента с метастатическим ПКР, которые ранее получали одну или две линии терапии.⁵⁵ Исследование продемонстрировало более длительную общую выживаемость при применении ниволумаба (25,0 против 19,6 мес; $p=0,002$; OR=0,73; 95% ДИ 0,57–0,93), независимо от PD-L1-статуса, причем увеличение выживаемости наблюдалось как при экспрессии PD-L1 <1% (OR=0,77; 95% ДИ 0,6–0,97), так и при экспрессии PD-L1 >1% (OR=0,79; 95% ДИ 0,53–1,17). Показатель общего ответа был выше при использовании ниволумаба, чем при использовании эверолимуса (25 и 5%; $p<0,001$), и практически не было различия в PFS (4,6 и 4,4 мес соответственно; OR=0,88; $p=0,11$). Поскольку PD-L1-статус не являлся предиктором ответа на терапию ниволумабом, данный биомаркер можно не принимать в расчет при отборе пациентов со СПКР для применения этого препарата. Профиль безопасности в группе ниволумаба был благоприятным, серьезные побочные эффекты (3-й и 4-й степени) наблюдались менее чем у 20% пациентов, по сравнению с 37% в группе эвероли-

муса. Качество жизни также было лучше у пациентов, получавших ниволумаб.

Ленватиниб – это пероральный ИТК, мишенями которого являются множественные киназы, включая VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3; рецептор 1 фактора роста фибробластов (FGFR1), FGFR2, FGFR3 и FGFR4; PDGFR- α ; RETи KIT.¹²¹ Для изучения потенциального синергического эффекта двойного ингибирования метаболических путей VEGFR и mTOR при ПКК комбинация ленватиниба и эверолимуса оценивалась в небольшом исследовании фазы II, в которое набирались пациенты с прогрессирующим заболеванием после единичного курса антиангиогенной терапии. Пациенты были распределены на три группы в отношении 1:1:1 для получения либо эверолимуса 10 мг (n=50), либо ленватиниба 24 мг (n=52), либо комбинации ленватиниб 18 мг + эверолимус 5 мг (n=51). По оценкам исследователей, медиана PFS составила 5,6 мес в группе эверолимуса по сравнению с 9,0 мес в группе ленватиниба (OR=0,61; 95% ДИ 0,38–0,98) и 12,8 мес в группе ленватиниб+эверолимус (OR=0,40; 95% ДИ 0,24–0,68).¹²² Хотя на первичной отсечке данных OS незначительно различалась в группе комбинированной терапии и в группе монотерапии эверолимусом (OR=0,55; 95% ДИ 0,30–1,01; p=0,062), на последующей отсечке медиана OS составила 25,5 мес для комбинированной терапии по сравнению с 15,4 мес для эверолимуса (OR=0,59; 95% ДИ 0,36–0,96; p=0,065), что демонстрирует тенденцию к увеличению выживаемости при применении экспериментальной комбинации препаратов.¹²³ Значительные побочные эффекты (3-й и 4-й степени) были отмечены у 70% пациентов, получавших комбинированную терапию ленватиниб+эверолимус или ленватиниб, по сравнению с 50% в группе эверолимуса. Наиболее распространенные побочные эффекты 3-й степени включали диарею, слабость/астению и гипертензию у больных, получавших ленватиниб+эверолимус; протеинурию, гипертензию и диарею у получавших ленватиниб; анемию, диспноэ, гипертриглицеридемию и гипергликемию у тех, кто получал эверолимус. Соответственно, доля отказавшихся от лечения составила 24% в группах комбинированной терапии и ленватиниба и 7% в группе эверолимуса.

Учитывая сомнительный профиль безопасности, FDA обязала фармацевтическую компанию провести дополнительные исследования для изучения возможностей применения альтернативной дозировки для комбинации ленватиниб+эверолимус – 14 мг/5 мг вместо уже одобренной 18 мг/5 мг; клиническое исследование запланировано на ближайшее время (регистрационный номер пока не присвоен).

Другие препараты второй линии находятся на поздних стадиях разработки. В их число входят тивозаниб, селективный ингибитор VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, который сейчас изучается в исследовании фазы III AVEO¹³² в сравнении с сорафенибом у пациентов, для которых оказались неэффективными два или три предшествующих режима терапии; и бриваниб, двойной пероральный ин-

гибитор FGFR и VEGFR, который изучался в исследовании фазы II, включавшем одну группу пациентов. Это исследование уже закончено, и результаты должны быть опубликованы в ближайшее время.¹³³

Какова идеальная последовательность лечения?

Хотя выбор одобренных FDA препаратов базируется на результатах рандомизированных клинических исследований, абсолютно достоверных данных об оптимальной последовательности их назначения недостаточно; не хватает также данных непосредственного сравнения различных режимов. Однако для принятия решения мы можем использовать косвенные данные опубликованных исследований. Поскольку метаболические пути VEGFR и mTOR являются важными мишенями при ПКК, а непосредственное сравнение ИТК и ингибиторов mTOR в первой линии терапии не проводилось, в рандомизированном исследовании фазы II RECORD-3¹³⁴ использовался перекрестный дизайн для сравнения эверолимуса в качестве терапии первой линии, а затем сунитиниба при прогрессировании заболевания, со стандартной последовательностью: сунитиниб в первой линии, а затем эверолимус при развитии метастатического ПКК. Первичной конечной точкой являлась оценка PFS при применении в первой линии эверолимуса по сравнению со стандартным сунитинибом для подтверждения не меньшей эффективности эверолимуса. Медиана PFS составила 7,9 мес для эверолимуса и 10,7 мес для сунитиниба (OR=1,4; 95% ДИ 1,2–1,8), таким образом, первичная конечная точка не была достигнута. Результаты этого исследования говорят в пользу ингибиторов VEGF в качестве первой линии терапии ПКК по сравнению с ингибиторами mTOR.

В двух различных исследованиях фазы III (COMPARZ и PISCES^{82,83}) с доступными нам результатами проводилось сравнение одобренных ИТК пазопаниба и сунитиниба. Если обобщить данные этих исследований, можно говорить о преимуществах пазопаниба над сунитинибом, поскольку использование пазопаниба ассоциируется с менее серьезными побочными эффектами (слабость, ладонно-подошвенный синдром и раздражение слизистой оболочки рта), меньшими дозами препарата, лучшим качеством жизни; ему отдают предпочтение и пациенты, и врачи. И наоборот, при другом режиме лечения предпочтение может отдаваться сунитинибу, как было показано выше.

С появлением препаратов множественного действия для лечения ПКК на поздних стадиях можно задуматься над тем, будет ли последовательность ИТК → ИТК более эффективной, чем последовательность ИТК → ингибиторы mTOR. Исследование фазы III INTORSECT¹³⁵ было одним из первых, которые могли ответить на этот вопрос, сравнивая эффективность сорафениба и темсиролимуса в качестве терапии второй линии у 512 пациентов с метастатическим ПКК, у которых прогрессирование заболевания наблюдалось после лечения сунитинибом. Медиана PFS при применении сорафениба и темсиролимуса составляла 3,9 и 4,3 мес соответственно; значительная разница OS

была в пользу сорафениба (OR=1,31; 95% ДИ 1,05 1,63; $p=0,01$). Хотя сорафениб не считается оптимальным препаратом для терапии второй линии, это исследование говорит в пользу последовательности ИТК → ИТК. После INTORSECT исследования METEOR, CheckMate-025 и комбинации ленватиниба с эверолимусом продемонстрировали превосходство экспериментальных препаратов над эверолимусом, и ингибиторы mTOR потеряли свою значимость при принятии клинического решения. Однако геномный анализ может помочь идентифицировать опухоли с мутациями в генах *TSC/mTOR*, которые ассоциируются с ответом на ингибиторы mTOR, что подтверждается различными ретроспективными исследованиями.^{136,137}

И наконец, поскольку сейчас все больше и больше пациентов получают ниволумаб после неудачной терапии одним из антиангиогенных препаратов, у нас нет проспективных данных в поддержку клинического решения о последующих линиях терапии, и эффективность применения ИТК/mTOR для пациентов, у которых болезнь прогрессирует на фоне лечения ингибиторами PD-1/PD-L1, остается неясной. Одно исследование фазы II, изучающее акситиниб (с индивидуальным подбором дозы) у больных с прогрессированием болезни на фоне лечения ингибиторами PD-1/PD-L1, еще продолжается и, вероятно, сможет дать ответ на этот вопрос.¹²⁷

Несветлоклеточный почечно-клеточный рак

Несветлоклеточный ПКР (НСПКР) представляет собой разнородную группу заболеваний с различными молекулярными и гистологическими характеристиками и разными клиническими исходами. Они составляют до 25% всех ПКР.¹³⁸ НСПКР включает папиллярный ПКР, хромофобный ПКР, карциному собирательных протоков, медуллярную карциному и карциному, ассоциированную с транслокацией Xp11.2, однако не ограничивается ими.¹³⁹ Если НСПКР метастазирует, он обычно характеризуется резистентностью к системной терапии, эффективной против СПКР, однако общий подход состоит в использовании тех же вариантов лечения, что и при опухолях со светлоклеточной гистологией.

Самые достоверные данные получены в двух рандомизированных исследованиях фазы II с участием 176 пациентов (55% — с папиллярным ПКР), в которых сравнивались сунитиниб и эверолимус (ASPEN и ESPN).^{140,141} Третье рандомизированное исследование — INTORSECT — включало 10% пациентов с НСПКР.¹³⁴ В целом, PFS была выше при использовании сунитиниба во всех исследованиях (8,3 против 5,6 мес; 6,1 против 4,1 мес и 10,7 против 7,9 мес соответственно), а OS была выше в группах сунитиниба в исследованиях ESPN и INTORSECT (16,2 против 14,9 мес и 32 против 22 мес соответственно). Таким образом, стандартом терапии для НСПКР по умолчанию являются ингибиторы VEGF, хотя существует насущная необходимость в дальнейших клинических исследованиях, поскольку в целом результаты лечения остаются неудовлетворительными.^{142,143}

По данным Исследовательской сети Атласа генома рака (Cancer Genomic Atlas Research Network), изменения гена *MET* имеют устойчивую связь с наследственным папиллярным ПКР типа I и спорадическим папиллярным ПКР.¹⁴⁴ Есть данные о получении ответа на препараты, мишенями которых является с-MET, такие как форетиниб; еще несколько исследований ингибиторов MET в качестве средств терапии НСПКР продолжаются. Цитотоксическая химиотерапия также тестировалась и показала некоторые результаты, особенно при карциноме собирательных протоков и медуллярной карциноме.^{146,147}

Иммунотерапия ингибитором контрольных точек ниволумабом уже стала лечением выбора при СПКР. Однако в клинические исследования ниволумаба не включались пациенты без светлоклеточного компонента. В исследовании 101 пациента с НСПКР экспрессия PD-L1 наблюдалась у 10,9% больных и чаще встречалась при папиллярном (30%) и транслокационном (20%) подтипах. У пациентов, имевших опухоли с экспрессией PD-L1, клинические исходы были хуже ($p=0,08$), однако причиной этого могла быть более высокая стадия опухоли и большая степень злокачественности.¹⁴² К сожалению, данные проспективных исследований активности ингибиторов контрольных точек при этом подтипе опухоли отсутствуют. Кроме того, в клиническом исследовании фазы Ia, изучавшем безопасность атезолизумаба при метастатическом ПКР, только один иммунный ответ был получен в подгруппе пациентов с НСПКР ($n=7$; 14%).¹⁴⁸ Недавно были опубликованы результаты многоцентрового ретроспективного исследования ниволумаба у 23 пациентов с рефрактерным НСПКР.¹⁴³ По окончании среднего периода наблюдения (6,5 мес) медиана PFS составила 4,2 мес, а медиана OS не была достигнута. Из 21 пациента, у которых мог наблюдаться ответ, показатель общего ответа составил 29%, а побочные эффекты испытывали менее 15% больных. В популяции больных с этим подтипом опухоли продолжают проводиться многочисленные исследования ингибиторов VEGF и ингибиторов иммунных контрольных точек, как в качестве единичных агентов, так и в комбинации.^{149–151}

Перспективы на будущее

Картина лечения ПКР меняется с внедрением в клиническую практику VEGF-таргетных препаратов нового поколения, иммунотерапевтических агентов и комбинированных режимов терапии.¹⁵² Доклинические исследования продемонстрировали роль VEGF в супрессии противоопухолевого иммунного ответа; таким образом, ингибирование VEGF в сочетании с ингибированием иммунных контрольных точек представляет собой многообещающий подход.^{153–155} Эта успешная синергия была подтверждена в исследованиях фазы I и II с использованием акситиниба — пембролизумаба¹⁵⁶ акситиниба/авелумаба,¹⁵⁷ ленватиниба — пембролизумаба¹⁵⁷ и бевацизумаба — атезолизумаба.^{159,160} Показатель общего ответа варьировал от 37

до 67%, побочные эффекты были управляемыми во всех этих исследованиях, в отличие от других исследований комбинаций ИТК (пазопаниба/сунитиниба) с иммунотерапией, которые не были продолжены в связи с неприемлемым уровнем токсичности.^{113,161,162} Хотя упомянутые выше обнадеживающие результаты являются предварительными, они способствовали проведению более масштабных подтверждающих исследований фазы III (см. табл. 3), в которые в настоящее время идет активный подбор пациентов.

Кроме того, сейчас исследуются другие иммунотерапевтические подходы, помимо ингибиторов контрольных

точек: они включают использование агонистов Т-клеток, противоопухолевые вакцины, использование антагонистов Т-регуляторных клеток и адаптивную клеточную терапию.¹⁶³ Отбор пациентов, у которых возможен ответ на определенную терапию, все еще представляет серьезную проблему, поэтому необходимы поиск более надежных биомаркеров и создание прогностических моделей.^{3,164} Накопление знаний о молекулярных подтипах ПКР с помощью секвенирования нового поколения является первым шагом к разработке ПКР-специфических геномных сигнатур и, соответственно, выбору терапии, т. е. шагом к персонализированной медицине.^{165–167}

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
2. Klatt T, Pantuck AJ, Kleid MD, Belldegrun AS. Understanding the natural biology of kidney cancer: implications for targeted cancer therapy. *Rev Urol.* 2007;9:47-56.
3. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376:354-366.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; based on the November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site April 2016. seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Accessed May 2017.
6. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:112-125.
7. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-1489.
8. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67:85-97.
9. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4726-4734.
10. Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:1968-1976.
11. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399:271-275.
12. Clark PE. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy. *Kidney Int.* 2009;76:939-945.
13. Thomas GV, Tran C, Mellinger IK, et al. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nat Med.* 2006;12:122-127.
14. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-99.
15. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma – past, present, and future. *Semin Oncol.* 2013;40:482-491.
16. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol.* 2004;172:58-62.
17. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97:1663-1671.
18. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol.* 2002;168:2395-2400.
19. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15:361-387.
20. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. External validation of the Leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single European center applying routine pathology. *J Urol.* 2011;186:1773-1777.
21. Beisland C, Gudbrandsdottir G, Reisaeter LAR, Bostad L, Wentzel-Larsen T, Hjelle KM. Contemporary external validation of the Leibovich model for prediction of progression after radical surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol.* 2015;49:205-210.
22. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19:1649-1657.
23. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3316-3322.
24. Han KR, Bleumer I, Pantuck AJ, et al. Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population. *J Urol.* 2003;170(6 pt 1):2221-2224.
25. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localized renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol.* 2015;16:676-685.
26. Escudier BJ, Rini BI, Martini JF, et al. Phase III trial of adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma (RCC): validation of the 16-gene recurrence score in stage III patients [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):4508.
27. Dai J, Lu Y, Wang J, et al. A four-gene signature predicts survival in clear-cell renal-cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7:82712-82726.
28. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, et al. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol.* 2001;19:425-431.
29. Messing EM, Manola J, Wilding G, et al. Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1214-1222.
30. Passalacqua R, Buzio C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN) in operable renal cell

- cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;25(18 suppl):LBA5028.
31. Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, et al. IL-2 in combination with IFN- α and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer*. 2001;85:1130-1136.
 32. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol*. 2004;22:1188-1194.
 33. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3133-3140.
 34. Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus interferon- α (IFN- α) in operable renal cell carcinoma (RCC): a phase III, randomized, multicentre trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Immunother*. 2014;37:440-447.
 35. Adler A, Gillon G, Lurie H, et al. Active specific immunotherapy of renal cell carcinoma patients: a prospective randomized study of hormono-immuno versus hormonotherapy. Preliminary report of immunological and clinical aspects. *J Biol Response Mod*. 1987;6:610-624.
 36. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1996;77:2560-2566.
 37. Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:145-154.
 38. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:594-599.
 39. May M, Brookman-May S, Hoschke B, et al. Ten-year survival analysis for renal carcinoma patients treated with an autologous tumour lysate vaccine in an adjuvant setting. *Cancer Immunol Immunother*. 2010;59:687-695.
 40. Rassweiler J. Re: Ten-year survival analysis for renal carcinoma patients treated with an autologous tumour lysate vaccine in an adjuvant setting. *Eur Urol*. 2012;61:219-220.
 41. Pizzocaro G, Piva L, Di Fronzo G, et al. Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol*. 1987;138:1379-1381.
 42. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol*. 2012;29:761-767.
 43. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:665-672.
 44. Pal SK, Haas NB. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist*. 2014;19:851-859.
 45. Belldegrun AS, Chamie K, Klopfer P, et al. ARISER: a randomized double blind phase III study to evaluate adjuvant cG250 treatment versus placebo in patients with high-risk ccRCC – results and implications for adjuvant clinical trials [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):4507.
 46. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2008-2016.
 47. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):4507.
 48. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-2254.
 49. Medical Research Council. Sorafenib in Treating Patients at Risk of Relapse After Undergoing Surgery to Remove Kidney Cancer (NCT00492258), 2007. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492258. Accessed June 2017.
 50. SFJ Pharmaceuticals, Inc. Adjuvant Axitinib Therapy of Renal Cell Cancer in High Risk Patients (ATLAS) (NCT01599754), 2012. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599754. Accessed May 2017.
 51. Southwest Oncology Group. S0931, Everolimus in Treating Patients With Kidney Cancer Who Have Undergone Surgery (S0931) (NCT01120249), 2010. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01120249. Accessed May 2017.
 52. Chamie K, Donin NM, Klopfer P, et al. Adjuvant weekly girentuximab following nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma: the ARISER randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:913-920.
 53. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the assure randomized trial [published online ahead of print May 9, 2017]. *JAMA Oncol*. doi: 10.1002/jamaoncol.2017.0076.
 54. Sternberg CN, Donskov F, Haas NB, et al. Pazopanib exposure-response assessment as adjuvant therapy for patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma (RCC) following nephrectomy [abstract]. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):4564.
 55. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803-1813.
 56. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab as Adjuvant Therapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (RCC) at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy (IMmotion10) (NCT03024996), 2017. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03024996. Accessed May 2017.
 57. Zahoor H, Rini BI. Emerging growth factor receptor antagonists for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21:431-440.
 58. Li H, Samawi H, Heng DY. The use of prognostic factors in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;33:509-516.
 59. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:289-296.
 60. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-5799.
 61. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16:293-300.
 62. Park I, Lee JL, Ahn JH, et al. Active surveillance for metastatic or recurrent renal cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:1421-1428.
 63. Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1317-1324.
 64. Walthers MM, Alexander RB, Weiss GH, et al. Cytoreductive surgery prior to interleukin-2-based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 1993;42:250-257.
 65. Franklin J, Figlin R, Rauch J, Gitlitz B, Belldegrun A. Cytoreductive surgery in the management of metastatic renal cell

- carcinoma: the UCLA experience. *Semin Urol Oncol*. 1996; 14:230-236.
66. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345:1655-1659.
 67. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:966-970.
 68. Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol*. 2016;34:3267-3275.
 69. Psutka SP, Kim SP, Gross CP, et al. The impact of targeted therapy on management of metastatic renal cell carcinoma: trends in systemic therapy and cytoreductive nephrectomy utilization. *Urology*. 2015;85:442-450.
 70. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011;185:60-66.
 71. Vaishampayan UN. The Role of nephrectomy for kidney cancer in the era of targeted and immune therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e16-e20.
 72. Petrelli F, Coiu A, Vavassori I, et al. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies: a systematic review with a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14:465-472.
 73. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010;116(14):3378-3388.
 74. Assistance Publique-Hopitaux de Paris. Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy (CARMENA), 2009. (NCT00930033) clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033. Accessed May 2017.
 75. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Immediate Surgery or Surgery After Sunitinib Malate in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer (SURTIME) (NCT01099423), 2010. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099423. Accessed May 2017.
 76. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:2261-2266.
 77. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:2873-2882.
 78. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-124.
 79. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370: 2103-2111.
 80. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061-1068.
 81. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722-731.
 82. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-2281.
 83. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, controlled, double-blind, crossover trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol*. 2014;32:1412-1418.
 84. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1287-1294.
 85. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:3791-3799.
 86. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, et al. Axitinib versus sorafenib in first-line metastatic renal cell carcinoma: overall survival from a randomized phase III trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:72-76.
 87. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2015;26:2107-2113.
 88. Asan Medical Center. Study of Sunitinib Administered as 4/2 vs 2/1 Schedule in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) (NCT00570882), 2007. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00570882.
 89. MD Anderson Cancer Center. A Phase II Study of Alternative Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (NCT02060370), 2014. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060370. Accessed May 2017.
 90. Ornstein MC, Wood LS, Elson P, et al. A phase II study of intermittent sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:1764-1769.
 91. Collinson FJ, Gregory WM, McCabe C, et al. The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic renal cancer [serial online]. *BMC Cancer*. 2012;12:598.
 92. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:688-696.
 93. Fisher RI, Rosenberg SA, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(suppl 1):S55-S57.
 94. Weinstock M, McDermott DF. Emerging role for novel immunotherapy agents in metastatic renal cell carcinoma: from bench to bedside [serial online]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;2015:e291-e297.
 95. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1599-1611.
 96. Argos Therapeutics. Phase 3 Trial of Autologous Dendritic Cell Immunotherapy Plus Standard Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (ADAPT) (NCT01582672). 2012. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582672.
 97. Pfizer. A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101) (NCT02684006), 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006. Accessed May 2017.
 98. Dendritic Immunotherapy Falters in Phase III RCC Trial. Cranbury, NJ: Intellisphere, LLC; 2017. onclive.com/web-exclusives/dendritic-immunotherapy-falters-in-phase-iii-ccc-trial. Accessed May 2017.
 99. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214) (NCT02231749), 2014. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749. Accessed May 2017.
 100. Eisai Inc. Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (NCT02811861), 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811861. Accessed May 2017.
 101. Hoffmann-La Roche. A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With

- Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma (IMmotion151) (NCT02420821), 2015. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420821. Accessed May 2017.
102. Merck Sharp & Dohme Corp. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) (NCT02853331), 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853331. Accessed May 2017.
 103. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*. 2012;18:1254-1261.
 104. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:16-24.
 105. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3312-3318.
 106. Amin A, Dudek AZ, Logan TF, et al. Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): phase 2 study results [serial online]. *J Immunother Cancer*. 2015;3:14.
 107. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.
 108. Batlevi CL, Maatsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:25-40.
 109. Oyama T, Ran S, Ishida T, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. *J Immunol*. 1998;160:1224-1232.
 110. Ohm JE, Carbone DP. VEGF as a mediator of tumor-associated immunodeficiency. *Immunol Res*. 2001;23(2-3):263-272.
 111. Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends Immunol*. 2016;37:462-476.
 112. Ko JS, Zea AH, Rini BI, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2148-2157.
 113. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl 5):5010.
 114. Sznol M, McDermott DF, Jones SF, et al. Phase Ib evaluation of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl 7):410.
 115. Atkins MB, Gupta S, Choueiri TK, et al. Phase Ib dose-finding study of axitinib plus pembrolizumab in treatment-naive patients with advanced renal cell carcinoma [serial online]. *J Immunother Cancer*. 2015;3(suppl 2):P353.
 116. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456.
 117. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256-4265.
 118. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1931-1939.
 119. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1814-1823.
 120. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:917-927.
 121. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1473-1482.
 122. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2016;17:e4-e5.
 123. Hutson TE, Dutcus CE, Ren M, Baig MA, Fishman NM. Subgroup analyses and updated overall survival from the Phase 2 trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), and LEN1EVE in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 suppl):4553.
 124. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:552-562.
 125. Rini BI, Melichar B, Ueda T, et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1233-1242.
 126. Rini BI, Melichar B, Fishman MN, et al. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26:1372-1377.
 127. Case Comprehensive Cancer Center. Axitinib Given on an Individualized Schedule for Metastatic Renal Cell Cancer (NCT02579811), 2017. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579811. Accessed May 2017.
 128. Zhou L, Liu XD, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016;35:2687-2697.
 129. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1603-1608.
 130. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:591-597.
 131. Rini BI, Vogelzang NJ. Future challenges for drug development in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2016;35:577-579.
 132. AVEO Pharmaceuticals, Inc. A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC (NCT02627963), 2015. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627963. Accessed May 2017.
 133. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. Brivanib Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT01253668), 2010. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01253668. Accessed May 2017.
 134. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:2765-2772.
 135. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:760-767.
 136. Voss MH, Hakimi AA, Pham CG, et al. Tumor genetic analyses of patients with metastatic renal cell carcinoma and extended benefit from mTOR inhibitor therapy. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1955-1964.
 137. Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Fay AP, et al. Mutations in TSC1, TSC2, and MTOR are associated with response to

- rapalogs in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22:2445-2452.
138. Valenca LB, Hirsch MS, Choueiri TK, Harshman LC. Non-clear cell renal cell carcinoma, part 1: histology. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13:308-313.
 139. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70:93-105.
 140. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Eur Urol.* 2016;69:866-874.
 141. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:378-388.
 142. Choueiri TK, Fay AP, Gray KP, et al. PD-L1 expression in non-clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2014;25:2178-2184.
 143. Koshkin V, Barata P, Vogelzang N, et al. Nivolumab treatment for patients with non-clear cell renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):4586.
 144. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374:135-145.
 145. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:181-186.
 146. Pecuchet N, Bigot F, Gachet J, et al. Triple combination of bevacizumab, gemcitabine and platinum salt in metastatic collecting duct carcinoma. *Ann Oncol.* 2013;24:2963-2967.
 147. Tsimafeyeu I, Demidov L, Kharkevich G, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent capecitabine in patients with non-clear cell metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:251-254.
 148. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study. *J Clin Oncol.* 2016;34:833-842.
 149. Dana-Farber Cancer Institute; Genentech, Inc. Study of Atezolizumab + Bevacizumab in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (NCT02724878), 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724878. Accessed May 2017.
 150. Eisai Inc. A Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Subjects With Unresectable Advanced or Metastatic Non Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC) Who Have Not Received Any Chemotherapy for Advanced Disease (NCT02915783), 2016. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02915783. Accessed May 2017.
 151. Bergman L; Johann Wolfgang Goethe University Hospital. Randomized Phase-II Study of Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Untreated and Advanced Non-Clear Cell RCC (SUNIFORECAST) (NCT03075423). clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075423. Accessed May 2017.
 152. Koshkin VS, Rini BI. Emerging therapeutics in refractory renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1225-1232.
 153. Ott PA, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, pre-clinical evidence, and initial clinical data [serial online]. *Front Oncol.* 2015;5:202.
 154. Alfaro C, Suarez N, Gonzalez A, et al. Influence of bevacizumab, sunitinib and sorafenib as single agents or in combination on the inhibitory effects of VEGF on human dendritic cell differentiation from monocytes. *Br J Cancer.* 2009;100:1111-1119.
 155. Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:237-251.
 156. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Preliminary safety and efficacy results [abstract]. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6):773PD.
 157. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, et al. First-line avelumab + axitinib therapy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from a phase Ib trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):4504.
 158. Taylor M, Dutcus CE, Schmidt E, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors [abstract]. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6):776PD.
 159. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(6 suppl):431.
 160. Sznol M, McDermott DF, Jones SF, et al. Phase Ib evaluation of MPDL3280A (anti-PDL1) in combination with bevacizumab (bev) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33(7 suppl):410.
 161. Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2011;117:758-767.
 162. McDermott DR, Infante JR, Chowdhury S, et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (paz) and pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) [abstract]. *Eur J Cancer.* 2015;51(suppl 3):S519-S520.
 163. Carlo MI, Voss MH, Motzer RJ. Checkpoint inhibitors and other novel immunotherapies for advanced renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2016;13:420-431.
 164. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer.* 2016;115:505-516.
 165. Chen F, Zhang Y, Senbabaoglu Y, et al. Multilevel genomics-based taxonomy of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2016;14:2476-2489.
 166. Riazalhosseini Y, Lathrop M. Precision medicine from the renal cancer genome. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:655-666.
 167. Pal SK, Ali SM, Chalmers Z, et al. Comprehensive genomic profiling of 443 cases of renal cell carcinoma to reveal frequent clinically relevant genomic alterations [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl 7):433.

Ключевые вопросы, касающиеся влияния на здоровье электронных систем и других источников доставки никотина

Джеффри Дроп, PhD¹; Закари Кан, PhD, MA²; Роузмери Кеннеди, BSc³; Алекс К. Либер, MSPH⁴; Майкл Стоклоса, MA⁵; Розмари Хенсон, MSSW, MPH⁶; Клиффорд Э. Дуглас, JD⁷; Джеки Дроп, MPH⁸

¹Вице-президент, исследования в области экономики и политики здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

²директор, исследования в области экономики и политики здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

³консультант Программы по глобальному предотвращению и раннему выявлению рака, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

⁴аналитик, исследования в области экономики и политики здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

⁵старший экономист, налоги и здравоохранение, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

⁶старший вице-президент, Программа по глобальному предотвращению и раннему выявлению рака, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

⁷вице-президент, контроль использования табака; директор, Центр по контролю использования табака, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия;

⁸исполнительный директор, Программа по глобальному предотвращению и раннему выявлению рака, Американское противораковое общество, Атланта, шт. Джорджия

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin. 2017;67:449-471. ©American Cancer Society, Inc.

Резюме. За последнее десятилетие использование электронных систем доставки никотина (ЭСДН), в том числе электронных сигарет, резко возросло. Сейчас молодые люди используют ЭСДН чаще, чем любой другой табачный продукт. Подробный обзор исследований по данной теме отражает высокий уровень интереса и внимания к проблеме ЭСДН, вокруг которой сейчас ведутся активные научные дискуссии и споры, которые невозможно немедленно и/или полностью разрешить. Однако большинство имеющихся научных данных свидетельствует о том, что современное поколение ЭСДН наносит здоровью значительно меньший вред, чем продукты, использующие горящий табак, такие как обычные сигареты: в частности, содержание канцерогенов и других токсичных веществ в ЭСДН гораздо ниже, чем в традиционных сигаретах и других табачных изделиях. Чтобы определить место ЭСДН в структуре курения, авторы начинают обзор с анализа тенденций в использовании основных никотиносодержащих продуктов. Поскольку никотин является главным общим компонентом всех табачных продуктов, вызывающим сильную зависимость, авторы приводят данные о его токсических свойствах. Также исследуется имеющая долгую историю и широко признанная в качестве относительно безопасной альтернативы курению никотинозаместительная терапия (НЗТ). Кроме того, в обзор включен раздел, посвященный «снюсу», который до появления ЭСДН был самой обсуждаемой потенциально менее вредной заменой курению. Обзор содержит подробное описание ЭСДН: что они собой представляют, насколько они вредны, какова их связь с отказом от курения, существует ли так называемый «эффект шлюза», а также каковы эффекты «двойного» и «множественного» курения.

Ключевые слова: системы доставки, электронные сигареты, никотин, снижение вреда, контроль использования табака.

Введение

В обзоре авторы рассматривают основные вопросы, касающиеся снижения вреда от курения традиционных сигарет, в частности переход на электронные системы доставки никотина (ЭСДН). Снижение вреда от курения традиционных сигарет — это целый ряд концепций и стратегий, направленных на уменьшение негативных последствий табакокурения как для отдельных индивидов, так и для общества в целом. Они не рассматривают полный отказ от использования табакосодержащих продуктов всеми пользователями, а, скорее предоставляют возможность тем, кто не может или не хочет бросить курить, окончательно или хотя бы временно, до полного отказа от этой привычки перейти на менее «вредные» продукты.

В контексте общей антитабачной кампании снижение вреда от табакокурения рассматривалось как второстепенная проблема, в основном связанная с использованием бездымных табачных продуктов, до тех пор, пока в середине 2000-х годов на рынке не появились ЭСДН. Поскольку использование этих изделий, самыми популярными из которых сегодня являются электронные сигареты, продолжает неуклонно расти, органам здравоохранения следует обратить самое серьезное внимание на проблемы, вызванные их быстрым распространением на рынке. Сторонники использования ЭСДН утверждают, что электронные сигареты могут значительно облегчить заядлым курильщикам с сильной никотиновой зависимостью переход на гораздо менее вредные никотиносодержащие продукты. Однако скептики и противники ЭСДН считают,

что, во-первых, мы пока не знаем всех возможных отдаленных (и даже краткосрочных) последствий использования этих продуктов; во-вторых, электронные сигареты могут стать для молодых людей первым шагом к началу традиционного курения; в-третьих, использование ЭСДН наряду с обычными сигаретами может невольно затянуть процесс отказа от курения; наконец, в-четвертых, ЭСДН могут способствовать увеличению толерантности общества к курению.

Мы не ставим перед собой цель выразить собственную позицию по отношению к ЭСДН и дать какие-либо рекомендации. Статья представляет собой аналитический обзор результатов современных научных исследований, посвященных этой проблеме. В некоторых случаях результаты исследований обсуждаются и интерпретируются, подчеркиваются их сильные и слабые стороны, что, с нашей точки зрения, помогает читателю самому оценить огромный массив представленных данных.

Развернутый обзор проведенных исследований наглядно демонстрирует, что относительно ЭСДН существуют вполне научно обоснованные, но иногда противоречащие друг другу доводы «за» и «против», которые невозможно сразу и полностью привести к общему знаменателю. Однако преобладающая часть проанализированных научных данных свидетельствует, что современное поколение ЭСДН по целому ряду параметров является значительно менее вредным, чем табачные изделия, при использовании которых происходит горение табака (например, традиционные сигареты). Имеющиеся научные данные не подтверждают широко цитируемое заявление Королевской коллегии врачей¹ о том, что электронные сигареты являются на 95% менее вредными, чем традиционные. Тем не менее несомненно, что существуют убедительные научные доказательства того, что современные версии ЭСДН наносят гораздо меньше вреда организму, чем традиционные сигареты. Например, почти все исследования продемонстрировали, что при их использовании выделяется значительно меньше канцерогенных и других токсичных веществ (включая летучие органические соединения), чем при горении табака.^{2–4}

Мы начинаем обзор с анализа тенденций в использовании традиционных сигарет, бездымного табака и ЭСДН. Далее будут рассмотрены токсические свойства никотина — основной составляющей большинства этих продуктов, вызывающей привыкание и зависимость. Третий раздел посвящен стандартной никотинозаместительной терапии (НЗТ) — единственному методу доставки никотина в организм, который широко признан в качестве безопасного и эффективного инструмента отказа от курения. В разделах с четвертого по восьмой представлены основные параметры и характеристики ЭСДН, данные о степени их возможного вреда и связи с отказом от курения, о так называемом «эффекте замещения», или «эффекте шлюза», а также о «двойном» или «множественном потреблении» ЭСДН и других традиционных табачных продуктов. В девятом разделе обсуждается бездымный

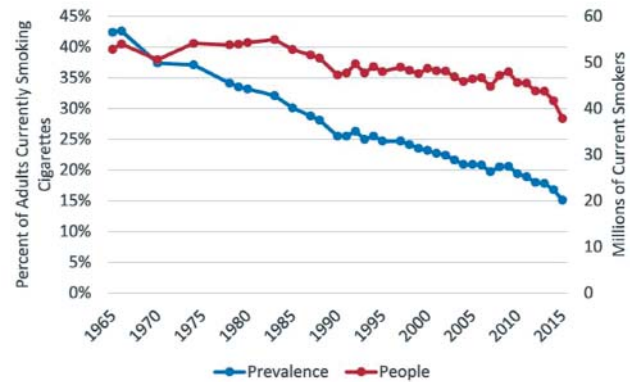


Рис. 1. Снижение распространенности курения сигарет в США [Национальное обследование здоровья населения на основе опросов (NHIS), 1965–2015]. Голубая линия иллюстрирует распространенность курения среди взрослого населения в процентах (левая вертикальная ось), а красная линия показывает число курящих в миллионах человек (правая вертикальная ось)

табак, использование которого также ассоциируется с проблемой уменьшения негативных последствий курения, и он часто упоминается в этом контексте. Каждый раздел заканчивается коротким подразделом «Резюме и обсуждение». И, наконец, последний раздел — это итоговое обсуждение проблемы — снижения вреда (hazard reduction) курения.

Тенденции в использовании различных видов табачных изделий

Существует несколько основных категорий продуктов, содержащих табак и никотин; при этом традиционные табачные изделия, содержащие продукты горения, — сигареты, сигары и кальяны — продолжают доминировать на рынке. Другие категории включают бездымные табачные продукты (такие как жевательный табак, нюхательный табак, шведский снюс), ЭСДН (самые популярные — электронные сигареты) и изделия НЗТ (например, жевательную резинку, пластыри и назальные спреи), которые используются для отказа от курения.

Чтобы лучше понять трудности, возникающие при определении современных тенденций в использовании табачных продуктов, мы должны уделить внимание некоторым существующим проблемам количественных и качественных параметров измерения и оценки традиционного курения и использования ЭСДН. Важно понять различия между экспериментальным и бытовым употреблением табака, особенно среди молодежи. Например, эксперты часто используют в качестве точки отсчета «100 сигарет, выкуранных в течение жизни», чтобы отличить настоящих курильщиков от тех, для кого курение является преходящим, эпизодическим опытом. Для ЭСДН такого стандарта не существует. Отсутствие четкой границы между временным и/или эпизодическим и постоянным употреблением ЭСДН может привести к завышенным показателям в оценке их использования, поскольку те, кто курит элек-

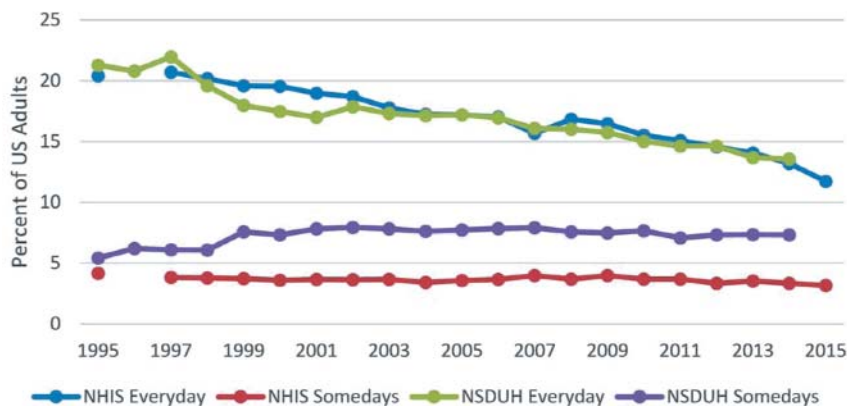


Рис. 2. Курение сигарет взрослыми американцами за предшествующий месяц в 1995–2015 гг. по данным двух национальных обзоров. Голубая линия показывает ежедневное курение за предшествующий месяц (%) по данным NHIS; зеленая линия – по данным NSDUH); красная линия иллюстрирует курение в течение нескольких дней за предшествующий месяц по данным NHIS, фиолетовая – то же по данным NSDUH

тронные сигареты постоянно, и те, кто делает это время от времени, оказываются в одной группе.

Курение традиционных сигарет среди взрослого населения

В последние годы число курящих американцев снизилось до исторического минимума.⁵⁻⁸ По результатам Национального обследования здоровья населения на основе опросов (NHIS), к 2015 г. как абсолютное число, так и процент курящих среди взрослого населения США достигли самой низкой точки со времен Великой депрессии⁹ (рис. 1).

На рис. 2 представлены данные NHIS, а также данные Национального исследования употребления наркотических веществ и здоровья (National Survey of Drug Use and Health – NSDUH) о курении в течение месяца, предшествовавшего опросу. В отличие от рис. 1, на рис. 2 данные, касающиеся ежедневного курения и курения «время от времени», представлены отдельно. Самое существенное снижение отмечено именно для ежедневного курения. По данным NHIS 1995 г., число тех, кто курил ежедневно в течение предшествующего опросу месяца, составляло 20,4% взрослого населения (см. рис. 2, голубая линия), в то время как к 2015 г. оно сократилось до 11,7%. Результаты NSDUH показывают, что в 1999 г. доля тех, кто курил ежедневно в течение предшествующего месяца, составляла 21,3% взрослого населения и снизилась до 13,6% к 2014 г. (см. рис. 2, зеленая линия). По результатам NHIS 1995 г., доля взрослых, куривших несколько дней в течение предшествующего месяца, равнялась 4,2%, а к 2015 г. она сократилась до 3,2%. Данные NSDUH свидетельствуют о том, что в 1995 г. аналогичный показатель составлял 5,4%, а к 2015 г. он возрос до 7,3%.

Однако важно отметить, что число продолжающих курить взрослых американцев сегодня составляет около 40 млн.⁶ Благодаря предпринимаемым мерам по борьбе с

курением удалось предотвратить примерно 8 млн преждевременных смертей.^{10,11} Несмотря на эти достижения, курение по-прежнему ежегодно убивает около полумиллиона человек, что делает его главной предотвратимой причиной смерти в США.¹² Поскольку курение обладает выраженной отрицательной корреляцией с социально-экономическим статусом, подобное поведение и связанные с ним потери отражают социальные различия в отношении здоровья в этой стране.¹³ Недавнее ошутимое снижение курения в 2014 и 2015 гг. привлекло внимание медицинского сообщества не только своими масштабами, но и тем, что этому факту есть несколько объяснений.^{6,7}

Курение сигарет среди молодежи

Для сторонников здорового образа жизни серьезное снижение распространенности курения среди американской молодежи, продемонстрированное результатами многочисленных исследований, в том числе Национальным обзором табакокурения среди молодежи (National Youth Tobacco Survey – NYTS), NSDUH и исследованием «Мониторинг будущего» (Monitoring the Future Survey – MTF), стало поводом для ликования. Хотя эти исследования определяли распространенность курения среди молодых людей различными методами, что привело к разным оценкам, все данные указывают на то, что в последние 20 лет наблюдается устойчивое, значительное и долговременное снижение распространенности курения среди молодежи. Разные критерии, использованные в исследованиях, отражают различные явления. «Курение когда-либо в жизни» – это показатель, объединяющий людей, которые курили в какой-то момент их жизни, однако в эту категорию попадают и те, кто продолжает курить, и те, кто курил в прошлом. Эта категория, как правило, самая многочисленная. Некоторые исследования включают вопрос о том, курил ли человек за последние 30 дней. Сам по себе этот показатель не позволяет провести различие между

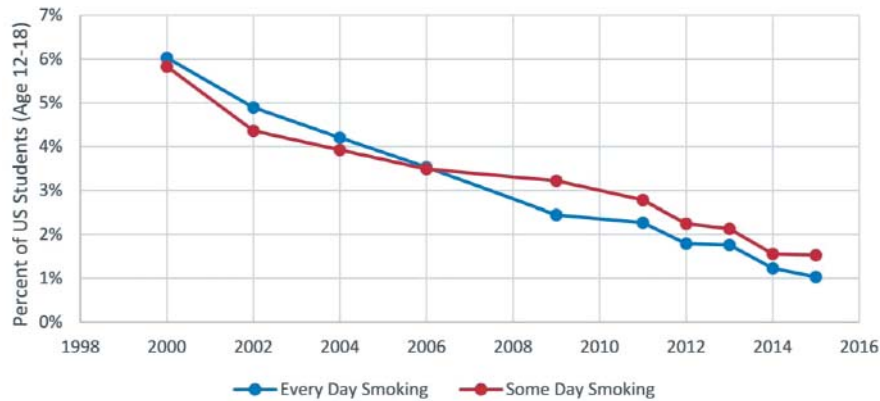


Рис. 3. Курение сигарет за предшествующий месяц подростками 12–18 лет (NYTS, 2000–2015). Голубая линия показывает ежедневное курение за предшествующий месяц (возраст 12–18 лет); красная линия – курение в течение нескольких дней за предшествующий месяц

теми, кто курит постоянно, и теми, кто делает это в порядке эксперимента; кроме того, он не дает представления об интенсивности и частоте курения. Иногда этот показатель объединяется с другим – «курение в течение жизни» (обычно для него используется понятие «100 сигарет»), который помогает определить, является ли курение привычкой или только эпизодом. Большинство исследований также включают такой показатель, как «ежедневное курение», который обычно ниже, чем другие. Некоторые исследования включают более подробные вопросы о частоте (например, сколько дней в неделю или в месяц вы курите?) и интенсивности курения (например, сколько сигарет вы выкуриваете в единицу времени?). Важно также отметить различия в возрасте опрашиваемых. Например, в исследовании NYTS опрашивались учащиеся старших классов, в NSDUH – подростки от 12 до 17 лет, а в обзоре MTF – ученики 8-х, 10-х и 12-х классов.

Исследование NYTS отмечает значительное снижение всех показателей курения среди молодых людей. Доля учащихся в возрасте от 12 до 18 лет, куривших сигареты в предшествующий месяц (и выкуривших 100 сигарет в течение жизни), снизилась с 11,9% в 2000 г. до 2,6% в 2015 г. На рис. 3 данные по ежедневному и эпизодическому курению представлены отдельно: доля учащихся в возрасте от 12 до 18 лет, куривших ежедневно в течение предшествующего месяца (и выкуривших 100 сигарет в течение жизни), уменьшилась с 6,0% в 2000 г. до 1,0% в 2015 г., в то время как процент куривших только несколько дней в течение предшествующего месяца (и выкуривших 100 сигарет в течение жизни) снизился с 5,8 в 2000 г. до 1,5 в 2015 г. Если брать суммарно все показатели (не проводя различия между ежедневным, эпизодическим курением и курением в течение жизни), то, согласно исследованию NYTS, в 2000 г. 28% опрошенных старшеклассников сообщили, что курили в течение предшествующего месяца, в то время как в 2015 г. их было только 9,3%.¹⁴

Результаты исследования NSDUH близки к результатам NYTS. Доля подростков в возрасте от 12 до 17 лет, куривших когда-либо в жизни, снизилась с 34,5% в 2000 г. до

14,4% в 2014 г.; показатель «курение в течение предшествующего месяца» также уменьшился с 13,4 до 5,0% за тот же период. Аналогичным образом, доля подростков этого возраста, куривших сигареты каждый день и выкуривших по крайней мере 100 сигарет в течение жизни, снизилась с 4,2% в 2000 г. до 1,2% в 2014 г.

Обзор MTF установил, что доля учеников 12-го класса, куривших в течение предшествующего месяца, в 2016 г. составляла 10,5% по сравнению с 31,4% в 2000 г. и 36,5% (наибольшее значение) в 1997 г. В этом же обзоре отмечается, что доля 12-классников, куривших ежедневно, снизилась с 20,6% в 2000 г. до 4,8% в 2016 г. Иными словами, все проведенные исследования подтверждают, что показатели курения сигарет, т. е. той формы использования табака, которая связана с наибольшим количеством смертей в США, снизились среди старшеклассников примерно на две трети за 15-летний период.

Курение электронных сигарет среди взрослых

Электронные сигареты появились на американском рынке только в последнее десятилетие, поэтому статистические данные об их растущей популярности относительно скудные, хотя постоянно пополняются. Предстоит еще многое сделать, чтобы установить, что представляет собой типичное поведение курильщика электронных сигарет (или так называемых «вейпов») и какое количество выкуриваемых электронных сигарет можно считать признаком зависимости или, по крайней мере, регулярного употребления. Данные последнего общенационального исследования, проведенного Центрами контроля и профилактики заболеваний (Center for Disease Control and Prevention – CDC), свидетельствуют о том, что 12,6% взрослых американцев хотя бы раз в жизни пробовали электронные сигареты.¹⁵ В том же исследовании на вопрос о том, выкурил ли человек 100 обычных сигарет в течение жизни, 40,1% опрошенных ответили утвердительно. Пока не совсем ясно, как определить единые параметры, позволяющие сравнивать традиционное курение и использование «вей-

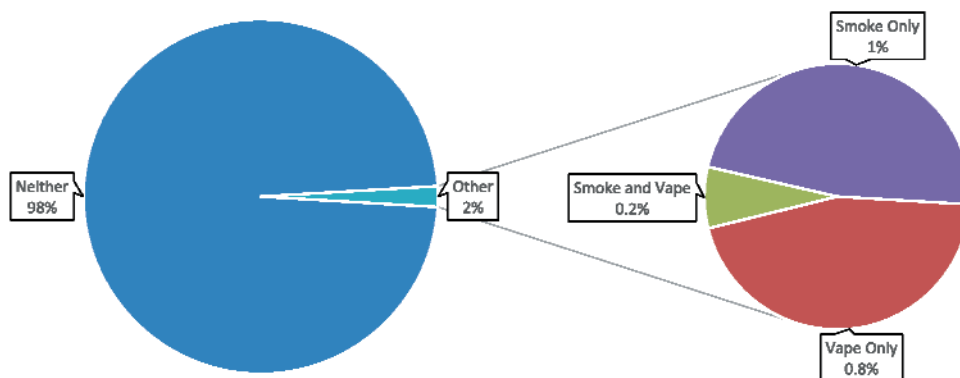


Рис. 4. Ежедневное потребление обычных и электронных сигарет среди молодежи (данные NYTS, 2015).

Синим цветом на левой диаграмме Венна показан процент школьников 12–18 лет, которые ежедневно не курили ни обычные сигареты, ни электронные (98%), а бирюзовым – процент тех, кто использовал табачные изделия каждый день (2%). Правая диаграмма Венна делит долю «ежедневных курильщиков» (2%) на тех, кто ежедневно курил обычные сигареты (89 из 187 опрошенных – фиолетовая область), и тех, кто ежедневно использовал ЭСДН (84 из 187 опрошенных – красная область). Зеленый сектор показывает долю «двойных курильщиков» (14 из 187 опрошенных)

пов». Так, например, в настоящее время нет экспериментальных данных, позволяющих утверждать, что единичное использование «вейпа» можно приравнять к выкуриванию 100 сигарет в течение жизни. В качестве иллюстрации правомерности такого сравнения приведем данные опроса за 2014 г.: 3,7% взрослых заявили, что они курили электронные сигареты каждый день или в течение нескольких дней за предшествующий месяц, из них 1,2% курили ежедневно и 2,5% использовали «вейпы» время от времени. Данные, касающиеся традиционного курения за тот же год, свидетельствуют о том, что 13% взрослых курили сигареты каждый день, в то время как 3,9% – в течение нескольких дней за прошедший месяц. Иными словами, хотя процент взрослых американцев, употребляющих электронные сигареты, вырос за последние несколько лет, их ежедневное курение остается менее распространенным среди приверженцев этой привычки, чем ежедневное курение среди обычных курильщиков. Причину этого еще предстоит выяснить, однако, по-видимому, электронные сигареты воспринимаются теми, кто их курит, иначе, чем обычные. Пока неизвестно, какое влияние – положительное или отрицательное – они окажут на здоровье населения в будущем.

Специалисты органов здравоохранения сейчас обеспокоены проблемой «множественного» курения, т. е. сочетания электронных сигарет с другими табачными изделиями, в особенности с теми, в которых происходит горение табака, в том числе с традиционными сигаретами. Далее приводятся соответствующие данные «Популяционной оценки влияния табака на здоровье» (Population Assessment of Tobacco and Health – PATH) за 2014 г. Среди тех, кто курил обычные сигареты (ежедневно или время от времени), 2,6% курили электронные сигареты каждый день, 5,6% – несколько дней в месяц, а 13,1% заявили, что пробовали их курить; 39,9% курильщиков заявили, что никогда не пробовали электронные сигареты, а 38,8% сказали, что курили их раньше, но сейчас прекратили. Среди тех, кто в 2014 г.

курил электронные сигареты (ежедневно и время от времени), 46,8% также курили обычные сигареты каждый день, 15,5% – время от времени. Кроме того, 9,4% сообщили, что бросили курить более года назад, а еще 15,4% – в течение предшествующего года. У тех, кто бросил курить, среднее время, прошедшее после последней выкуренной сигареты, составило 6,6 мес. И наконец, 13,0% из тех, кто курил электронные сигареты, сказали, что никогда не курили обычные. Проблемы, связанные с «двойным» и «множественным курением», мы обсудим далее.

Курение электронных сигарет среди молодежи

Несмотря на то что продажа электронных сигарет подросткам в последние несколько лет была запрещена в большинстве штатов США (хотя между законодательством разных штатов есть существенные различия), а с августа 2016 г. федеральный закон запретил их продажу лицам моложе 18 лет, мы располагаем гораздо большим объемом эпидемиологических данных об использовании электронных сигарет среди молодых людей, чем среди взрослых. Например, результаты исследования NYTS, на которое мы ссылались выше и которое является наиболее длительным общенациональным исследованием использования электронных сигарет, демонстрируют рост их популярности среди учащихся. В 2011 г. только 1,5% старшеклассников сообщили, что хотя бы раз за прошедший месяц курили электронную сигарету. Этот показатель вырос до 16,0% в 2015 г., однако в 2016 г. он снизился до 11,3%.¹⁶

В 2015 г. в данные NYTS впервые были включены сведения о ежедневном использовании электронных сигарет подростками. Оказалось, что 1,1% школьников в возрасте от 12 до 18 лет курили их ежедневно в течение предшествующего месяца, а 1,0% школьников того же возраста ежедневно делали это более месяца. Примечательно, что это число примерно соответствует числу школьников, которые сообщили, что ежедневно курили обычные сигареты.

NYTS также содержит сведения о «множественном курении»: 14% школьников 12–18 лет, куривших обычные сигареты каждый день, сообщили, что они также ежедневно курили электронные сигареты, и 14,5% из тех, кто ежедневно курил электронные сигареты, сообщили, что они каждый день курили и традиционные сигареты. Таким образом, в 2015 г. молодые люди, использовавшие эти две категории табачных изделий, в основном составляли две разные группы. На рис. 4 показано, что около 98% школьников в возрасте от 12 до 18 лет ежедневно не курили ни электронные, ни обычные сигареты. Кроме того, среди тех, кто ежедневно курил либо электронные, либо обычные сигареты, «двойное курение» распространено не было.

Интересно, что в других исследованиях, посвященных изучению потребления табачных продуктов среди молодежи, таких как PATH (Популяционная оценка влияния табака на здоровье), проведенном Управлением по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств (FDA), показано, что большинство молодых людей не курит электронные сигареты ежедневно или почти ежедневно. По данным первого этапа исследования (Wave 1 PATH), 88,2% опрошенных, сообщивших о том, что они хотя бы раз в жизни пробовали электронные сигареты, не делали этого ни разу за прошедший месяц. Из тех, кто когда-либо пробовал электронные сигареты, лишь 0,2% использовали их каждый день. Таким образом, условный «вейпер» курит электронные сигареты один день в месяц (хотя это только 1,0% из тех, кто их когда-либо пробовал). Результаты второго этапа PATH (Wave 2), представленные руководителями исследования в 2017 г. на ежегодном собрании Общества по изучению никотина и табака и Национальной конференции по оценке влияния табака на здоровье, позволили проследить динамику использования электронных сигарет. Второй этап, проведенный через год после первого, обеспечил более глубокое понимание процесса перехода на электронные сигареты. Из тех, кто, по данным Wave 1, вообще никогда не курил, 2,2% подростков (12–17 лет) и 2,1% взрослых молодых людей (18–24 года) во время опроса Wave 2 сообщили, что в течение прошедших 30 дней курили электронные сигареты.¹⁷

Согласно данным опроса «Мониторинг будущего» (MTF), в 2015 г. 16,3% учеников 12-го класса использовали электронные сигареты каждый месяц, а в 2016 г. этот показатель уменьшился до 12,5%. Хотя эти данные не обязательно указывают на наметившуюся тенденцию, нельзя не обратить внимание на то, что это первое снижение за последние несколько лет. Опрос MTF интересен еще и тем, что он позволяет изучить феномен действия ароматических добавок в ЭСДН. Вероятно, именно новизна электронных сигарет и многочисленные ароматические добавки, привлекающие молодежь, способствуют их популярности. На вопрос: «Что именно вы использовали в “вейпах”?» — примерно две трети опрошенных ответили, что использовали только ароматизаторы, и лишь каждый пятый сказал, что в прошлый раз курил

«вейп» с никотином.¹⁸ Исследование NYTS содержало похожий вопрос в несколько иной формулировке, и примерно треть опрошенных сказали, что «хотя бы раз курили электронные сигареты не ради никотина, а ради других веществ». Однако при такой формулировке остается неясным, какие именно «вещества» имел в виду респондент, использовавший в «вейпе» только ароматизатор и растворитель.¹⁹

Важно отметить, что данные о преимущественном использовании респондентами «вейпов», не содержащих никотина, нельзя считать абсолютно достоверными. Во-первых, несколько исследований, прошедших экспертную оценку, показали, что ЭСДН не всегда имеют соответствующую маркировку, в частности, некоторые продукты, которые были представлены как «безникотиновые», на самом деле имели в своем составе никотин, хотя во всех зарегистрированных случаях его содержание было очень низким.^{20–22} Во-вторых, некоторые респонденты могли не знать, что на самом деле содержится в смеси, которую они курили, хотя данные, вероятно, могли отклоняться как в одну, так и в другую сторону: опрошенные сообщали, что курили безникотиновую смесь, а на самом деле курили никотиносодержащую, и наоборот. И наконец, возможно, что ответы респондентов не были правдивыми, хотя трудно сказать, чем те руководствовались в данной ситуации.

В любом случае, результат опроса MTF показывает, что распространенность использования электронных сигарет нельзя просто прибавить к распространенности обычного курения, для того чтобы получить показатель распространенности потребления никотина, поскольку многие из тех, кто курит электронные сигареты, используют их безникотиновые варианты. Увеличение числа молодых людей, экспериментирующих с ЭСДН, не означает увеличение числа обычных курильщиков в той же популяции. Тем не менее в обществе существуют опасения, что эксперименты с никотиносодержащими ЭСДН могут, в конце концов, заставить тех, кто в другой ситуации вообще не стал бы начинать курить, перейти на обычные сигареты, чтобы получать свою, уже привычную, дозу никотина. Исследования роли электронных сигарет как одного из вариантов перехода к традиционному курению должны продолжаться, поскольку крупные табачные компании все больше укрепляют свои позиции на рынке ЭСДН. Производители сигарет заинтересованы в росте продаж своей продукции, и пропаганда электронных сигарет может быть одним из способов достижения этой цели.

Использование других табачных изделий среди взрослых

Табакосодержащие продукты, вызывающие серьезную озабоченность у органов здравоохранения, помимо сигарет и ЭСДН включают следующие категории: сигары (и их аналоги), трубочный табак и бездымный табак. Сигары и бездымный табак используют преимущественно мужчины. Курение сигар более распространено среди афроамериканцев.

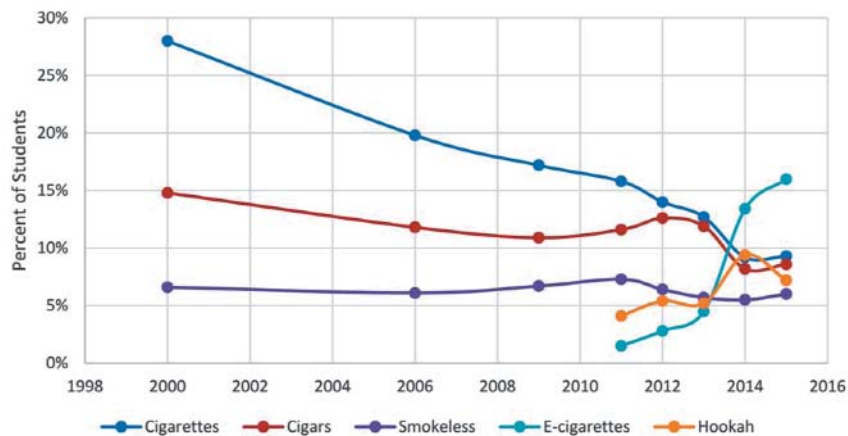


Рис. 5. Использование американскими старшеклассниками табачной продукции за предшествующий месяц (NYTS, 2000–2015). Синяя линия показывает процент школьников, которые в предшествующем месяце курили сигареты, красная – процент куривших сигары, фиолетовая – процент тех, кто использовал бездымный табак. Бирюзовая линия иллюстрирует употребление электронных сигарет, оранжевая – употребление кальяна

риканцев, чем среди белых мужчин не латиноамериканского происхождения, а белые американцы чаще, чем представители других этнических групп, используют бездымный табак, как регулярно, так и время от времени. Хотя использование бездымного табака снизилось за период с 1980 по 2000 г. примерно до 4%, его популярность (вероятно, вследствие политики борьбы с курением и возможности использовать его в тех местах, где курение запрещено) вновь повысилась по сравнению с 1980 г. В 2014 г. бездымный табак использовали уже 7,1% взрослых мужчин.¹² Тенденции в использовании различных бездымных продуктов варьируют. Например, популярность жевательного табака падает, а нюхательного – растет. Существуют также региональные различия – в Вайоминге, например, самое высокое число приверженцев бездымного табака (8,8%), а в Делавэре, на Гавайях и в Массачусетсе их всего 1,5%. Женщины очень редко используют бездымный табак: в США их доля составляет всего 0,3%.

Использование других табачных изделий среди молодежи

По данным опроса NYTS, потребление сигар и бездымных табачных продуктов молодыми людьми снизилось незначительно. В 2009 г. 6,7% старшеклассников сообщили, что хотя бы раз за прошедший месяц использовали бездымный табак, а в 2015 г. это число снизилось до 6,0%, но снижение было статистически незначимым. По данным за 2009 г., 10,9% старшеклассников курили сигары в предшествующем опросу месяце, а в 2015 г. их число составило 8,6%. Это не такой серьезный прогресс по сравнению с курением сигарет.¹⁴ Сигары и бездымный табак не попали под запрет FDA на ароматизированные табачные изделия, который коснулся в основном сигарет. Это может объяснить незначительное снижение их использования со времени вступления в силу в 2009 г. «Акта о предупреждении семейного курения и борьбе против табака».

Многие противники курения заявляют, что относительно свободный режим в отношении практически любых табачных изделий, за исключением традиционных сигарет, способствует тому, что потребление этих изделий молодежью снижается медленно. В наши задачи не входит рассмотрение влияния различий в законодательстве на тенденции в потреблении такого рода табачных изделий, однако можно отметить некоторые особенности, которые делают их более привлекательными для молодежи, чем сигареты. Например, заведения, предлагающие курение кальянов, не подпадают под запрет о курении в общественных местах, к тому же кальянный табак продается с большим количеством разнообразных фруктовых и сладких ароматов.²³ Возможно, поэтому частота использования кальяна выросла среди старшеклассников с 4,1% в 2011 г. до 7,2% в 2015 г. Следует отметить, что Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) поменяли порядок ответов в анкете опроса NYTS, и кальян переместился с четвертого или пятого места, на котором он находился в обзорах за 2011–2013 гг., на первое. Возможно, это также повлияло на результаты опроса (новое исследование должно пролить свет на эту тенденцию). В анкете 2015 г. кальян опять был поставлен на четвертое место. На рис. 5 показаны тенденции в использовании основных табачных продуктов учащимися старших классов в США.

Резюме и обсуждение. Тенденции в использовании табакосодержащих продуктов

Отмечается значительное увеличение частоты использования ЭСДН, в том числе среди молодежи. Сегодня ЭСДН гораздо более популярны у молодых людей, чем любые другие табачные изделия, хотя некоторые ЭСДН и не содержат никотина. В то же время наблюдается тенденция к снижению распространенности курения обычных сигарет во всех возрастных группах, но особенно среди молодежи. Возможно, эти две тенденции взаимосвязаны,

так как все больше молодых людей предпочитают электронные сигареты обычным. Пока нет четких данных о дальнейшем поведении молодых людей, впервые попробовавших ЭСДН, т. е. неясно, какой процент из них просто экспериментирует с электронными сигаретами, какой — употребляет их время от времени, в основном на отдыхе, а у кого развивается привыкание. Однако данные Национального института здоровья и FDA свидетельствуют о том, что большинство молодых людей, которые используют ЭСДН, не являются их ежедневными пользователями.

Никотин

Известно, что никотин формирует физиологическую основу привыкания к табаку и его производным, однако среди населения в целом (см. N. Wilson и соавт.²⁴) и даже среди некоторых медицинских работников²⁵ распространено ошибочное мнение, что именно он является основной причиной рака и других заболеваний, традиционно приписываемых табаку. Сам по себе никотин, безусловно, не является безвредным, однако гораздо более серьезный риск для здоровья представляют химические вещества, образующиеся при горении табака. Табачный дым содержит около 7 тыс. соединений, сотни из которых являются токсичными или канцерогенными. Именно экспозиция курильщиков или находящихся рядом людей к частицам смолы и токсичным газам является причиной большинства смертей и болезней, связанных с активным и пассивным курением.^{26–30}

В отчете главного хирурга США за 2014 г. говорится, что имеющихся в научной литературе данных о токсичности никотина достаточно, чтобы сделать следующие выводы:

- в высоких дозах никотин обладает острой токсичностью;
- никотин активирует многочисленные биологические механизмы, увеличивающие риск заболеваний;
- воздействие никотина на развивающийся плод во время беременности приводит к долговременным негативным последствиям для развития мозга;
- никотин неблагоприятным образом влияет на здоровье будущей матери и плода, повышая риск преждевременных родов и мертворождений.

В отчете главного хирурга также утверждается: есть данные (правда, их недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод), что воздействие никотина негативно отражается на интеллектуальном развитии подростков.

На основании имеющихся научных данных нельзя сделать вывод о наличии или отсутствии причинно-следственной связи между воздействием никотина и риском развития рака. Есть сведения о возможной причинной связи никотина с риском рака ротовой полости, пищевода и поджелудочной железы.¹² Однако в том же отчете главного хирурга подчеркивается, что у курильщиков сигарет риск развития рака выше, чем у тех, кто использует бездымный табак, хотя и те, и другие одинаково подвергаются воздействию никотина. Это заставляет предпо-

ложить, что либо такие различия в показателях риска развития рака определяются воздействием других веществ, либо мы еще недостаточно хорошо понимаем механизмы действия никотина. Возможно, важную роль играет способ поступления никотина в организм: проникновение через слизистую оболочку ротовой полости (бездымный табак) или его вдыхание при обычном курении.³¹

Воздействие никотина имеет негативные последствия для здоровья беременных женщин и их будущих детей; так, оно увеличивает риск рождения детей с низкой массой тела, преждевременных родов, мертворождений и выкидышей, а также оказывает нейротоксическое действие и влияет на развитие дыхательной системы плода.^{31,32} Кроме того, предполагают, что действие никотина способствует медленному заживлению ран, развитию язвенной болезни, эзофагеального рефлюкса и атеросклероза, но, по-видимому, не связано с повышенным тромбообразованием.³² Установлена также связь никотина с воспалительными процессами в легких у взрослых, возможно, вследствие его хемотаксического эффекта, что, в свою очередь, способствует возникновению хронической обструктивной болезни легких.³²

В процессе курения никотин поступает в организм гораздо быстрее, чем при других способах его доставки, во время как более медленное поступление никотина, вероятно, является менее вредным для организма. Быстрое поступление никотина приводит к его высокой концентрации в артериальной крови и усиливает стимуляцию сердечно-сосудистой системы. Клинические исследования с участием лиц, куривших трубку или использовавших никотиновые пластыри, указывают на то, что острые сердечно-сосудистые состояния, связанные с курением, могут быть спровоцированы не никотином, а другими веществами. Однако эта гипотеза требует дополнительной проверки.^{32,33} Несколько исследований было посвящено изучению влияния на здоровье шведского снюса — разновидности снаффа (нюхательного табака) с высоким содержанием никотина.^{34,35} Метаанализ этих исследований не выявил связи между снюсом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ),³⁵ что заставляет предположить, что сам по себе никотин не приводит к значительному повышению риска их развития, по крайней мере, при таком способе его доставки.

Резюме и обсуждение. Никотин

Хотя никотин является токсичным веществом, все имеющиеся научные данные указывают на то, что основной вред от курения связан не с ним, а с продуктами горения табака. Опасность никотина состоит в том, что он вызывает зависимость, которая, в свою очередь, способствует вдыханию вредных продуктов горения, образующихся при курении. В то же время есть данные о том, что никотин (в любой форме) негативно влияет на сердечно-сосудистую систему, на внутриутробное развитие плода, а также, вероятно, на умственное развитие в подростковом возрасте. Связь никотина с онкологиче-

скими заболеваниями пока представляется довольно слабой, однако есть новые данные, позволяющие предположить, что он оказывает некоторое воздействие (от незначительного до умеренного) на отдельные виды злокачественных опухолей.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ) и другие одобренные FDA препараты для лечения никотиновой зависимости

НЗТ впервые появилась в 70-е годы XX в. Ее целью было помочь курильщикам отказаться от вредной привычки, и с тех пор НЗТ остается лидером среди лечебных методов борьбы с курением. До появления ЭСДН многие специалисты предлагали сделать законодательство в отношении НЗТ более либеральным и использовать ее в качестве долгосрочной стратегии, позволяющей снизить вред, наносимый курением сигарет.³⁶ FDA одобрило пять видов НЗТ в качестве безопасных и эффективных медицинских средств для избавления от табачной зависимости (жевательная резинка, пластыри, леденцы, ингаляторы и назальные спреи). Первоначально все эти средства были доступны только по рецепту,³⁷ но с 1996 г. три вида НЗТ (пластыри, леденцы и жевательная резинка) стали безрецептурными.³⁸ Помимо НЗТ, два рецептурных препарата, не содержащих никотин, — варениклин (*varenicline*) и бупропион (*bupropion*) — были одобрены FDA в качестве безопасных и эффективных средств для лечения табачной зависимости.³⁹

Предназначенная для того, чтобы удовлетворить физиологическую потребность курильщиков в никотине, в том числе непреодолимую тягу, НЗТ в то же время облегчает процесс отказа от курения. Исследования показывают, что НЗТ увеличивает шансы бросить курить на 50–70%, вне зависимости от того, использует ли курильщик другие способы, позволяющие отказаться от этой привычки (например, психологические консультации), хотя последние данные ставят под сомнение эффективность применения только НЗТ⁴⁰ и говорят в пользу усиления ее эффекта в сочетании с психотерапией.⁴¹

Свидетельств того, что какой-либо один вид НЗТ является более эффективным, чем другой, пока недостаточно.^{42,43} Однако исследования показали, что комбинированная НЗТ (пластырь плюс, при необходимости, более быстродействующая форма, такая как мини-леденцы или жевательная резинка) более эффективна, чем применение только пластыря.^{42,44,45} Метаанализ половых различий эффективности НЗТ показал, что мужчины лучше реагируют на такую терапию, особенно в долгосрочной перспективе, даже при отсутствии других нефармакологических способов борьбы с курением.⁴⁶

И клинические, и обсервационные исследования подтвердили, что НЗТ гораздо более безопасна, чем традиционное курение. Данные клинических исследований говорят о том, что НЗТ не обладает канцерогенным эффектом и не вызывает заболеваний легких и сердца. Для курильщиков, страдающих от ССЗ, продолжение курения гораз-

до опаснее, чем использование НЗТ. Что касается беременных женщин, то данных о том, что НЗТ безопасна во время беременности, недостаточно.⁴⁴ Данные о долгосрочной безопасности НЗТ также отсутствуют, однако, по мнению Королевской коллегии врачей, «нет серьезных оснований полагать, что эта терапия может вызвать неблагоприятные побочные эффекты при длительном использовании».²⁸

Несмотря на то что НЗТ помогает бросить курить и является относительно безопасной, можно отметить ряд неблагоприятных факторов, связанных с ее использованием. Так, все формы НЗТ доставляют никотин в головной мозг медленнее, чем это происходит при курении сигарет, поэтому заядлые курильщики для удовлетворения тяги могут совмещать их с традиционным курением. Кроме того, не все, кто пытается с помощью НЗТ бросить курить, хорошо информированы о ее правильном использовании, и часто, недополучая привычную дозу никотина, они могут сталкиваться с хроническим состоянием, характерным для синдрома отмены. К тому же, как показывают исследования, не все потребители убеждены, что использование НЗТ безопаснее, чем курение, поскольку все формы НЗТ содержат никотин, поэтому они не используют их продолжительное время и в оптимальных дозах, что, естественно, снижает эффект от их употребления.⁴⁷

Согласно законодательству США, НЗТ попадают в категорию лекарственных средств, использование которых регулируется FDA, и они должны соответствовать всем параметрам безопасности и эффективности. Табачные изделия, напротив, регулируются государственными стандартами здравоохранения, которые учитывают интересы как курящего, так и некурящего населения. Поскольку продукты НЗТ продаются, маркируются и рекламируются как средства, помогающие бросить курить, их более широкий медицинский потенциал может оказаться невостребованным. Кроме того, цена на эти продукты может оказаться препятствием для потенциальных пользователей. В отличие от НЗТ, сигареты гораздо более доступны, их можно купить практически везде. Многие сторонники НЗТ считают, что слишком строгое законодательное регулирование может затормозить внедрение этой инновации и приостановить разработку новых продуктов НЗТ фармацевтическими компаниями.²⁸ Наконец, FDA запрещает длительное использование НЗТ, поэтому рецепты на такие средства обычно выдаются не более чем на 2–6 мес. В результате период действия страховки для покрытия затрат на продукты НЗТ может закончиться, и люди, пытающиеся бросить курить, окажутся в сложном положении: им придется либо страдать от синдрома отмены, либо покупать безрецептурные продукты НЗТ за собственные деньги, либо вернуться к обычным сигаретам, что, очевидно, будет наименее благоприятным исходом для их здоровья.

Нет доказательств, что НЗТ является универсальным средством, обеспечивающим длительный отказ от курения. Доля людей, окончательно бросивших курить после использования НЗТ или одобренных FDA безникотино-

вых препаратов (бупропиона и варениклина), составляет от 10 до 30%.^{37,44} Данные опросов говорят о том, что около 70% из 40 млн взрослых курильщиков в США хотели бы отказаться от курения, но только 5% из совершивших такую попытку добились успеха в том же году,^{48–50} отчасти потому, что большинство из них пытались сделать это самостоятельно, не обращаясь за психологической поддержкой и не используя одобренные FDA препараты. Одной из причин этих неудач может быть то, что средства НЗТ и другие препараты не рекламируются как долговременная альтернатива курению табака, в том числе из-за опасений регулирующих органов, что их длительное использование может вызвать лекарственную зависимость. Кроме того, поскольку в глазах потребителей средства НЗТ имеют весьма ограниченную привлекательность, они не являются полноценной заменой табака.²⁸

Резюме и обсуждение.

НЗТ и другие одобренные FDA препараты для избавления от никотиновой зависимости

Эксперты сходятся во мнении, что НЗТ и одобренные FDA препараты для лечения никотиновой зависимости являются безопасными и эффективными. Есть данные, подтверждающие, что при правильном использовании они увеличивают вероятность успешного отказа от курения. Существуют также данные о том, что многие потребители используют эти средства неправильно или неэффективно. Кроме того, возникают проблемы, связанные с доступностью средств НЗТ, например необходимость получения рецепта, а также их стоимость, что ограничивает возможности их использования широкими слоями населения. Проблемы доступности также включают недостаточное их страховое покрытие и возражения FDA против длительного использования НЗТ (на основании нежелания поощрять никотиновую зависимость). Это приводит к тому, что многие курильщики возобновляют курение традиционных сигарет, в то время как НЗТ и безникотиновые препараты при других обстоятельствах действительно могли бы помочь им окончательно отказаться от этой привычки.

Что такое ЭСДН?

Термины «ЭСДН» и «электронные сигареты» часто взаимозаменяемы, хотя сейчас существует множество различных видов ЭСДН, доступных для потребителя, из которых электронные сигареты наиболее распространены. Изобретателем современной электронной сигареты считается китайский фармацевт Хон Лик, который запатентовал это устройство в 2003 г. По внешнему виду ЭСДН могут напоминать не только привычные табачные изделия, такие как сигареты или сигары, но и другие повседневно используемые предметы, например флеш-карты или авторучки. Большинство ЭСДН состоят из нагревательного элемента, работающего на аккумуляторе, и сменного или заправляемого картриджа, содержащего жидкую смесь (е-жидкость). Распылитель нагревает жид-

кость в картридже и превращает ее в аэрозоль, вдыхаемый курильщиком. Большинство ЭСДН имеют подзаряжаемый аккумулятор, но есть и одноразовые устройства.

Сейчас существует уже несколько поколений ЭСДН. Подзаряжаемые и одноразовые электронные сигареты относятся к первому поколению. Системы с резервуаром, выпускаемые, в основном, более мелкими независимыми производителями, считаются изделиями второго поколения. Согласно некоторым исследованиям, эти изделия доставляют никотин более эффективно или в более высоких дозах, чем изделия первого поколения,⁵¹ и поэтому опытные пользователи предпочитают именно их. Испарители для личного пользования представляют собой изделия третьего поколения ЭСДН, которые обычно продаются в так называемых «вейп-шопах».⁵² Эти изделия позволяют пользователям самим контролировать состав е-жидкости (ароматизаторы, никотин и другие вещества). Сейчас на рынке появилось уже четвертое поколение ЭСДН с цифровым дисплеем,⁵³ однако эти изделия еще недостаточно изучены.

Помимо электронных сигарет, пользователям предлагают и другие аналогичные продукты. Большое внимание привлекают изделия компании Филип Моррис (Philip Morris International – PMI), под названием «IQOS», в которых табак нагревается до определенной температуры, но не горит.^{54–56} Для того чтобы сказать, какие именно вещества выделяются при нагревании содержащейся в них табачной смеси и какой эффект они оказывают на здоровье, имеющихся в настоящее время научных данных пока недостаточно,

В отличие от «систем нагревания табака», в состав ЭСДН не входит натуральный табачный лист, хотя е-жидкость содержит никотин, получаемый из табака, а вдыхаемый аэрозоль напоминает табачный дым. Эти изделия значительно различаются по составу ингредиентов и способности доставлять никотин. Некоторые жидкости, используемые в ЭСДН, вообще не содержат никотина. Пропиленгликоль и глицерин используются для создания аэрозоля, который выделяется при смешивании с водой. Распространены различные добавки, в том числе сахара, этиловый спирт, не содержащие никотин фармакологически активные соединения и стабилизаторы.⁵² Кроме того, по данным за 2014 г., в электронных сигаретах использовалось более 7,7 тыс. различных ароматизаторов, и, вероятно, сейчас их число увеличилось.⁵⁷

За последнее десятилетие популярность ЭСДН сильно возросла. Рынок их огромен: по оценкам, в 2013–2014 гг. было доступно 466 брендов ЭСДН, а потребительские затраты на них во всем мире составили около 3 млрд долларов.^{57,58} Эти цифры с тех пор наверняка еще увеличились, и, согласно рыночным прогнозам, продажи ЭСДН по всему миру достигнут в 2017 г. 10 млрд долларов,^{59,60} в том числе 4,4 млрд долларов только в США.⁶¹ Тем не менее, несмотря на этот колоссальный рост, в США ЭСДН составляют всего 5% табачного рынка.⁶² Некоторые аналитики прогнозируют, что продажи ЭСДН возрастут к 2030 г. до

50 млрд долларов и их рыночное будущее станет определяться соперничеством ведущих производителей этих продуктов, однако, поскольку это совершенно новый рынок, прогнозы пока давать трудно.⁵⁸

Рынок ЭСДН развивается быстро, в том числе благодаря включению в него все большего числа различных компаний. Изначально на этом рынке доминировали мелкие производители, не имеющие связей с табачной индустрией. Сегодня ЭСДН продают все транснациональные табачные компании. Сосредоточение продаж этих изделий в руках транснациональных корпораций вызывает опасения у медицинской общественности из-за известных попыток табачной индустрии скрывать правду о своей продукции и вводить потребителей в заблуждение ложными утверждениями в том, что «легкие» сигареты с низким содержанием смол снижают риски для здоровья, связанные с курением. Хотя представители табачной индустрии заявляют, что их интерес к ЭСДН вызван исключительно потенциалом этих продуктов по снижению вреда, наносимого курением, многие наблюдатели считают, что доминирующей мотивацией в данном случае является прибыль. Недавние действия мультинациональных табачных компаний, включая огромные затраты на исследования и разработку новых видов ЭСДН, говорят о том, что у них уже есть готовые стратегии для того, чтобы не только освоить этот новый рынок, но и доминировать на нем. Чтобы понять принципы этих стратегий, важно пристально наблюдать за ситуацией на рынке табачной продукции, включая тенденции продаж, появление новых изделий и попытки производителей всячески модифицировать или замаскировать внешний вид и/или маркировку на своей продукции (например, изменив маркировку степени риска для здоровья на своих изделиях).

По крайней мере одна крупная международная табачная компания, по-видимому, учитывает возможность снижения рисков для здоровья в своей бизнес-стратегии. В течение нескольких последних лет компания PMI усиленно продвигает свой новый продукт — системы нагревания табака, или IQOS, — на европейский и азиатский рынки. Представители компании сообщают, что они проводят исследования потенциального вреда этого продукта для здоровья, и в своих рекламных материалах указывают, что уровень опасных веществ, выделяющихся при использовании этих изделий, гораздо ниже, чем при курении обычных сигарет.⁶³ Важно отметить, что еще нет результатов независимых исследований профиля безопасности IQOS, так что у нас пока нет возможности сравнить их с теми продуктами, о которых мы знаем больше, т. е. с обычными сигаретами и ЭСДН. В декабре 2016 г. компания PMI подала в FDA заявку на право маркировать свои изделия как «табачный продукт с модифицированным риском для здоровья», однако FDA пока не приняла никакого решения. 31 марта 2017 г. PMI представила заявку на предпродажное одобрение IQOS (это обязательное требование для всех новых табачных изделий). Следует отметить, что любой продукт, заявленный как средство

для лечения табачной зависимости, попадает в категорию лекарственных препаратов и должен быть одобрен Центром по оценке и исследованию лекарственных средств FDA, а не Центром по регулированию табачных изделий, который контролирует те продукты, которые не предназначены для лечения табачной зависимости.

Резюме и обсуждение. Что такое ЭСДН?

Изделия, называемые ЭСДН, представляют собой достаточно широкую и быстро развивающуюся категорию табачных продуктов, которые приобретают все большую популярность. Некоторые из этих изделий содержат никотин, другие являются безникотиновыми (доля последних пока неизвестна, хотя недавние исследования^{18,19} показывают, что она может быть довольно значительной). На рынке этой продукции представлены самые разные производители, однако крупные мультинациональные компании постепенно захватывают все большую его часть. Их побудительные мотивы, вероятно, смешанные (например, создание менее вредных табачных продуктов), однако стремление таких компаний доминировать на этом рынке очевидно.

ЭСДН и степень их вреда

Несмотря на то что делать окончательные выводы пока рано, имеющиеся в нашем распоряжении данные исследований все больше убеждают нас в том, что использование современных ЭСДН взрослыми людьми наносит здоровью гораздо меньший вред, чем традиционное курение.^{1,58} Однако существующий консенсус по этому поводу может быть нарушен из-за отсутствия должного регулирования и стандартов на эти продукты. Сейчас ЭСДН содержат и продуцируют значительно более низкие дозы токсичных веществ, чем изделия, в которых используется горение табака.^{1,64} Однако ЭСДН могут негативно влиять на пассивных курильщиков — людей, которые оказываются рядом и невольно вдыхают пары электронных сигарет. Вдыхаемый аэрозоль, по имеющимся данным, повышает уровень котинина в крови пассивных курильщиков подобно обычным сигаретам.⁶⁵ В отличие от традиционных сигарет, ЭСДН не продуцируют высокие уровни монооксида углерода, что также говорит в их пользу.¹ Впрочем, споры о том, насколько использование электронных сигарет снижает вред или риск для здоровья и насколько они опасны для пассивных курильщиков, не утихают.

В отношении вреда и риска ЭСДН следует сделать несколько важных оговорок. Во-первых, рынок ЭСДН разнообразен, и нет никаких гарантий, что новые продукты (а возможно, и некоторые из уже существующих) — в особенности в отсутствие четкого регулирования — будут существенно менее вредными, чем традиционные сигареты. Логичным выходом из этой ситуации было бы более эффективное регулирование и мониторинг этих продуктов, однако эта тема лежит за рамками данной дискуссии.

Еще одна проблема состоит в том, что бизнес-модель компаний, производящих ЭСДН, ориентирована на

доставку никотина и его способность вызывать привыкание. Производители экспериментируют именно с этим элементом своих изделий, и некоторые компоненты, влияющие на способность доставлять никотин в организм пользователя, включая размер аэрозольных капель⁶⁶ и температуру, при которой е-жидкость поступает в легкие,⁶⁷ могут оказаться ключевыми в определении степени вреда, наносимого электронными сигаретами.

Основной массив имеющихся научных данных свидетельствует о том, что уровни канцерогенов и других токсичных веществ, попадающих в организм при использовании современных ЭСДН, существенно ниже, чем при традиционном курении табака. В докладе Королевской коллегии врачей Великобритании от 2016 г. подчеркивается: хотя ЭСДН используются не настолько давно, чтобы составить полный профиль их безопасности, имеющиеся данные говорят о том, что основной проблемой со здоровьем для пользователей ЭСДН является раздражение ротовой полости и горла (см. P. Hajek и соавт.⁶⁴). По данным того же доклада, содержание табак-специфических нитрозаминов (ТСНА) и других канцерогенов в аэрозолях ЭСДН гораздо ниже, чем в табачном дыме, что снижает долговременный риск развития рака. В докладе также утверждается, что именно уровни токсичных веществ (а не само их присутствие) определяют, насколько вредным для здоровья является тот или иной продукт. После изучения и анализа всех доступных на сегодняшний день фактических данных в докладе сделан следующий вывод: «Хотя невозможно точно определить степень риска для здоровья, связанного с использованием электронных сигарет, собранные данные позволяют предположить, что этот риск, вероятно, составляет не более 5% от риска, связанного с традиционным курением, а возможно, даже ниже этой цифры».¹

Спорные цифры, касающиеся относительного вреда электронных сигарет, приведенные в докладе Королевской коллегии врачей, основаны на оценках, первоначально сделанных экспертной группой, созданной Независимым научным комитетом по лекарственным препаратам.⁶⁸ Управление здравоохранения Англии (Public Health England) приводит те же цифры.⁶⁹ Однако достоверность оценки, согласно которой вред от электронных сигарет на 95% меньше вреда от обычного курения, подвергается серьезному сомнению со стороны многих экспертов, в числе которых авторы передовой статьи в журнале *Lancet*,⁷⁰ отмечающие, что данная оценка является безответственной и не имеющей под собой достаточных научных оснований. Цифры, которые приводит Независимый научный комитет по лекарственным препаратам, не являются результатом анализа каких-либо известных токсикологических, эпидемиологических или других эмпирических данных, а скорее представляют собой точку зрения самого комитета.

В докладе главного хирурга США от 2016 г., посвященном использованию электронных сигарет молодыми людьми,³⁴ не делается попыток количественно сравнить

степень вреда электронных и обычных сигарет. В выводах доклада подчеркиваются лишь меньшее содержание токсичных веществ в электронных сигаретах по сравнению с обычными и неопределенность данных, касающихся их абсолютного вреда.

Следует отметить, что результаты и выводы 2–3-летних научных исследований, предшествующих этим докладам, достаточно противоречивы. В системном обзоре исследований ЭСДН С. Pisinger и М. Dosing⁷¹ не смогли сделать однозначные выводы относительно профиля безопасности этих продуктов из-за ограниченного количества и плохого качества самих исследований, результаты которых часто непоследовательны и противоречат друг другу. К этому следует добавить тот факт, что почти треть из 76 исследований, включенных в обзор, спонсировалась компаниями — производителями ЭСДН, что создавало почву для конфликта интересов. Тем не менее, как отмечают авторы обзора, все данные подтверждают, что токсичные компоненты (мельчайшие частицы, вещества цитотоксического действия, различные металлы, ТСНА и карбонилы) присутствуют в электронных сигаретах в гораздо меньших количествах, чем в обычных.

Еще один крупный обзор был посвящен кратковременным и долговременным эффектам ЭСДН. На основании 44 исследований, включенных в обзор, автор делает вывод, что аэрозоли ЭСДН содержат меньше токсичных веществ, чем сигаретный дым, однако из-за ограниченного объема доступных данных о кратковременных и долговременных эффектах нельзя сделать однозначный вывод о большей безопасности ЭСДН по сравнению с обычными сигаретами. Автор также подчеркивает необходимость дальнейших исследований влияния аэрозолей ЭСДН на здоровье при пассивном курении.⁷²

Обзор работ, в которых проводился химический анализ ЭСДН, сделанный в 2014 г., показал огромные различия в уровнях токсичных химикатов в различных ЭСДН и связанных с ними продуктах, включая разные растворы, картриджи и аэрозоли. Многие продукты, включенные в исследование, не продавались в США. Анализы показали значительные вариации состава среди различных продуктов: они касались содержания никотина, ТСНА, альдегидов, металлов и летучих органических соединений, а также ароматизаторов, растворителей и содержания табака.⁷³

В нескольких исследованиях изучались состав и воздействие ЭСДН в форме аэрозолей. Следует отметить, что такой аэрозоль — это не просто водяной пар, как часто уверяют некоторые рекламные проспекты. I. Burstyn,⁷⁴ представивший обзор литературы по химическому составу аэрозолей и е-жидкостей, попытался сравнить эффект от их воздействия с производственными стандартами безопасности. Он пришел к выводу, что при обычном использовании ЭСДН уровни вдыхаемых токсичных веществ, по всей видимости, гораздо ниже пороговых значений, установленных для производственной безопасности. К.Е. Farsalinos и соавт.⁷⁵ отметили сходный уровень ТСНА

в е-жидкости перед ее нагреванием и превращением в аэрозоль и в аэрозоле, образующемся при нагревании е-жидкости. Однако в этом исследовании не было установлено, является ли е-жидкость единственным источником ТСНА в аэрозоле, или в же процессе нагревания образуются дополнительные ТСНА. Аэрозоль, выделяемый ЭСДН, не является безвредным, но, по данным А. Saffari и соавт.,⁷⁶ при пассивном курении ЭСДН уровни металлов и органических соединений, попадающих в организм, значительно ниже, чем при пассивном курении обычных сигарет.

Источником потенциального риска для здоровья могут служить токсичные вещества, образующиеся в процессе испарения е-жидкости, когда для создания аэрозоля¹ происходит нагревание пропиленгликоля или глицерина. В достаточно спорном исследовании R.P. Jensen и соавт.⁷⁷ использовали ядерную магнитно-резонансную спектроскопию для изучения продуктов распада е-жидкости, нагреваемой до высокой температуры. Результаты показали, что использование электронных сигарет создает повышенный риск воздействия формальдегида. Правда, некоторые эксперты считают, что использованный авторами подход был абсолютно некорректным. При курении электронных сигарет е-жидкость не нагревается до таких высоких температур, иначе образующийся аэрозоль приобрел бы неприятный привкус.^{78,79}

К.Е. Farsalinos и соавт.⁷⁸ провели аналогичное исследование и пришли к выводу, что высокие уровни альдегидов образуются редко — лишь при перегревании е-жидкости. В таких ситуациях, как уже было сказано выше, пользователь вряд ли стал бы курить электронную сигарету, поскольку перегретая жидкость создает неприятный привкус. По данным этого же исследования, в обычных условиях содержание альдегидов в аэрозоле ничтожно мало.

Помимо е-жидкости, устройства для электронного курения содержат металлы, керамику и резину, частицы которых могут перейти в аэрозоль при нагревании. В аэрозоле ЭСДН частицы меди, никеля и серебра были обнаружены в больших количествах, чем в табачном дыме. Представляют ли эти частицы серьезную угрозу для здоровья потребителей, еще предстоит выяснить.¹

Опасения вызывают также ароматизаторы, добавляемые в е-жидкость. Длительное вдыхание вместе с аэрозолем нагретых ароматизаторов может вызывать воспаление легких и дыхательных путей.^{1,80}

Некоторые ЭСДН содержат никотин и, таким образом, могут представлять опасность для умственного развития подростков, а также для внутриутробного развития плода.⁵⁸ Никотин также создает потенциальную угрозу для детей, поскольку его достаточно высокие дозы могут быть смертельными.⁸¹ Высокая концентрация никотина в е-жидкости некоторых ЭСДН может привести к отравлению детей при невольном вдыхании или случайном проглатывании.⁸² В обзоре 2014 г. указывается, что число обращений в токсикологические центры из-за случайного воздействия ЭСДН возросло, однако не было ни одного сообщения о нанесении сколь-нибудь серьезного вреда

здоровью. При использовании ЭСДН в соответствии с инструкцией риск отравления пользователей никотином ничтожно мал.⁶⁴ Более поздние исследования, однако, продемонстрировали, что число серьезных инцидентов, в которых от е-жидкости пострадали дети, растет.⁸³ Несмотря на сообщения в средствах массовой информации о взрывах литиевых аккумуляторов в электронных сигаретах, такие случаи чрезвычайно редки — менее одного на миллион проданных электронных сигарет.⁸⁴ S.A. Meo и S.A. Al Asiri⁸¹ проанализировали результаты 28 исследований и заключили, что использование электронных сигарет может вызывать такие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, как тошнота и рвота, а также головные боли, головокружение, сухой кашель, раздражение глаз и верхних дыхательных путей.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Довольно большое число исследований посвящено влиянию электронных сигарет на сердечно-сосудистую систему. Результаты этих исследований неоднозначны. Например, систематический обзор, выполненный В. Nelluri и соавт.,⁸⁵ не выявил какой-либо связи электронных сигарет с ССЗ, помимо уже известной связи ССЗ с никотином. Аналогичные результаты представлены в обзоре литературы Р. Hajek и соавт.⁶⁴ Они показывают, что кратковременное использование ЭСДН не оказывает неблагоприятного воздействия на сердечную функцию, если не считать влияния никотина на сердечный ритм.

Еще один недавний обзор,⁸⁶ посвященный влиянию ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, установил, что, хотя число опубликованных исследований на эту тему невелико, большинство из них указывают на сниженный риск ССЗ при использовании ЭСДН по сравнению с традиционным курением. В рецензируемых журналах не было опубликовано ни одного исследования относительно связи ЭСДН с тромбозом и реактивностью тромбоцитов; также не установлена непосредственная связь ЭСДН с атеросклерозом, хотя считается, что никотин в принципе способен вызывать атеросклероз. Авторы обзора отмечают, что неправомерно экстраполировать на ЭСДН результаты исследований, посвященных влиянию бездымного табака на сердечно-сосудистую систему, поскольку механизмы поступления никотина в организм при их использовании отличаются.

В другом обзоре⁸⁷ отмечается, что аэрозоли ЭСДН содержат карбонилы в концентрациях, которые могут нанести вред сердечно-сосудистой системе, и никотин, повышающий риск ССЗ. Авторы обзора предупреждают, что, хотя эти продукты представлены и продаются как безопасная альтернатива обычным сигаретам, данных, подтверждающих это, пока недостаточно.

R. Carnevale и соавт.⁸⁸ сравнили острые изменения сосудистой функции при традиционном курении табака и при использовании ЭСДН в группе из 40 участников, не имевших ССЗ. Хотя оба продукта повышали оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию, электронные

сигареты оказывали меньшее влияние. Авторы рекомендуют провести более масштабные исследования, чтобы прояснить влияние ЭСДН на сосуды, поскольку имеющихся данных недостаточно.

В исследовании с участием 24 человек С. Vlachopoulos и соавт.⁸⁹ наблюдали повышенную ригидность аорты после 30-минутного курения электронной сигареты, сравнимую с аналогичным неблагоприятным эффектом 5-минутного курения обычной сигареты. Этот эффект исчезал через 30 мин после прекращения курения электронной сигареты, но сохранялся в течение часа после обычного курения, несмотря на то что воздействие табака в последнем случае было менее длительным. В исследовании была установлена связь между использованием ЭСДН и кратковременным острым повышением ригидности артериальной стенки, однако пока неясно, может ли этот эффект в долгосрочной перспективе привести к ССЗ.

В разделе о влиянии никотина уже говорилось о том, что его длительное воздействие в составе шведского снюса не связано с увеличением риска ССЗ.^{34,35} Это заставляет предположить, что, хотя никотин в электронных сигаретах и вызывает вышеупомянутые эффекты, их использование не повышает риск развития ССЗ. При этом все же не исключено, что действие никотина, доставляемого в организм в составе аэрозоля, может и отличаться.

Высокие температуры

Существует вероятность того, что риски, связанные с использованием ЭСДН и курением, обусловлены не химическими веществами, а небезопасными температурами непосредственно аэрозоля или дыма. D. Loomis и соавт.,⁹⁰ проанализировав имеющиеся данные о возможных канцерогенных свойствах кофе и матэ, не обнаружили достаточных доказательств этой гипотезы. Однако они сообщают, что, если пить эти напитки слишком горячими, это может повысить вероятность развития рака пищевода.

Этот вывод наводит на мысль, что вдыхание аэрозоля ЭСДН, нагретого до очень высокой температуры, может оказывать аналогичное действие. В современных ЭСДН температура аэрозоля ниже, чем температура табачного дыма,⁷⁸ однако она все равно может быть достаточно высокой, чтобы вызвать повреждение дыхательных путей вплоть до повышения риска развития рака. Те же опасения относятся и к системам нагревания табака, включая IQOS, которые фирма-производитель (PMI) представила в FDA как «табачный продукт модифицированного риска для здоровья».

Резюме и обсуждение.

ЭСДН и степень их вреда

Исследования показывают, что, в основном, использование современного поколения ЭСДН является менее вредным, чем традиционное курение. Есть убедительные научные данные о том, что средние уровни содержания канцерогенов и других токсичных веществ в ЭСДН ниже, чем в обычных сигаретах. Однако нельзя игнорировать

потенциальную опасность никотина – в особенности его влияние на внутриутробное развитие плода и мозг подростков. Кроме того, есть некоторые данные о негативном воздействии ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, хотя эта область еще недостаточно изучена. Следует добавить, что случайное проглатывание е-жидкости опасно, поэтому необходимы строгие требования к ее упаковке. И наконец, важно отметить: большинство исследований базируется на ограниченном числе продуктов, и только тех, которые доступны сейчас. И поскольку регулирование производства и оборота ЭСДН только начинается, существуют опасения, что уровни безопасности выпускаемой продукции могут сильно варьировать и что при отсутствии должных стандартов производители могут начать выпускать продукты гораздо более вредные, чем те, которые используются сейчас.

«Эффект шлюза»

Некоторые исследователи и представители антитабачного сообщества выражают озабоченность по поводу того, что ЭСДН могут сыграть роль «шлюза», открывающего путь и способствующего началу традиционного курения. Эти опасения в первую очередь касаются подростков и молодых людей, но есть вероятность того, что бывшие курильщики любого возраста могут, используя ЭСДН, вернуться к сигаретам. Еще одна опасность состоит в том, что для молодых людей «вейпы» могут послужить средством приобщения к употреблению никотина, даже если они и не начинают впоследствии курить обычные сигареты. В то же время некоторые специалисты выражают скептицизм по поводу существования «эффекта шлюза» или его сколь-нибудь существенной роли (см. L.T. Kozlowski и K.E. Wagner⁹¹).

Что касается второго опасения, действительно существует вероятность того, что некоторые (возможно, даже многие) молодые люди, которые в иной ситуации никогда не стали бы курить, захотят по разным причинам попробовать электронные сигареты. S. Schneider и K. Diehl⁹² проанализировали эти причины и установили, что молодые люди могут охотнее начать использовать «вейпы», поскольку: 1) им нравится разнообразие ароматов;⁹³ 2) они считают ЭСДН менее вредными, чем обычные сигареты;⁹⁴ 3) им могут показаться более доступными ЭСДН; 4) они полагают, что «вейпы» «круче» обычных сигарет; 5) «электронное курение» легче скрыть в школе и дома;⁹⁵ 6) они считают использование ЭСДН более приемлемым в обществе. Пункты 1, 2 и 5 подтверждаются данными опросов, а остальные три являются достаточно правдоподобными, поэтому весьма вероятно, что некоторые молодые люди, использующие ЭСДН, вряд ли пополнили бы полк обычных курильщиков. Кроме того, R. Miech и соавт.¹⁸ указывают, что многие молодые люди, экспериментирующие с ЭСДН, на самом деле используют их безникотиновые варианты, поэтому нельзя с полной уверенностью утверждать, что у всех молодых пользователей формируется никотиновая зависимость.

Вероятно, большую озабоченность вызывает так называемый «эффект шлюза». Если использование ЭСДН действительно открывает путь к обычному курению, тогда гораздо легче представить, что, какими бы ни были положительные эффекты ЭСДН для взрослых курильщиков в плане отказа от традиционных сигарет или уменьшения вреда, наносимого курением, они никак не компенсируют опасность увеличения числа курящей молодежи. D.T. Levy и соавт.⁹⁶ четко сформулировали основной вопрос: есть ли достаточное количество молодых людей, которые никогда не стали бы курить обычные сигареты, если бы сначала не попробовали электронные? К сожалению, ответить на этот вопрос пока очень трудно. После изучения всей сложности этой проблемы А. McNeil и соавт. заявляют: «Мы настоятельно рекомендуем отказаться от использования термина “эффект шлюза” до тех пор, пока не станет ясно, каким образом можно проверить эту гипотезу на практике».⁹⁹ Такая категоричность с их стороны вполне понятна; однако, поскольку вероятность существования «эффекта шлюза» имеет огромное значение для перспектив разрешительной стратегии регулирования в отношении ЭСДН, ученые продолжают поиски ответа на этот вопрос.

Есть по крайней мере несколько причин, почему так сложно определить, существует ли этот эффект, — даже более сложно, чем установить связь между использованием ЭСДН и отказом от курения. Во-первых, неэтично и, следовательно, невозможно проводить рандомизированные контролируемые исследования, в которых участники произвольным образом распределялись бы в группы по принципу использования/неиспользования ЭСДН, чтобы затем узнать, перешли ли они впоследствии на обычные сигареты. Во-вторых, можно предположить, что существуют значительные различия в побудительных мотивах перехода к курению между теми молодыми людьми, которые пробовали электронные сигареты, и теми, кто их не пробовал. Число наблюдательных исследований ограничено из-за трудностей эффективного контроля многочисленных переменных, таких как склонность к риску, которая часто движет молодыми людьми, пробуящими как электронные, так и обычные сигареты. Даже если бы существовала возможность точно измерить степень этой склонности в начале исследования (что на практике нереально), все равно оставалась бы вероятность изменений, которые часто происходят с людьми, особенно молодыми, и это поставило бы под сомнение любые выводы.

В последнем докладе главного хирурга США, посвященном использованию электронных сигарет молодыми людьми, даются ссылки на несколько недавних лонгитудинальных исследований, в которых изучался этот феномен.³⁴ Данные этих исследований указывают, что процент молодых людей, использовавших электронные сигареты и в дальнейшем перешедших на обычные, больше, по сравнению с теми, кто никогда не пробовал ЭСДН. Примечательно, что, согласно недавним данным РАТН (Популяционная оценка влияния табака на здоровье), из молодых людей, которые использовали «вейпы», но не кури-

ли традиционные сигареты в течение месяца, предшествующего первому опросу, при последующем опросе примерно 30% сказали, что выкурили по крайней мере одну сигарету за прошедший месяц.¹⁷ Однако доклад главного хирурга также указывает на многие слабые стороны этих исследований, в том числе неопределенность причинной связи, ограниченный размер выборки, малые сроки и отсутствие количественных измерений (например, в них не указано, было ли курение сигарет ежедневным или эпизодическим). Кроме того, результаты зависели от решения исследователей о включении или исключении различных переменных, которые могли повлиять на опрашиваемых (например, депрессия, ожидание определенного эффекта для здоровья, импульсивность и т. д.). В будущем необходимо учитывать все эти факторы. Если взять эти исследования за некую точку отсчета, то в дальнейшем можно будет выделить из них те, которые проведены на более высоком методологическом уровне. Например, предпочтительно использование более крупной национальной выборки (см. R. Miech и соавт.⁹⁸ — это исследование было первым опытом использования национальной, хотя, к сожалению, не очень большой, выборки).

Кроме того, использование двух временных точек может лучше отслеживать поведенческие изменения (исследования такого рода еще не проводились). Также могло бы быть полезным и информативным проведение опросов, учитывающих многочисленные дополнительные факторы. В дальнейшем такой подход поможет исследователям попытаться применить различные теоретически обоснованные комбинации этих факторов в своих анализах для оценки достоверности результатов. Весьма вероятно, что данные подобных исследований, свидетельствующих в пользу как одной, так и другой стороны, в зависимости от дизайна исследования и от того, какие переменные включены в анализ, просто будут накапливаться.

Несколько недавно проведенных эконометрических исследований показали, что политика по отношению к ЭСДН в разных штатах привела к различным результатам в оценке существования «эффекта шлюза». Поскольку в некоторых штатах продажа ЭСДН несовершеннолетним была запрещена раньше, чем в других, можно установить, наблюдалось ли в этих штатах снижение распространенности курения среди молодежи по сравнению с теми штатами, которые сделали это позже. Преимущество данного подхода состоит в том, что он позволяет избежать многих проблем, обсуждавшихся ранее. А.S. Friedman⁹⁹ и M.F. Pesco и соавт.¹⁰⁰ изучили различия между штатами в отношении закона о минимальном возрасте, с которого разрешена продажа ЭСДН, и установили, что существование такого закона привело к росту табакокурения. Напротив, по данным R. Abouk и S. Adams,¹⁰¹ такой закон способствовал снижению курения. Возможно, существуют некие дополнительные временные или территориальные факторы, которые объясняют это несоответствие, однако важным является то, что, по некоторым оценкам, «эффект шлюза» может действовать как в одну, так и в другую сторо-

ну. Недостатком исследований A.S. Friedman⁹⁹ и M.F. Pesco и соавт.¹⁰⁰ является то, что им не удалось оценить фактический доступ и использование ЭСДН молодыми людьми.

Возможно, существование «обратного шлюза» позволит объяснить, почему распространение курения среди молодежи пошло на спад как раз в тот период, когда использование ЭСДН резко увеличилось. Таким образом, сомнения по поводу существования «эффекта шлюза» остаются. Если окажется, что использование ЭСДН на самом деле способствует снижению курения среди молодежи, это отразится на политике в отношении ЭСДН, потому что, если смотреть реалистично, маловероятно, что врачи или правительство будут поддерживать пристрастие молодежи к никотину.

Резюме и обсуждение. «Эффект шлюза»

Данные в пользу существования «эффекта шлюза» (т. е. того утверждения, что использование ЭСДН способствует переходу на обычные сигареты) неубедительны. Основная проблема состоит в том, что в нашем распоряжении нет эффективных инструментов для изучения этого вопроса, поскольку проведение рандомизированных контролируемых исследований с участием лиц, использующих ЭСДН, просто неэтично. Недавние лонгитудинальные исследования продемонстрировали неоднозначные результаты и оказались методологически несостоятельными. Результаты естественного эксперимента, основанного на изучении возрастных ограничений для пользователей ЭСДН в разных штатах, также были противоречивыми; кроме того, и эти исследования не были лишены методологических недостатков. В любом случае, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса, правда, с важной оговоркой: методологические проблемы при проведении подобных исследований, вероятно, будут неизбежными.

ЭСДН и отказ от курения

На данный момент нет убедительных доказательств того, что использование ЭСДН способствует отказу от курения, отчасти из-за достаточно небольшого срока использования ЭСДН населением — около 10 лет. Два наиболее подробных обзора по этой проблеме — обзор M. Malas и соавт.¹⁰² в *Journal of Nicotine and Tobacco Research* и Кокрейновский обзор (Cochrane — международная некоммерческая организация, которая проверяет эффективность медицинских технологий), выполненный J. Hartmann-Boysse и соавт.¹⁰³ — содержат примерно одни и те же выводы, хотя и с различными акцентами. В первом обзоре высказывается мнение, что связь между использованием ЭСДН и отказом от курения является не доказанной из-за невысокого качества проведенных исследований. Тем не менее M. Malas и соавт. полагают: «...те ограниченные данные, которые есть в нашем распоряжении, подтверждают, что электронные сигареты могут сыграть положительную роль в отказе от курения». ¹⁰² Это более осторожное заключение, чем вывод, сделанный в Кокрейновском обзоре: «Данные двух исследований подтверждают, что использо-

вание электронных сигарет способствует в долгосрочной перспективе отказу от курения по сравнению с использованием электронных сигарет-плацебо. Однако недостаточное число исследований, низкая частота использования ЭСДН и широкие доверительные интервалы показателей означают, что, согласно стандартам GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation),¹⁰³ степень достоверности результатов оценивается как «низкая». Совершенно очевидно, что необходимы дальнейшие исследования эффективности ЭСДН в плане отказа от курения.

Кокрейновский обзор основан преимущественно на двух рандомизированных контролируемых исследованиях (такие исследования при правильном проведении считаются наиболее достоверными). Результаты свидетельствуют, что эффективность ЭСДН близка к эффективности никотинового пластыря без учета поведенческого аспекта. Никотиносодержащие ЭСДН были несколько более эффективны, но данные, характеризующие их использование, статистически значимо не отличались от данных об использовании пластырей, в то время как эффективность безникотиновых ЭСДН соответствовала эффективности пластырей. Рандомизированное перекрестное исследование, проведенное J. Brown и соавт.,¹⁰⁴ которое высоко оценили M. Malas и соавт., включало репрезентативную выборку курильщиков из Великобритании. По наблюдениям авторов, попытки бросить курить с помощью ЭСДН имели большую вероятность успеха, чем попытки сделать это с помощью НЗТ или самостоятельно.

Результаты всех проведенных до сих пор лонгитудинальных исследований были крайне противоречивы, так как, по-видимому, без рандомизированного распределения участников по группам получить достоверные данные невозможно. Вероятно, существуют значительные различия между курильщиками, использующими ЭСДН, и курильщиками, которые их не используют; и хотя поправки на эти различия могут в какой-то мере внести равновесие, они не могут устранить их полностью. Одна из наиболее опасных форм этого дисбаланса встречается в групповых исследованиях, где участники набираются из числа курильщиков и через определенный период времени оценивается число бросивших курить, однако использование ЭСДН регистрируют только в начале исследования. Таким образом, в число участников не попадают те, кто на момент начала исследования уже не курил традиционные сигареты, но использовал ЭСДН.¹⁰⁵ Второй недостаток такого дизайна исследования — это то, что его участники, успешно бросившие курить и не использовавшие ЭСДН в начале исследования, могли начать использовать их в период между исходной и последующей оценкой показателей.

Помимо необходимости оценивать использование ЭСДН как в начале исследования, так и во время последующего наблюдения, а также фиксировать начало использования ЭСДН между этими временными точками, M. Malas и соавт. призывают исследователей также учитывать различия в типе используемого продукта, уровни

содержания в нем никотина, характеристики пользователя и частоту «электронного курения» — т. е. все, что может повлиять на результаты.¹⁰² Кроме того, исследователи должны учитывать влияние таких дополнительных факторов, как региональные и популяционные различия и особенности.

В докладе Управления здравоохранения Англии (Public Health England) от 2015 г. говорится, что, поскольку электронные сигареты, по-видимому, более привлекательны для курильщиков, чем НЗТ, их потенциал в борьбе с курением гораздо выше.⁶⁹ Привлекательность является решающим фактором, так как даже самые эффективные методы борьбы с этой привычкой не приведут к существенному улучшению здоровья населения, если курильщики не будут заинтересованы в их использовании. Именно интерес курильщиков к электронным сигаретам помогает понять их роль в отказе от курения. Но есть и обратная сторона медали — привлекательность этих продуктов может соблазнить некурящих или заставить бывших курильщиков вернуться к потреблению никотина. Кроме того, опасения вызывает и «двойное курение», т. е. одновременное использование электронных и обычных сигарет.

Управление здравоохранения Англии приводит данные исследования, свидетельствующие, что, даже если первоначальной причиной перехода на ЭСДН не было желание отказа от курения, электронные сигареты способны побудить курильщика снизить потребление табака. Поскольку вред здоровью причиняет даже незначительная экспозиция к продуктам горения табака (всего три сигареты в день), «двойное курение», без сомнения, менее полезно для курильщика по сравнению с полным отказом от обычных сигарет, если вообще в данном случае можно говорить о пользе. Ведь польза для здоровья от сокращения числа сигарет весьма ограничена, и эксперты в основном рекомендуют такой подход лишь как шаг к полному отказу от курения (см. статьи R.D. Hurt и соавт.,¹⁰⁶ M.S. Simmons и соавт.,¹⁰⁷ C. Pisinger и N.S. Gotfredsen¹⁰⁸ по поводу эффективности-неэффективности снижения числа сигарет).

Резюме и обсуждение.

ЭСДН и отказ от курения

Данные, подтверждающие, что ЭСДН могут помочь бросить курить, ограничены. Существующие исследования, которых также недостаточно, позволяют предположить, что без психологической поддержки эффективность этих средств практически сопоставима с эффективностью НЗТ, например никотиновых пластырей. Эта проблема продолжает изучаться. Так, FDA и Национальные институты здоровья стали спонсорами посвященной этим вопросам большой программы исследований в Центрах нормативного регулирования табачной продукции (Tobacco Centers of Regulatory Science).

«Двойное курение»

Влияние электронных сигарет на поведение курильщиков определяется их причинной связью с «эффектом

шлюза» — отказом от курения и возвращением экс-курильщиков к традиционным сигаретам.⁹⁶ Однако и переход к обычному курению через «электронное» («эффект шлюза»), и процесс отказа от курения посредством использования электронных сигарет теоретически предполагают некоторый промежуток времени, в течение которого используются оба продукта. Последние данные, полученные в США, свидетельствуют о том, что большинство взрослых пользователей электронных сигарет курят и традиционные табачные изделия.¹⁰⁹ Как в такой ситуации мы должны оценивать «двойное курение»?

Непосредственный вред от «двойного курения» в большинстве случаев трудно дифференцировать от вреда курения вообще. Анализ среднесрочных биомаркеров показал, что полное переключение либо на НЗТ, либо на электронные сигареты очень существенно снижает воздействие токсичных веществ, однако «двойное курение» таким эффектом не обладает.⁴ Краткосрочные исследования продемонстрировали, что снижение дозы токсичных веществ, воздействующих на организм «двойных курильщиков», пропорционально уменьшению количества выкуренных сигарет.¹¹⁰ Однако даже если электронные сигареты частично вытесняют обычные, не увеличивая при этом потребление никотина (что является лучшим из возможных сценариев), это может принести лишь ограниченную потенциальную пользу.¹⁰⁸ Польза от уменьшения количества выкуренных сигарет будет ощутимой лишь в том случае, если это является ступенькой к полному прекращению курения.¹¹¹

Поскольку других заметных преимуществ у «двойного курения» нет, многие представители медицинского сообщества считают, что оно может лишь усугубить проблему. Во-первых, многие молодые люди являются «двойными курильщиками»,^{112–114} и почти каждый шестой из тех, кто начал с «вейпов», через год уже использовал оба вида продуктов, так что «двойное курение» среди молодежи, вероятно, может играть роль «шлюза». Во-вторых, если среди взрослых «двойных курильщиков» есть такие, кто отказался бы от курения, если бы не электронные сигареты, то можно считать, что «двойное курение» подрывает эффективность борьбы с табаком. В этом случае распространение антитабачных мер еще и на ЭСДН могло бы снизить вероятность такого исхода, однако никаких опубликованных данных, подтверждающих или опровергающих эту гипотезу, пока нет.

Так же, как и в разделе, посвященном «эффекту шлюза», недостаток данных не позволяет сделать однозначный вывод о том, может ли «двойное курение» помешать отказу от табака. Существует так много различных дополнительных факторов, что сравнение «двойных курильщиков» с обычными вряд ли продемонстрирует наличие причинно-следственной связи между «двойным курением» и отказом от курения. В этом случае действуют два механизма исключения. Во-первых, маловероятно, что «двойные курильщики», которые начали использовать электронные сигареты, сделали это с целью бросить курить. Во-вторых,

те, кто с помощью электронных сигарет бросил курить, независимо от того, входило ли это в их первоначальные намерения, больше не считаются «двойными курильщиками». Таким образом, те, кто потенциально способен бросить курить, не учитываются как «двойные курильщики», по крайней мере в этих двух ситуациях.

Важно проследить, по какому пути пойдут в дальнейшем «двойные курильщики»: во-первых, потому что в эту группу входит большинство пользователей ЭСДН как в США, так и в некоторых других странах, а во-вторых, потому что путь как к курению, так и к отказу от него, по-видимому, подразумевает некоторый период «двойного курения». С учетом различного влияния на здоровье полного перехода на электронные сигареты и сочетания «электронного» курения с обычным, необходимо, чтобы эксперты в области здравоохранения постоянно подчеркивали вред от любого количества выкуренных сигарет. Некоторые «двойные курильщики» могут считать, что уменьшение количества выкуренных сигарет клинически более значимо, чем принято считать, поэтому необходимо довести до их сведения, что продолжение табакокурения в любой форме опасно. У кого-то может вызвать беспокойство тот факт, что при такой постановке вопроса многие могут подумать, что электронное курение само по себе безвредно. Однако, говоря о вреде электронных сигарет, нельзя скрывать, что «двойное курение» гораздо опаснее.

Резюме и обсуждение. «Двойное курение»

Данные исследований свидетельствуют о том, что сочетание различных видов курения в течение достаточно длительного времени не снижает вред, наносимый традиционными сигаретами. Однако феномен «двойного курения» слишком сложен и еще недостаточно изучен: для одних это переходный период к отказу от курения, а для других, напротив, — возможность использовать никотин в тех ситуациях, когда курение обычных сигарет запрещено или неприемлемо. Некоторые пользователи не совсем понимают, насколько «двойное курение» близко к обычному с точки зрения причинения вреда здоровью. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, однако сейчас очень важно довести до общего сведения информацию об опасности длительного «двойного курения».

Бездымный табак

Этот обзор в основном посвящен новым категориям ЭСДН, но мы решили включить в него также обсуждение бездымного табака. Хотелось бы рассмотреть этот давно известный класс табачных изделий как с точки зрения перспектив его использования, так и с точки зрения уменьшения вреда для здоровья. В частности, можно услышать заявления (особенно в Швеции) о его успешном использовании в качестве инструмента, позволяющего снизить вред от употребления традиционного табака.

Бездымный табак используется по всему миру в разнообразных формах, как сам по себе, так и в качестве замены традиционных сигарет. В США его регулярно исполь-

зуют менее 4% взрослого населения. Наиболее популярен этот вид табачных изделий среди американских индейцев и коренного населения Аляски (в основном мужчин).¹¹⁵

Основные формы бездымного табака, используемые в США, — это нюхательный табак (влажный и сухой) и жевательный табак (доступный в виде рассыпчатых, прессованных и скрученных листьев). Среди изделий, продаваемых крупными табачными компаниями в США, постоянно появляются новые: например, шведский снюс — влажный порошок, не требующий сплевывания, или растворимые продукты в виде леденцов или шариков. Бездымный продукт, известный как Iq'mik, изготовляемый из жженных табачных листьев, смешанных с пеплом древесных грибов, широко используется коренными жителями Аляски. Снюс продается в США крупными табачными компаниями, в том числе под брендами Marlboro, Camel и Lucky Strike (M.R. Piano и соавт.¹¹⁶).

Никотин присутствует во всех бездымных табачных продуктах, хотя его содержание в них варьирует. Центры по контролю и профилактике заболеваний проанализировали 18 бездымных табачных продуктов, продаваемых в США, и обнаружили, что в среднем содержание никотина выше всего во влажном нюхательном табаке, а ниже всего — в жевательном.¹¹⁷

Содержание канцерогенных веществ в бездымных табачных продуктах также значительно варьирует в зависимости от типа продукта и процесса его производства. Всего в них выявлено 28 канцерогенов, в основном принадлежащих к трем группам соединений: нелетучие табак-специфические нитрозамины (ТСНА); N-нитрозаминокислоты и летучие N-нитроамины.¹¹⁸ По заключению исследователей, ТСНА являются самыми распространенными и самыми канцерогенными из этих соединений.¹¹⁹ Другие канцерогенные вещества включают летучие альдегиды, полициклические ароматические углеводороды, некоторые лактоны, уретан и различные металлы. За пределами США известны другие бездымные продукты, которые являются гораздо более вредными: жители Азии часто жуют табак вместе с плодами пальмы арека или с орехом бетеля, которые обладают канцерогенными свойствами.¹²⁰

Бездымный табак может вызвать предраковые изменения в полости рта и связан с опухолями ротовой полости, пищевода и поджелудочной железы.¹¹⁸ Другие проблемы, которые ассоциируются с употреблением жевательного табака, включают лейкоплакию слизистой оболочки полости рта, расшатывание зубов и необратимую атрофию десен.¹¹⁸ Беременных женщин обычно предостерегают против использования бездымного табака из-за возможных негативных последствий для плода.¹²

Содержание никотина в шведском снюсе сравнимо с его содержанием в обычных сигаретах, однако уровень ТСНА в снюсе ниже. По данным обзора 2008 г., содержание ТСНА в таких американских брендах, как Taboca, Marlboro Snus и Camel Snus, было ниже, чем в шведском Swedish General Snus, а в продуктах Skoal Dry (с обычным

вкусом и со вкусом корицы) содержание ТСНА было выше, чем в Swedish General Snus.¹¹⁹

В Швеции многие считают, что снюс (по составу он может отличаться от того, который продают в США) способствовал снижению распространенности курения. В исследовании J. Foulds и соавт.¹²¹ проанализированы гендерные тенденции в использовании табачных продуктов. В нем отмечается, что курение среди мужчин снизилось в Швеции более значительно, чем среди женщин, при этом мужчины гораздо чаще, чем женщины, использовали снюс. S.L. Tomar и соавт.¹²² не согласны с тем, что именно использование снюса способствовало относительному уменьшению распространенности курения среди мужчин, и считают, что более значительную роль в этом сыграл запрет курения на рабочих местах, поскольку мужчины чаще, чем женщины, работают вне дома (и, следовательно, больше зависят от этого запрета), хотя такая тенденция не наблюдается в других странах со сходными гендерными характеристиками работающего населения и аналогичным законодательством в отношении курения. По данным шведского Национального обзора общественного здоровья за 2012 г., 19% мужчин и только 4% женщин ежедневно использовали снюс, в то время как, согласно данным правительственного доклада MPOWER, обычные сигареты ежедневно курили 10,6% мужчин и 13% женщин. Среди стран с высоким уровнем доходов Швеция имеет самые низкие показатели распространенности курения.^{28,123}

В ноябре 2015 г. FDA официально разрешило продажу шведского снюса в США. Чтобы продавать свою продукцию с маркировкой «Табачный продукт с умеренной степенью риска для здоровья», шведская фирма Swedish Match (Стокгольм) обратилась за разрешением в FDA.¹²⁴ В декабре 2016 г. шведская компания получила отказ от FDA, и после двух последующих обращений ей были даны рекомендации внести поправки в свою заявку. FDA отклонило просьбу удалить с этикетки предупреждение о том, что данный продукт может вызывать болезни десен и потерю зубов, подтвержденное научными данными. Также FDA отклонило просьбу удалить предупреждение о том, что подобные продукты могут вызывать рак ротовой полости, и предложило изменить формулировку следующим образом: «Данный продукт наносит гораздо меньший вред здоровью, чем сигареты». Компании Swedish Match было рекомендовано подтвердить «умеренный риск для здоровья» данными научных исследований. Кроме того, учитывая этот опыт, FDA выпустило дополнительные инструкции для производителей, намеревающихся обратиться с подобными заявками.

I. Stepanov и соавт.¹²⁵ проанализировали уровни содержания ТСНА в американских бездымных табачных продуктах (Ariva, Stonewall, Exalt, Revel, Smokey Mountain, Quest) по сравнению с никотинзаместительными средствами. Авторы установили, что никотинзаместительные продукты содержат лишь незначительные уровни ТСНА. В одном нюхательном продукте, не содержащем табак

(Smokey Mountain), ТСНА вообще не обнаружены, а в остальных уровни ТСНА варьировали.¹²⁵

Авторы разных обзоров пришли к выводу, что величина показателей риска, связанного с использованием бездымного табака, гораздо ниже, чем при обычном курении. В обзоре, опубликованном Королевской коллегией врачей в 2007 г., отмечается, что бездымный табак не увеличивает риск развития хронической обструктивной болезни легких и рака легкого и что, по сравнению с обычным курением, «профиль безопасности бездымных табачных продуктов является благоприятным»²⁸ (см. также N.L. Benowitz и соавт.¹²⁶). Европейский научный комитет по новым и вновь идентифицированным рискам для здоровья (ESCENIHR) в обзоре 2008 г. сделал вывод, что риск развития ССЗ у потребителей бездымного табака вдвое ниже, чем у обычных курильщиков.¹²⁷ Обзор Американской кардиологической ассоциации 2010 г. подтверждает этот вывод, основываясь на данных исследований.¹¹⁶ Кроме того, D. Roth и соавт. путем систематического анализа публикуемых статей установили, что риск развития ССЗ при использовании шведского снюса существенно ниже, чем при табакокурении (хотя в исследовании не указаны конкретные цифры). В том же обзоре приводятся данные небольшого числа исследований, подтверждающих, что риск развития рака легкого, ротовой полости, желудка и общий риск смертности для пользователей снюса ниже, чем для обычных курильщиков.¹²⁸

Группа из 9 экспертов-медиков сравнила относительный риск смертности при долговременном использовании бездымного табака с низким содержанием нитрозаминов (low-nitrosamine smokeless tobacco – LN-SLT) и риск смертности при длительном курении. По оценкам группы, использование LN-SLT было связано с 90% снижением риска смертности по сравнению с курением. Что касается отдельных заболеваний, медиана относительного риска была наивысшей для рака ротовой полости (0,15–0,30) и самой низкой для рака легкого (0,02–0,03). Для ССЗ относительный риск составил 0,10. Из-за недостатка данных группа не смогла оценить риск смертности при переключении с курения сигарет на LN-SLT, а также риск, связанный с одновременным использованием сигарет и бездымного табака.¹²⁹

С учетом профиля безопасности бездымного табака по сравнению с сигаретами и другими продуктами, в которых используется горящий табак, первый кажется более безопасным источником никотина для курильщиков.¹²⁶ Однако экспертная группа, на которую мы ссылались выше,¹²⁹ предостерегает против интерпретации ее выводов как признания того, что LN-SLT является безопасной альтернативой курению. По мнению экспертов, такой вывод потребует дальнейших исследований, направленных на то, чтобы понять, как используются эти продукты, кто их использует и при каких обстоятельствах, а также является ли бездымный табак «шлюзом» для перехода на обычное курение. Кроме того, в США доступен широкий выбор бездымных табачных изделий с широким спектром

характеристик. Хотя бездымный табак менее вреден для здоровья, чем обычный, он все же более опасен, чем НЗТ. По этой причине врачам следует избегать рекомендовать бездымный табак своим пациентам, желающим бросить курить, поскольку НЗТ является эффективной и более безопасной альтернативой.^{116,130}

Резюме и обсуждение. Бездымный табак

Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что использование бездымных табачных продуктов, в особенности некоторых из них, причиняет меньший вред здоровью, чем курение сигарет. Хотя риск развития рака ротовой и носовой полости, глотки, пищевода и некоторых других видов рака, а также ССЗ сохраняется, он значительно ниже, по сравнению с использованием продуктов, основанных на горении табака. Несмотря на кажущийся успех в Швеции, большинство американских специалистов не решаются рекомендовать какой-либо из бездымных табачных продуктов (даже шведский снюс) в качестве безопасной замены сигарет, так как эти продукты все-таки являются более вредными, чем НЗТ. Кроме того, и законодательство, и культурно-историческая среда Швеции и США различаются, так что будет достаточно трудно перенести шведский опыт на американскую почву. Эксперты продолжают настаивать на необходимости дальнейшего изучения того, при каких обстоятельствах, кем и как используются эти продукты, а также является ли бездымный табак «шлюзом» для перехода на обычное курение.

Выводы

Дебаты по поводу ЭСДН продолжаются уже почти десять лет. Поскольку популярность ЭСДН растет, в разных странах предпринимаются попытки регулирования их использования. Подходы к этой проблеме широко варьируют: от полного запрета до свободного доступа на потребительский рынок с относительно либеральным законодательством.¹³¹ Разнообразие этих подходов отражает широкий разброс мнений в антитабачном сообществе. Неудивительно, что отсутствие единого мнения по этому вопросу ставит в тупик многих врачей: они не знают, что посоветовать пациентам и как вообще профессионально говорить на тему ЭСДН.

Исследователи уже предоставили достаточно информации об ЭСДН, чтобы мы могли понять, насколько сложна и многогранна эта проблема. В представленном обзоре мы попытались охватить все основные вопросы и темы научных дискуссий, касающиеся ЭСДН. Рассмотрев все имеющиеся в нашем распоряжении данные, мы можем заключить, что остаются серьезные разногласия по поводу влияния этих продуктов на здоровье населе-

ния в целом и, следовательно, по поводу регулирования их оборота и использования. Продолжаются также дебаты относительно их воздействия на здоровье самих потребителей. И хотя мы не пытались разрешить споры в тех случаях, где результаты исследований не давали ясной картины, и избегали конкретных предложений и клинических рекомендаций, мы настоятельно рекомендуем не распространять ложную, вводящую в заблуждение или искаженную информацию.¹³² Таким образом, цель этого обзора состоит в том, чтобы обобщить и представить все научные данные и концепции, лежащие в основе дискуссий и споров по поводу ЭСДН, т. е. сначала признать сложность проблемы, а затем в доступной манере попытаться разъяснить ее читателю. Необходимо доносить до населения и представителей здравоохранения правильно сформулированные достоверные и объективные данные, избегая различных их интерпретаций и высказывания определенных предпочтений.

Часто мнения по поводу ЭСДН зависят от того, о какой категории населения идет речь. Для тех, кто больше всех страдает от никотина, например молодежи и беременных женщин, ЭСДН могут представляться более опасными, поскольку увеличивают вероятность подвергнуться воздействию никотина (особенно для тех, кто общается с никотином только благодаря ЭСДН). Для тех популяционных групп, в которых распространенность курения остается на высоком уровне, т. е. людей с низким уровнем образования, военных, а также принадлежащих к малообеспеченным слоям общества и некоторых других категорий населения, ЭСДН могут создать необходимую альтернативу традиционному курению. Такой подход может оказаться для них более реалистичным и привлекательным, чем НЗТ, благодаря своим характеристикам, стоимости и доступности. Несмотря на то что распространенность курения снизилась за последние два десятилетия, добровольный отказ от этой привычки все еще остается редким событием. И хотя поиск более эффективных методов борьбы с курением продолжается, все данные говорят о том, что это не такой быстрый и легкий путь.

Мы выражаем признательность всем тем, кто внес вклад в написание этого обзора: Кейти МакМагон, Кирстен Слоун, Картеру Стегеру, Грегу Хейфли и Лизе Лакасс (Американское противораковое общество, сеть по борьбе с раком); Теду Ганслеру и Ли Уестмаасу (Американское противораковое общество, внутренние исследования). Мы также благодарим Джона Дэниела за научное редактирование и нескольких экспертов, которые сделали ценные замечания: Уильяма Бейли, Нила Беновица, Пэм Кларк, Джоанну Коэн, Эрика Донни, Майкла Эриксона, Майкла Фиоре, Терри Фонтхэма, Билла Новелли и Барбару Скилло.

Литература

1. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Nicotine Without Smoke – Tobacco Harm Reduction. London, UK: Royal College of Physicians; 2016. rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harmreduction-0. Accessed August 28, 2017.
2. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23:133-139.
3. Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res*. 2015;17:704-709.
4. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2017;166:390-400.
5. Arrazola RA, Singh T, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:381-385.
6. Ward BW, Schiller JS, Freeman G, Clarke TC. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the January-June 2015 National Health Interview Survey. Hyattsville, MD: Division of Health Interview Statistics, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention; 2015. cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201511.pdf. Accessed January 24, 2016.
7. Jamal A, Homa DM, O'Connor E, et al. Current cigarette smoking among adults – United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1233-1240.
8. Fiore MC. Tobacco control in the Obama era – substantial progress, remaining challenges. *N Engl J Med*. 2016;375:1410-1412.
9. Orzechowski and Walker. The Tax Burden on Tobacco. Vol 49. Arlington, VA: Orzechowski and Walker; 2015.
10. Holford TR, Meza R, Warner KE, et al. Tobacco control and the reduction in smoking-related premature deaths in the United States, 1964-2012. *JAMA*. 2014;311:164-171.
11. Warner KE, Sexton DW, Gillespie BW, Levy DT, Chaloupka FJ. Impact of tobacco control on adult per capita cigarette consumption in the United States. *Am J Public Health*. 2014;104:83-89.
12. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/. Accessed August 28, 2017.
13. Stuber J, Galea S, Link BG. Smoking and the emergence of a stigmatized social status. *Soc Sci Med* 1982. 2008;67:420-430.
14. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:361-367.
15. Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015. NCHS Data Brief No. 217.
16. Jamal A, Gentzke A, Hu SS, et al. Tobacco use among middle and high school students – United States, 2011–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:597-603.
17. Ambrose B. E-Cigarette Use Transitions: A Case Study from Waves 1 & 2 of the PATH Study. 2017. Presented at: Society for Research on Nicotine and Tobacco (SNRT) Pre-Conference Workshop: FDA's Population Health Standard: Balancing the Risks and Benefits in Regulatory Decision-Making; March 8, 2017; Florence, Italy. c.ycmdn.com/sites/www.srnt.org/resource/resmgr/conferences/2017_annual_meeting/FDA_PreCon_Slides/SRNT_2017_Pre-Conf_Workshop_.pdf. Accessed August 28, 2017.
18. Miech R, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. What are kids vaping? Results from a national survey of US adolescents. *Tob Control*. 2017;26:386-391.
19. Singh T, Kennedy S, Marynak K, Persoskie A, Melstrom P, King BA. Characteristics of electronic cigarette use among middle and high school students – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1425-1429.
20. Cheah NP, Chong NW, Tan J, Morsed FA, Yee SK. Electronic nicotine delivery systems: regulatory and safety challenges: Singapore perspective. *Tob Control*. 2014; 23:119-125.
21. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2011;34:1442-1458.
22. Westenberger BJ. Evaluation of ECigarettes. St. Louis, MO: Division of Pharmaceutical Analysis, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services; 2009.
23. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh F, Drope J. The Tobacco Atlas. 5th ed. Revised, Expanded and Updated. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2015.
24. Wilson N, Peace J, Edwards R, Weerasekera D. Smokers commonly misperceive that nicotine is a major carcinogen: national survey data. *Thorax*. 2011;66:353-354.
25. Borrelli B, Novak SP. Nurses' knowledge about the risk of light cigarettes and other tobacco «harm reduction» strategies. *Nicotine Tob Res*. 2007;9:653-661.
26. American Cancer Society. Health Risks of Secondhand Smoke. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016. cancer.org/cancer/cancer-causes/tobacco-andcancer/secondhand-smoke.html. Accessed August 28, 2017.
27. Meier BM, Shelley D. The fourth pillar of the Framework Convention on Tobacco Control: harm reduction and the international human right to health. *Public Health Rep*. 2006;121:494-500.
28. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Harm Reduction in Nicotine Addiction: Helping People Who Can't Quit. London, UK: Royal College of Physicians of London; 2007.
29. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Nicotine addiction: past and present. In: How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2010. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53018/. Accessed August 28, 2017.
30. Fiore MC, Schroeder SA, Baker TB. Smoke, the chief killer – strategies for targeting combustible tobacco use. *N Engl J Med*. 2014;370:297-299.
31. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Nicotine. In: The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014: 109-138. surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/sg50-chap-5.pdf. Accessed August 28, 2017.
32. Benowitz N. Nicotine toxicity. In: Ferrence J, Slade J, Room R, Pope M, eds. Nicotine and Public Health. Washington DC: American Public Health Association; 2000:65-76.
33. Ferrence R. Nicotine and Public Health. 1st ed. Washington, DC: American Public Health Association; 2000.
34. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. ECigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: Office of the Surgeon General, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 2016. e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/2016_SGR_Full_Report_non-508.pdf. Accessed August 28, 2017.

35. Hansson J, Galanti MR, Hergens MP, et al. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:771-779.
36. Kozlowski LT, Strasser AA, Giovino GA, Erickson PA, Terza JV. Applying the risk/use equilibrium: use medicinal nicotine now for harm reduction. *Tob Control*. 2001;10:201-203.
37. Hughes JR, Shiffman S, Callas P, Zhang J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob Control*. 2003;12:21-27.
38. Dwyer M. Nicotine replacement therapies may not be effective in helping people quit smoking. Harvard School of Public Health News. January 9, 2012. hsph.harvard.edu/news/press-releases/nicotine-replacementtherapies/. Accessed August 28, 2017.
39. US Food and Drug Administration. Consumer Updates. FDA 101: Smoking Cessation Products. fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm198176.htm. Accessed August 28, 2017.
40. Kotz D, Brown J, West R. "Real-world" effectiveness of smoking cessation treatments: a population study. *Addiction*. 2014;109:491-499.
41. The Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A US Public Health Service Report. *Am J Prev Med*. 2008;35:158-176.
42. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000146.
43. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*. 2000;321:355-358.
44. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
45. Fiore MC, Baker TB. Clinical practice. Treating smokers in the health care setting. *N Engl J Med*. 2011;365:1222-1231.
46. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72:712-722.
47. Beard E, Bruguera C, McNeill A, Brown J, West R. Association of amount and duration of NRT use in smokers with cigarette consumption and motivation to stop smoking: a national survey of smokers in England. *Addict Behav*. 2015;40:33-38.
48. NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science conference statement: tobacco use: prevention, cessation, and control. *Ann Intern Med*. 2006;145:839-844.
49. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The changing landscape of tobacco control – current status and future directions. In: *The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014:647-699. surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-ofprogress/sgr50-chap-12.pdf. Accessed August 28, 2017.
50. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health. Smoking and Tobacco Use. Fast Facts and Fact Sheets. Smoking and Tobacco Use. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/. Accessed August 27, 2017.
51. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices [serial online]. *Sci Rep*. 2014;4:4133.
52. Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, et al. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2015;33:952-963.
53. iSmoke to Launch New E-Cigarette Line. Convenience Store News. May 2014. cspdailynews.com/category-news/tobacco/articles/ismoke-launch-new-e-cigarette-line. Accessed August 28, 2017.
54. Caputi TL. Industry watch: heat-not-burn tobacco products are about to reach their boiling point. *Tob Control*. 2017;26:609-610.
55. Wan W. Big Tobacco's new cigarette is sleek, smokeless - but is it any better for you? Washington Post. 2017. washingtonpost.com/national/health-science/big-tobaccos-new-cigarette-is-sleeksmokeless-but-is-it-actually-healthier/2017/08/11/60e9fe5a-763e-11e7-8839-ec48ec4-cae25_story.html. Accessed August 24, 2017.
56. Chaudhuri S. Big Tobacco's Next Big Thing? Tobacco. *Wall Street Journal*. August 6, 2017. wsj.com/articles/big-tobaccos-next-big-thing-tobacco-1502017204. Accessed August 24, 2017.
57. Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*. 2014;23(suppl 3):iii3-iii9.
58. World Health Organization (WHO) Framework Convention on Tobacco Control, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, 6th session. Electronic Nicotine Delivery Systems: Report by WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10-en.pdf. Accessed August 28, 2017.
59. Herzog B. E-cigs revolutionizing the tobacco industry. *Convenience Store News*. September 2013. csnews.com/analyst-heatnot-burn-will-revolutionize-tobacco-industry. Accessed August 28, 2017.
60. Britton J, Arnott D, McNeill A, Hopkinson N; Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Nicotine without smoke-putting electronic cigarettes in context [serial online]. *BMJ*. 2016;353:i1745.
61. Convenience Store Decisions (CSD) Staff. Cigarette sales decline as smokeless sales grow. *Convenience Store Decisions*. January 2017. cstoredecisions.com/2017/01/11/cigarette-sales-decline-smokeless-salesgrow/. Accessed August 28, 2017.
62. Blanding M, Drexler M. The e-cig quandary. *Harvard Public Health Magazine*. Spring 2015,14-27.
63. Mulier T, Chambers S, Liefgreen D. Marlboro kicks some ash. *Bloomberg Businessweek*. 2016. bloomberg.com/news/articles/2016-03-24/marlboro-kicks-someash. Accessed August 28, 2017.
64. Hajek P, Etter JF, Benowitz N, Eissenberg T, McRobbie H. Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*. 2014;109:1801-1810.
65. Flouris AD, Chorti MS, Poulanioti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013;25:91-101.
66. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res*. 2013;15:501-508.
67. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5:67-86.
68. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, et al. Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur Addict Res*. 2014;20:218-225.
69. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC, Hajek P, McRobbie H. E-Cigarettes: An Evidence Update. London, UK: Public Health England; 2015. gov.uk/government/publications/e-cigarettes-an-evidence-update. Accessed September 16, 2015.
70. E-cigarettes: Public Health England's evidence-based confusion [editorial]. *Lancet*. 2015;386:829.
71. Pisinger C, Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. 2014;69:248-260.

72. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii36-ii40.
73. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):iii11-iii17.
74. Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks [serial online]. *BMC Public Health*. 2014;14:18.
75. Farsalinos KE, Gillman G, Poulas K, Voudris V. Tobacco-specific nitrosamines in electronic cigarettes: comparison between liquid and aerosol levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:9046-9053.
76. Saffari A, Daher N, Ruprecht A, et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environ Sci Process Impacts*. 2014;16:2259-2267.
77. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 2015;372:392-394.
78. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in «dry puff» conditions. *Addict Abingdon Engl*. 2015;110:1352-1356.
79. Nitzkin JL, Farsalinos K, Siegel M. More on hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols [letter]. *N Engl J Med*. 2015;372:1575.
80. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung [serial online]. *PLoS One*. 2015;10:e0116732.
81. Meo SA, Al Asiri SA. Effects of electronic cigarette smoking on human health. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:3315-3319.
82. Durmowicz EL. The impact of electronic cigarettes on the paediatric population. *Tob Control*. 2014;23(suppl 2):ii41-ii46.
83. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, Chounthirath T, Smith GA. Pediatric exposure to e-cigarettes, nicotine, and tobacco products in the United States [serial online]. *Pediatrics*. 2016;137. pii: e20160041.
84. West R, Hajek P, McNeill A, Brown J, Arnott D. Electronic cigarettes: what we know so far. Presentation to the UK All-Party Parliamentary Group on Pharmacy. June 10, 2014. discovery.ucl.ac.uk/1447624/. Accessed September 9, 2017.
85. Nelluri B, Murphy K, Mookadam F, Mookadam M. The current literature regarding the cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Future Cardiol*. 2016;12:167-179.
86. Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Efficacy and safety of electronic cigarettes for smoking cessation: a critical approach. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57:1-6.
87. Bhatnagar A. E-cigarettes and cardiovascular disease risk: evaluation of evidence, policy implications, and recommendations. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016;10:1-10.
88. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest*. 2016;150:606-612.
89. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2802-2803.
90. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*. 2016;17:877-878.
91. Kozlowski LT, Warner KE. Adolescents and e-cigarettes: objects of concern may appear larger than they are. *Drug Alcohol Depend*. 2017;174:209-214.
92. Schneider S, Diehl K. Vaping as a catalyst for smoking? An initial model on the initiation of electronic cigarette use and the transition to tobacco smoking among adolescents. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:647-653.
93. Pepper JK, Reiter PL, McRee AL, Cameron LD, Gilkey MB, Brewer NT. Adolescent males' awareness of and willingness to try electronic cigarettes. *J Adolesc Health*. 2013;52:144-150.
94. Wills TA, Knight R, Williams RJ, Pagano I, Sargent JD. Risk factors for exclusive ecigarette use and dual e-cigarette use and tobacco use in adolescents. *Pediatrics*. 2015;135:e43-51.
95. Peters RJ, Meshack A, Lin MT, Hill M, Abughosh S. The social norms and beliefs of teenage male electronic cigarette use. *J Ethn Subst Abuse*. 2013;12:300-307.
96. Levy DT, Cummings KM, Villanti AC, et al. A framework for evaluating the public health impact of e-cigarettes and other vaporized nicotine products. *Addiction*. 2016;112:8-17.
97. Hernandez M, Pudney S. What You Don't See Can't Hurt You? Panel Data Analysis and the Dynamics of Unobservable Factors. ISER Working Paper Series. Colchester, UK: Institute for Social and Economic Research (ISER), University of Essex; 2011. econstor.eu/handle/10419/65953. Accessed September 17, 2015.
98. Miech R, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. E-cigarette use as a predictor of cigarette smoking: results from a 1-year follow-up of a national sample of 12th grade students [published online ahead of print February 6, 2017]. *Tob Control*. doi: 10.1136/tobaccocontrol-0000-0000.
99. Friedman AS. How does electronic cigarette access affect adolescent smoking? *J Health Econ*. 2015;44:300-308.
100. Pesko MF, Hughes JM, Faisal FS. The influence of electronic cigarette age purchasing restrictions on adolescent tobacco and marijuana use. *Prev Med*. 2016;87: 207-212.
101. Abouk R, Adams S. Bans on electronic cigarette sales to minors and smoking among high school students. *J Health Econ*. 2017;54:17-24.
102. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:1926-1936.
103. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation [serial online]. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2016;9:CD010216.
104. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addict*. 2014;109:1531-1540.
105. Hajek P, McRobbie H, Bullen C. E-cigarettes and smoking cessation [serial online]. *Lancet Respir Med*. 2016;4:e23.
106. Hurt RD, Croghan GA, Wolter TD, et al. Does smoking reduction result in reduction of biomarkers associated with harm? A pilot study using a nicotine inhaler. *Nicotine Tob Res*. 2000;2:327-336.
107. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV(1): results from the Lung Health Study. *Eur Respir J*. 2005;25:1011-1017.
108. Pisinger C, Godtfredsen NS. Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2007;9:631-646.
109. QuickStats: cigarette smoking status among current adult e-cigarette users, by age group – National Health Interview Survey, United States, 2015 [serial online]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1177.
110. O'Connell G, Graff DW, D'Ruiz CD. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) after partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26:443-454.
111. Klemperer EM, Hughes JR. Does the magnitude of reduction in cigarettes per day predict smoking cessation? A qualitative review. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:88-92.
112. Goniewicz ML, Leigh NJ, Gawron M, et al. Dual use of electronic and tobacco cigarettes among adolescents: a cross-sectional study in Poland. *Int J Public Health*. 2016;61:189-197.
113. McCabe SE, West BT, Veliz P, Boyd CJ. Ecigarette use, cigarette smoking, dual use, and problem behaviors among U.S. adolescents: results from a national survey. *J Adolesc Health*. 2017;61:155-162.
114. McCabe SE, Veliz P, McCabe VV, Boyd CJ. Smoking behaviors and intentions among current e-cigarette users, cigarette smokers, and dual users: a national survey of U.S. high school seniors. *Prev Med*. 2017;99:228-235.

115. Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health. Smokeless Tobacco Use in the United States. Smoking and Tobacco Use: Betel Quid with Tobacco (Gutka). cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/smokeless/betel_quid/. Accessed August 28, 2017.
116. Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:1520-1544.
117. Richter P, Spierto FW. Surveillance of smokeless tobacco nicotine, pH, moisture, and unprotonated nicotine content. *Nicotine Tob Res*. 2003;5:885-889.
118. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific NNitrosamines. Lyon, France; International Agency for Research on Cancer; 2007.
119. Stepanov I, Jensen J, Hatsukami D, Hecht SS. New and traditional smokeless tobacco: comparison of toxicant and carcinogen levels. *Nicotine Tob Res*. 2008;10:1773-1782.
120. World Health Organization. IARC Monographs Programme Finds Betel-Quid and Areca-Nut Chewing Carcinogenic to Humans. Geneva, Switzerland; World Health Organization; 2003. who.int/mediacentre/news/releases/2003/priarc/en/. Accessed August 28, 2017.
121. Foulds J, Ramstrom L, Burke M, Fagerstrom K. Effect of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tob Control*. 2003;12:349-359.
122. Tomar SL, Connolly GN, Wilkenfeld J, Henningfield JE. Declining smoking in Sweden: is Swedish Match getting the credit for Swedish tobacco control's efforts? *Tob Control*. 2003;12:368-371.
123. Blum A. Confronting America's Smoking Pandemic, Part 3: 1986-1999. Norwalk, CT: Cancer Network; 2016. cancernetwork.com/practice-policy/confrontingamericas-smoking-pandemic-part-3-19861999. Accessed August 28, 2017.
124. US Food and Drug Administration. FDA Issues First Product Marketing Orders Through Premarket Tobacco Application Pathway [press release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2015. fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472026.htm. Accessed August 28, 2017.
125. Stepanov I, Jensen J, Hatsukami D, Hecht SS. Tobacco-specific nitrosamines in new tobacco products. *Nicotine Tob Res*. 2006;8:309-313.
126. Benowitz NL. Smokeless tobacco as a nicotine delivery device: harm or harm reduction? *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:491-493.
127. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Health Effects of Smokeless Tobacco Products. Brussels, Belgium: Directorate General for Health and Food Safety, European Commission; 2008. ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_013.pdf. Accessed August 28, 2017.
128. Daniel Roth H, Roth AB, Liu X. Health risks of smoking compared to Swedish snus. *Inhal Toxicol*. 2005;17:741-748.
129. Levy DT, Mumford EA, Cummings KM, et al. The relative risks of a lownitrosamine smokeless tobacco product compared with smoking cigarettes: estimates of a panel of experts. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2004;13:2035-2042.
130. Jorenby DE, Fiore MC, Smith SS, Baker TB. Treating cigarette smoking with smokeless tobacco: a flawed recommendation. *Am J Med*. 1998;104:499-500.
131. Kennedy RD, Awopegba A, De Leon E, Cohen JE. Global approaches to regulating electronic cigarettes. *Tob Control*. 2017;26:440-445.
132. Kozlowski LT, Edwards BQ. "Not safe" is not enough: smokers have a right to know more than there is no safe tobacco product. *Tob Control*. 2005;14(suppl 2):ii3-ii7.

Упущенные возможности в лечении и профилактике BRCA-ассоциированного рака яичника в результате низкого уровня обращаемости за генетической консультацией и тестированием на наличие BRCA-мутаций.

Обзор литературы

Пол Дж. Хоскинс, MA, MRCP (UK)¹; Уолтер Г. Готлиб, MD, PhD²

¹Химиотерапевт и бывший президент Общества онкогинекологов Канады, Агентство по онкологии Британской Колумбии, Ванкуверский центр, Канада;

²Онкогинеколог и президент Общества онкогинекологов Канады, Университет МакГилла; Еврейская многопрофильная клиника, Монреаль, Канада

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin. 2017;67:493-506. © 2017 American Cancer Society.

Резюме. Примерно 15% женщин с диагнозом «рак яичника (овариальная эпителиальная злокачественная опухоль)» имеют наследственные мутации генов BRCA. Знание их BRCA-статуса имеет значение для самих пациенток и членов их семей. Преимущество для больных заключается в доступности нового класса лекарственных препаратов, ингибиторов поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), которые наиболее эффективны при наличии мутаций. Преимущество для членов семей больных женщин состоит в том, что для носительниц мутаций существует возможность предотвратить заболевание с помощью профилактической хирургической операции. Такая операция существенно снижает риск развития этого, в большинстве случаев неизлечимого, вида рака. Несмотря на указанные потенциальные преимущества, обращаемость за генетической консультацией и последующим тестированием на наличие мутаций BRCA остается низкой (от 10 до 30%), т. е. упущенными остаются возможности, касающиеся как лечения, так и профилактики. Авторы представляют обзор имеющихся публикаций по данной проблеме. Обсуждаемые темы – это гены BRCA и их связь с раком яичника, показатели обращаемости за генетической консультацией, причины низкой обращаемости, потенциальные возможности улучшения ее показателей, недостаточная эффективность существующих стратегий скрининга, доводы за и против хирургической профилактики, другие возможности профилактики, роль и эффективность ингибиторов PARP.

Ключевые слова: BRCA-тестирование, ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), профилактика, терапия.

Введение

Рак яичника (эпителиальная овариальная злокачественная опухоль) может развиваться в результате мутаций генов, участвующих в репарации ДНК, в основном генов *BRCA1* и *BRCA2*, связанных с повышенным риском развития рака молочной железы. Наследственные мутации генов *BRCA* обнаруживаются примерно у 18% женщин с высокозлокачественными (high grade) формами рака яичника.¹ Знание *BRCA*-статуса таких пациенток имеет три важных преимущества: 1) терапевтическое, благодаря раннему назначению ингибиторов поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP); 2) профилактическое, поскольку меры по снижению риска могут быть предложены здоровым членам семьи – носительницам мутаций; 3) финансовое, поскольку профилактика обходится и пациентам, и системе здравоохранения значительно дешевле, чем лечение.^{2,3} Несмотря на эти потенциальные преимущества, на генетическую консультацию и тестирование на наличие мутаций *BRCA* в провинции Онтарио, Канада, направляются менее 20% женщин с диагнозом «рак яичника».^{4,5}

Низкую обращаемость нельзя объяснить новизной процедуры – тест на выявление мутаций *BRCA* применяется свыше 20 лет. В системах здравоохранения с государственным финансированием, таких как в Канаде, стоимость процедуры также не является препятствием. Тестирование на наличие мутаций *BRCA* в этой стране бесплатное и общедоступное, тем не менее уровень обра-

щаемости там столь же низкий, как в тех странах, где пациенты сами оплачивают подобные тесты. Причины низкой обращаемости можно разделить на четыре основные категории:^{6–8} 1) проблемы, связанные с самой процедурой (доступность клиники и своевременность проведения консультирования и тестирования); 2) медицинские проблемы, связанные с врачом (недостаток знаний, низкая информированность, загруженность работой); 3) неосведомленность пациента; 4) специфические субъективные проблемы (денежные вопросы, боязнь дискриминации, страх узнать неприятную новость, возможное влияние на внутрисемейные отношения, непонимание важности тестирования).

В обзоре подробно анализируются данные о тестировании на выявление мутаций *BRCA* и обосновывается его важность с учетом дальнейших мер. Все вопросы рассматриваются только в отношении рака яичника, хотя они так же важны для профилактики рака молочной железы.

Из истории

По оценкам, в 2017 г. в США рак яичника будет диагностирован у 22 440 женщин, и у 14 880 это заболевание станет причиной смерти.⁹ Экстраовариальное распространение опухоли на момент постановки диагноза — явление нередкое, и излечение в таких случаях маловероятно. За последние 30 лет при таком диагнозе было отмечено лишь весьма скромное улучшение показателей выживаемости, но и этот незначительный прирост связан с увеличением продолжительности жизни, а не с прогрессом в лечении. Десятилетняя выживаемость снижается пропорционально стадии болезни и составляет от 75 до 84%, от 50 до 60% и от 25 до менее чем 10% для стадий I–IV соответственно.^{10–16}

Примерно у 24% женщин рак яичника служит проявлением наследственного синдрома.^{1,17–20} Наиболее распространенные мутации, встречающиеся у 15% всех пациенток, — это мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*.^{17–20} Нормальная функция этих генов заключается в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. При мутации генов *BRCA* репарация разрывов осуществляется другими путями, где возможно большее количество «ошибок». Результат — нестабильность генома, одним из последствий которой может быть развитие опухоли.^{21–25} Женщины с мутациями *BRCA* имеют повышенный риск развития рака яичника (риск развития этого вида рака в общей популяции — 1,6%). Для женщин с мутациями *BRCA1* риск составляет от 35 до 60%, а для женщин с мутациями *BRCA2* — от 12 до 25%.^{26–32} Рак яичника представляет собой группу биологически и генотипически различных опухолей, включая высокой степени злокачественности серозный рак (high-grade serous — HGS; 70%), эндометриоидный рак (10%), светлоклеточный рак (10%), муцинозный рак (3%) и низкой степени злокачественности серозный рак (5%). Герминогенные мутации *BRCA* преобладают при опухолях высокой степени злокачественности (чаще всего при HGS — 23%) и редко встречаются при муцинозных или серозных опухолях

низкой степени злокачественности.^{35–37} Скорее всего, мутации встречаются только при HGS, поскольку в результате гистологического и иммуногистохимического исследований часто происходит переклассификация наиболее высокозлокачественных опухолей и включение их в группу HGS.^{35,38–43} Даже термины «рак яичника» или «эпителиальный овариальный рак» являются не совсем точными, поскольку в большинстве случаев рост опухолей, классифицируемых как HGS, начинается в фаллопиевых трубах.⁴⁴

Рак яичника, обусловленный мутациями *BRCA*, с наличием в анамнезе или среди членов семьи овариального рака или рака молочной железы, чаще диагностируется в молодом возрасте и обычно имеет более благоприятный прогноз.^{19,45–48} Однако у пациенток персональный и семейный «раковый» анамнез часто не подтверждается. Более того, нет данных о возрастных границах заболевания.⁴⁹ Поэтому такие критерии для скрининга, как молодой возраст, наличие случаев рака в семье и этническая принадлежность (например, евреи ашкенази или франкоговорящие канадцы), не являются достаточными и могут привести к тому, что некоторые случаи будут пропущены.³ Расширенные критерии для проведения скрининга, отраженные в существующих рекомендациях, такие как отсутствие гистологических ограничений (за исключением муцинозных опухолей), не обязательное наличие ранее перенесенного пациенткой онкологического заболевания или отягощенного семейного анамнеза, любой возраст, способствуют более высоким показателям диагностирования заболевания.^{50,51} Рекомендации по генетическому тестированию Общества онкогинекологов включают всех женщин с низкодифференцированным раком яичника.⁵⁰ Рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети несколько шире и включают всех женщин с инвазивным раком (в специальной сноске отмечается, что опухоли, вызванные мутациями *BRCA*, ассоциируются с немучинозными типами, однако муцинозные типы не исключаются).⁵¹

Направление на генетическое тестирование/показатели обращаемости и возможные препятствия

Существующий порядок предусматривает выполнение генетических тестов при наличии направления от врача. Показатели частоты направлений на тестирование в более ранних отчетах составляли от 10 до 32% (см. таблицу).^{4,5,52–59} Этому способствовали ограничительные рекомендации по поводу генетического тестирования, предусматривавшие прохождение этой процедуры только лицами из групп высокого риска, т. е. пациентками с личным или семейным анамнезом рака молочной железы или яичника. Подобные ограничения могут привести к тому, что до 40% наследственных мутаций останутся невыявленными.^{3,60} Однако даже сейчас, когда критерии расширены, большинство женщин не получают направления на генетические консультации и тестирование.^{5,55,56} Дополнительные

Показатели частоты направления на генетические консультации женщин с раком яичника

Источник	Где	Когда	Формы рака яичника	Число направлений/ общее число	Доля направлений, %
Исследование в больнице					
Meyer, 2010 ⁵²	MD Anderson	1999–2007	BP	896/3765	24
Demsky, 2010 ⁵³	БПМ	2002–2009	Инвазивный серозный рак яичника	160/623	23
Ricci, 2015 ⁵⁴	Генуя	2012–2013	Инвазивный рак яичника	29/94	31
Petzel, 2014 ⁵⁵	Университет Миннесоты	2007–2009	Любой рак яичника	30/169	18
Bell, 2013 ⁵⁶	Хамильтон, Онтарио	2009–2011	HGS	73/226	32
McGee, 2017 ⁵	Лондон, Онтарио	2015	HGS	–	77
George, 2016 ^{57a}	Марсден, Великобритания	2013–2014	Немуцинозный рак яичника	207/207	100
Fox, 2015 ⁵⁸	БПМ	2010–2013	HGS	106/112	95
Популяционные исследования					
Powell 2013 ⁵⁹	Калифорния	2009	BP	7/33	21
McGee 2017 ⁵	Онтарио	1997–2011	BP	359/5412	7
Metcalfe 2009 ⁴	Онтарио	2002–2004	Инвазивный рак яичника	80/416	19

Примечания. MD Anderson – Онкологический центр Андерсона, Техасский университет; БПМ – Больница им. принцессы Маргарет; BP – пациенты из группы высокого риска.

причины, по которым женщины не получают доступа к генетическому тестированию, могут быть следующими: 1) вопросы, связанные с процедурой тестирования; 2) недостаток соответствующих знаний у врача; 3) неосведомленность пациентки о тестировании; 4) отказ пациентки. Однако, как правило, эти причины не представляют серьезных проблем.^{53,58,61,62}

Получение более подробной информации о контингенте женщин, прошедших тестирование, помогает пролить свет на существующие барьеры. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что показатели тестирования в штате Онтарио оставались низкими, несмотря на государственное финансирование и общедоступность системы.^{4,5} Эти показатели были несколько выше в крупных центрах по сравнению с обычными клиниками (21% vs 15%), кроме того, они были выше при наличии случаев рака молочной железы в семье (47–55% vs 13–16%) или при наличии такого диагноза у самих пациенток (62% vs 16%). Подобное влияние отягощенного семейного анамнеза было отмечено в Больнице им. принцессы Маргарет, которая является научным онкологическим центром. Показатели снижались с увеличением возраста пациенток.^{5,53} Они слегка выросли в период с 2009 по 2011 г., тем не менее все еще оставались низкими – от 29 до 48% – даже в крупных центрах, несмотря на использование расширенных критериев.^{5,52,53,55} Последние данные указывают на то, что часть вины за это лежит на врачах – из-за их неосведомленности о существующих рекомендациях, невыполнения этих рекомендаций или недоверия к ним. Есть и другие моменты, влияющие на показатели тестирования: они ниже среди представительниц неевропейской расы,

женщин с низким уровнем образования, а также при географической удаленности от центров генетического консультирования.^{4,52,55} До 55% пациенток, наблюдающихся в крупных медицинских центрах, не знают о генетическом тестировании; этот процент еще выше среди афроамериканок или малообразованных женщин.^{53,62} Более 85% женщин сообщили, что они прошли бы тестирование, если бы их проинформировали о его значении и о преимуществах, которые оно дает им лично и членам их семей.^{53,58,61} В небольшом исследовании, проведенном в Австралии, все 22 женщины-участницы ответили, что прошли бы тестирование, если бы понимали его терапевтические преимущества; по мнению опрошенных, плюсы такого тестирования превышают связанные с ним неприятные моменты. Среди последних они отметили: 1) страх узнать о риске развития еще одного рака; 2) страх за своих дочерей; 3) боязнь дискриминации своих детей со стороны страховых компаний; 4) дополнительный стресс в трудное для семьи время.⁶²

Существующие рекомендации содержат информацию о том, кого следует направлять на тестирование, но не указывают, как именно это должно осуществляться.^{50,51} Улучшить показатели могло бы усовершенствование процедуры: например, наличие в электронной системе готовых бланков направлений, включение консультантов-генетиков в штат онкологических клиник, назначение генетического тестирования врачом-онкологом еще до получения направления (основная стратегия), рассылка лечащим врачам электронных уведомлений о доступности тестирования. На сегодняшний день имеется информация об использовании двух новых подходов. В больнице Роял

Марсен (Royal Marsden) в Великобритании удалось достичь 100% показателей тестирования благодаря правильно построенной схеме организации проведения консультаций и тестирования с учетом мотивированного персонала.^{57,63} Исследование ENGAGE (Оценка новой модели генетического консультирования пациенток с раком яичника), в которое сейчас уже закончен набор участников, является проспективным обсервационным групповым исследованием, использующим модель, в которой врачи-онкологи или медсестры, информируя пациенток о существующей возможности тестирования на наличие мутаций *BRCA*, его значении и потенциальных проблемах, заручаются их согласием. После этого женщины получают генетические консультации, во время которых производится оценка их статуса. Еще один интересный и довольно эффективный способ улучшить показатели генетического тестирования был опробован в Лондоне, провинция Онтарио.⁵ За диагнозом «рак яичника» автоматически следует получение направления на тестирование и генетическую консультацию, от которой пациентка может и отказаться. По данным предварительного анализа, 77% пациенток согласились на прохождение генетической консультации.

Цели — достижения 100% показателей тестирования женщин с диагнозом «рак яичника» на наличие мутаций *BRCA* — можно достичь только при условии хорошей информированности врачей и пациентов и усовершенствования самой процедуры. Процедура должна быть доступной, в том числе и территориально. Как сказано выше, этому должна способствовать высокая мотивация персонала онкологических клиник, однако, принимая во внимание человеческий фактор, финансовые ограничения и проблемы, связанные с географическим расположением лабораторий генетического тестирования, маловероятно, что это произойдет в ближайшем будущем за пределами регионов, имеющих хорошие финансовые и технические возможности. Единственный способ гарантировать 100% показатели тестирования женщин с диагнозом «рак яичника» состоит в том, чтобы устранить все имеющиеся барьеры и «автоматически» тестировать всех пациенток в рамках обследования, подобно тому как при раке молочной железы определяют статус эстрогеновых рецепторов, с последующим тестированием на наличие наследственных мутаций тех пациенток, в опухолях которых были обнаружены мутации генов *BRCA*. Аналогичная процедура используется при тестировании на наличие синдрома Линча при раке ободочной кишки и матки, когда выявление нарушенных механизмов репарации при иммуногистохимическом исследовании автоматически означает следующее за этим генетическое тестирование.

Время для проведения генетического исследования опухолей настало благодаря доступности ингибиторов PARP.^{64–67} Анализ опухоли позволяет определить наличие герминогенных мутаций *BRCA*, соматических мутаций *BRCA* и дефицита гомологичной репарации (homologous repair deficiency — HRD) путем исследования фенотипа

ДНК или специфического профиля генов — все эти факторы могут служить предикторами большей эффективности ингибиторов PARP (см. раздел об ингибиторах PARP).⁶⁸ Дополнительное преимущество генетического исследования опухоли состоит в том, что оно может использоваться в качестве предварительного этапа выявления носительниц наследственной мутации *BRCA* среди женщин с диагнозом «рак яичника». Генетическое тестирование затем формально потребует только тем женщинам, в опухолях которых будут обнаружены мутации (75% из которых являются герминогенными, а 25% — соматическими).^{67,69} Предварительный анализ опухоли поможет снизить нагрузку на отделения генетического консультирования. Существующий порядок предусматривает, что все женщины с диагнозом «рак яичника» должны дать согласие на прохождение генетического тестирования. Переход на проведение генетического анализа опухоли, при условии что оно позволит с высокой точностью выявить женщин с герминогенными мутациями *BRCA* (т. е. даст минимальные ложноотрицательные результаты), существенно уменьшит нагрузку на генетиков, поскольку лишь около 20% женщин, у которых выявлены мутации в опухоли, будут направляться на генетические консультации и последующее генетическое тестирование на наличие наследственных мутаций. Сейчас это несколько сложнее, поскольку нормой стали мультигенные панели, предназначенные для выявления других возможных наследственных мутаций, несмотря на то что мы еще точно не знаем, как использовать на практике полученные результаты.^{70,71} Если мы сможем точно определить мутации в опухоли, то проблема решится, если же нет — тогда по-прежнему тестирование на выявление герминогенных мутаций будет необходимо всем (т. е. нагрузка на отделения генетического консультирования не снизится).

Тестирование на герминогенные мутации проще с технической точки зрения, поскольку генерируются большие количества высококачественной ДНК без артефактов фиксации. И наоборот, при фиксации образцов в формалине или парафине количество и качество материала ДНК может различаться.^{72,73} Необходимо использовать секвенирование следующего поколения, чтобы быстро, точно, эффективно и без особых затрат выявлять мутации при использовании небольших количеств даже низкокачественного материала ДНК. Проблема состоит в том, что опухоль содержит как злокачественные, так и нормальные клетки, может характеризоваться низкой целлюлярностью и включать очаги некроза. Нужна помощь опытного патоморфолога для того, чтобы определить участок, наиболее подходящий для взятия образца. Кроме того, процесс фиксации может привести к денатурации, и продукты деградировавшей ДНК в отсутствие правильной технологии секвенирования могут быть ошибочно приняты за мутации (ложноположительный результат).^{64,72,73} Необходимы надежные панели тестирования для минимизирования ложноотрицательных результатов и современные методы биоинформатики для определения вариантов по-

лиморфизма.^{73,74} Тестирование на наличие мутаций *BRCA* само по себе более сложное, независимо от субстрата исследования, так как в одном гене могут встретиться тысячи потенциальных мутаций во всех кодирующих последовательностях (т. е. в нем нет так называемых мутационных «горячих точек»). Мутации варьируют от мутаций единичного нуклеотида до инсерций/делетий и вариаций числа копий.⁷⁵ Используемый метод секвенирования очень важен, так как ложноотрицательные результаты должны быть сведены к минимуму. Вариации числа копий могут быть в этом отношении основной проблемой. R.D. Weren и соавт. использовали комбинированный метод — секвенирование нового поколения, основанное на единичной инвертированной молекулярной пробе, в сочетании с мультиплексной лигазозависимой амплификацией. Авторы достигли точности 99,998%, получив только один ложноотрицательный результат на 1 млн нуклеотидов.⁶⁴ И наконец, необходим строгий подход к аккредитации лабораторий: использование секвенирования нового поколения, использование надежных панелей тестирования, доступность методов биоинформатики для определения вариантов полиморфизма.⁷⁴

Сегодня генетический анализ опухоли все еще не стал обычной повседневной практикой, но сами технологии уже доступны, так же как и экспертные лаборатории, что позволяет надеяться на его внедрение в ближайшем будущем. Но пока этого не произошло, направление максимального числа пациенток на тестирование с целью выявления зародышевых мутаций является задачей первостепенной важности.

Дифференциальная эффективность скрининга и профилактики

Метастатический, высокозлокачественный рак яичника редко излечивается с помощью сочетания химиотерапии с хирургическим удалением опухоли.⁷⁶ Чтобы снизить смертность от этого вида рака, необходимы другие подходы (например, скрининг и профилактика). К сожалению, скрининг для раннего выявления опухоли оказался неэффективным. На сегодняшний день единственной реальной и результативной стратегией остается профилактика.

Скрининг

Успешный скрининг позволяет выявить рак на ранней стадии, когда он лучше поддается лечению, и таким образом снизить смертность. Исследования, в которых оценивались доступные сейчас способы раннего выявления рака, не продемонстрировали ощутимых преимуществ. В первом пилотном исследовании, включавшем 22 тыс. женщин, сначала определялись уровни опухолевого антигена 125 (СА 125), и если они были повышены, то проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ). Медиана выживаемости, специфическая для рака яичника, увеличилась, однако это могло быть лишь отражением времени, прошедшего с момента более раннего обнаружения рака, а не реального эффекта, т. е. реального роста выживаемо-

сти. В группе скрининга было несколько меньше случаев смерти — 9, по сравнению с 18 в контрольной группе (разница статистически незначимая, $p=0,83$). Следует отметить, что в группе скрининга было больше случаев низкоклеточных опухолей (low grade; 69% vs 25%). После этого исследования были опубликованы результаты трех крупных рандомизированных исследований.^{78–80} В японском исследовании в группе скрининга отмечалось большее число опухолей на I стадии (63% vs 38%), что можно считать свидетельством возможной эффективности скрининга. Однако это еще не является подтверждением того, что скрининг приведет к снижению смертности. Среди 82 487 участниц было зафиксировано 62 случая рака, причем больше половины опухолей были низкоклеточными. В группе скрининга заболеваемость раком яичника была выше. Данные о смертности отсутствовали. В американском исследовании «Рак предстательной железы, легкого, ободочной кишки и яичника» скрининг не привел ни к выявлению рака яичника на более ранней стадии (лишь 15% были опухолями I стадии), ни к снижению смертности. В то же время британское исследование, в которое не включались женщины, имеющие повышенный риск рака яичника по данным персонального и семейного анамнеза, и в котором использовался более детализированный анализ СА 125 (например, повышение его уровня в пределах нормы с течением времени считалось отклонением), продемонстрировало снижение смертности на 11 и 15% в двух группах, проходивших ежегодный скрининг: в первой группе использовалось только УЗИ, а во второй — сочетание измерения уровней СА 125 и результатов УЗИ. За период наблюдения было зарегистрировано 649 случаев смерти от рака яичника — 0,34% в группе скрининга и 0,29% в группе, не проходившей скрининг. Всего было проведено 345 570 скрининговых процедур у 50 640 женщин, потенциально спасено 20 жизней, однако это произошло за счет больших временных затрат со стороны женщин и огромных финансовых затрат со стороны системы здравоохранения (около 17 млн фунтов стерлингов), при этом польза была незначительной. Необходимо отметить, что, к сожалению, снижение смертности вполне может быть результатом методологических недостатков исследования, которые невозможно было предвидеть на начальном этапе, а также проблем, связанных с интерпретацией данных.^{81–84} Не был учтен, в частности, тот факт, что рак яичника представляет собой группу биологически разнородных опухолей.^{33,34,41} В своем развитии низкоклеточные опухоли остаются локализованными, и их хирургическое удаление весьма эффективно.^{34,85,86} Скрининг позволяет выявить такие опухоли на более ранней стадии, однако это не влияет на их излечимость. Положительный эффект был достигнут только среди женщин, которые участвовали в скрининге в течение 10 лет и более. В связи с этим возросла вероятность выявления клинически незначимых опухолей и, соответственно, вероятность ненужного лечения, включая удаление яичников и фаллопиевых труб, а также «оппор-

тунистических» сальпингэктомий как следствие ложноположительных результатов скрининга. Именно эти непреднамеренные последствия скрининга, а не сам скрининг, предупреждают развитие рака и снижают смертность.⁸⁷

У нас нет достоверных данных, касающихся результатов скрининга в популяции с мутациями *BRCA*. Имеющиеся данные не свидетельствуют в пользу скрининга. В «Национальной программе по раннему выявлению рака яичника» оценивались результаты обследования 4526 женщин из группы высокого риска (рак молочной железы или рак яичника в анамнезе, наличие мутации *BRCA*). Обследование, которое проводилось каждые 6 мес, включало гинекологический осмотр и УЗИ. В результате проведения 12 709 обследований было выявлено 98 новообразований в области яичников, в результате чего было проведено 49 операций. Двенадцать опухолей оказались злокачественными опухолями III стадии, т. е. скрининг следует признать неэффективным, так как успешным могло считаться лишь выявление опухоли на I стадии.⁸⁸ В британской программе «Скрининг семейного рака яичника» у женщин с прогнозируемым риском развития рака яичника 10% и выше (семейный анамнез и наличие мутаций) уровни СА 125 измерялись каждые 4 мес, и если они были в норме, УЗИ проводили раз в год, а если уровни СА 125 были повышены, УЗИ проводилось раз в 2 мес. У 4348 женщин было обнаружено 13 злокачественных опухолей. Одна опухоль, диагностированная при первом скрининге, оказалась III стадии, и только две из 12 остальных, выявленных в течение года после первичного скрининга, имели I стадию.⁸⁹

В отличие от скрининга, эффективной является профилактика среди носителей мутаций *BRCA*. Профилактическая или снижающая риск хирургическая операция дает больший эффект, чем профилактическая химиотерапия. Накопленные знания о существующих факторах риска и возможных локализациях опухолей различных гистологических типов обеспечивают необходимые биологические предпосылки для проведения успешной профилактики.

Хирургическая профилактика — операции, снижающие риск

Риск развития рака яичника увеличивается с возрастом; другие факторы риска включают раннее начало менструаций, позднее наступление менопаузы, бесплодие, отсутствие родов. К факторам, снижающим риск рака яичника, относятся использование оральных контрацептивов и множественные роды.^{90–96} Эндометриоз увеличивает риск развития светлоклеточных и эндометриодных опухолей, но не HGS.⁹⁷ «Непрекращающаяся овуляция» была первоначальной гипотезой, использовавшейся для объяснения этих связей. Овуляция травмирует эпителий яичников. Чем больше овуляций, тем больше травм, а следовательно, выше риск злокачественной трансформации.⁹⁸ Эту гипотезу пришлось пересмотреть, поскольку

чаще всего первичный очаг HGS формируется не в яичнике, а в фаллопиевых трубах. Ранее рак фаллопиевой трубы считался редким, и если он диагностировался, то гистологически представлял собой HGS; часто ему сопутствовали предраковые трансформации окружающих тканей (что подтверждало первичность этого опухолевого очага), и чаще всего опухоль локализовалась в яичниковой бахромке.^{99,100} Следующие данные подтверждают, что именно фаллопиевы трубы являются первичной локализацией большинства HGS. Во-первых, снижение риска при перевязке труб составляет от 40 до 60% для светлоклеточного и эндометриодного гистологического типов, но всего 20% для HGS.^{101–103} При применении методов, предусматривающих иссечение бахромок, риск HGS снижается гораздо значительно.^{99,101,102} Убедительные данные, касающиеся абсолютного снижения риска, получены в популяционном исследовании, проведенном в Дании. При перевязке труб риск снизился на 13% по сравнению с 42% при сальпингэктомии.¹⁰¹ Объяснение заключается в том, что светлоклеточный и эндометриодный рак являются по происхождению овариальными и возникают из очагов эндометриоза при эксфолиации эндометрия, который затем проходит через фаллопиеву трубу и достигает яичника. Перевязка труб препятствует этому. Однако при перевязке не удаляется бахромка, где и развивается HGS с последующим распространением в яичник. Во-вторых, дополнительные данные о снижении риска получены при анализе результатов профилактической билатеральной сальпинго-оофорэктомии (БСО), проводимой при наличии мутаций *BRCA*. При проведении 3030 профилактических операций рак был обнаружен у 2,7% пациенток, причем 70% опухолей имели трубное происхождение. Еще у 3% пациенток имели место предраковые изменения трубного эпителия. Удаление яичников без удаления фаллопиевых труб привело к повышению риска развития рака (11% vs 5%).^{105–108} В свете этих открытий изменилась техника проведения операции, которая теперь включает удаление бахромок. Сейчас признано, что около 40% женщин, у которых ранее был бы диагностирован овариальный или первичный брюшинный рак, на самом деле имеют серозную трубную интраэпителиальную неоплазию. Эта неоплазия первично локализуется в бахромке яичника и является результатом той же мутации *p53*, что и инвазивный рак.^{109–113} Существующая на сегодняшний день гипотеза, которая связывает повышенное число менструальных циклов с трубным происхождением HGS, состоит в том, что и овуляция, и ретроградные менструации приводят к созданию воспалительной среды в дистальном конце фаллопиевой трубы, что способствует развитию рака.^{114–117}

Проведение профилактической операции при наличии в семье мутаций *BRCA* не является новой концепцией и рекомендовано клиническими руководствами.^{118–124} Риск развития рака яичника в течение жизни у носительниц мутаций *BRCA1* и *BRCA2* составляет от 35 до 60% и от 12 до 25% соответственно.^{27–32, 125, 126}

Операция с целью снижения риска потенциально может предотвратить до 90% случаев рака яичника, хотя имеющиеся сейчас результаты кратковременного периода наблюдения дают цифры от 72 до 80%.^{118–121} Чтобы оценить целесообразность БСО, нужно учесть следующие факты: 1) низкоккачественные гистологические типы опухолей, скорее всего не связанные с мутациями *BRCA* (эндометриоидный, светлоклеточный и муцинозный), являются овариальными по происхождению; 2) мутации *BRCA* повышают риск развития рака молочной железы, а оофорэктомия снижает этот риск; 3) последствия преждевременной менопаузы неблагоприятны. Исходя из теории трубного происхождения HGS, некоторые полагают, что для профилактики будет достаточно одной сальпингэктомии. Это позволит избежать преждевременной менопаузы, связанной с удалением яичников, и ее негативных последствий, однако при этом будет утрачен профилактический эффект против рака молочной железы.^{29,118,121,125–129} Действующие клинические руководства рекомендуют БСО.^{51,122–124} Основания для этого следующие: 1) не все HGS берут начало в фаллопиевой трубе; 2) сальпингэктомия не может предотвратить опухоли овариального происхождения (светлоклеточные, эндометриоидные и муцинозные); 3) сальпингэктомия не снижает риск рака молочной железы; 4) недостаток эстрогенов можно восполнить с помощью местной или системной заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Существуют опасения, что ЗГТ может повысить риск развития рака молочной железы, подобно оральным контрацептивам, которые, по данным проведенного метаанализа, увеличивают его на 20%; такой же эффект они оказывают в популяции носительниц мутаций *BRCA*.^{95,98} Однако ни одно исследование не продемонстрировало увеличения риска возникновения рака молочной железы среди носительниц мутаций *BRCA* при использовании ЗГТ после БСО.^{95,130–132} БСО рекомендуется женщинам с мутациями *BRCA* после рождения детей, в возрасте 35–40 лет, поскольку и рак молочной железы, и рак яичника часто развиваются ближе к 40 годам.^{26,27,29,31,133} По данным некоторых исследований, оофорэктомия имеет дополнительные преимущества, поскольку снижает риск рака молочной железы у женщин с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* на 40 и 60% соответственно.^{118,121,128,129} Однако при двусторонней мастэктомии снижение риска еще значительнее — до 90%.^{128,134–139} Альтернативой сальпинго-оофорэктомии для предотвращения рака яичника может быть первоначальная сальпингэктомия с последующей отсроченной оофорэктомией в возрасте 50 лет. Поскольку рак яичника, связанный с мутациями *BRCA2*, обычно развивается позже, хирургическое вмешательство, снижающее риск в этой популяции, целесообразно отложить до 45–50-летнего возраста.¹²⁴

Химиопрофилактика

Химиопрофилактика посредством применения оральных контрацептивов, метформина и аспирина находится в стадии изучения. Данные исследований фазы III еще

недоступны. В популяции в целом оральные контрацептивы снижают риск рака яичника, но увеличивают риск рака молочной железы. Среднее снижение риска составляет от 5 до 8% в год; при использовании контрацептивов в течение 10 лет риск снижается на 50%.¹⁴⁰ Препараты, содержащие только прогестин, не обладают защитным эффектом.⁹⁴ Анализ гистологически специфических клинических исходов по результатам нескольких исследований продемонстрировал защитный эффект против серозных, светлоклеточных и эндометриоидных опухолей, но не против муцинозных.¹⁴¹ У женщин с мутациями *BRCA* было отмечено 50% снижение риска развития рака яичника при использовании любых комбинированных контрацептивов; при использовании контрацептивов в течение 6 лет и более риск снижался на 60%.¹⁴² Недавний метаанализ показал, что при использовании контрацептивов хотя бы в течение одного года риск снижался на 33–80% для мутаций *BRCA1* и на 58–63% для мутаций *BRCA2*.¹⁴³ Данные, касающиеся защитного эффекта метформина, весьма ограничены.^{144–146} Было показано, что метформин снижает риск рака яичника на 43–50%. Результаты метаанализа, включавшего 12 исследований дизайна «случай-контроль», показали, что прием аспирина снижал риск рака яичника на 10%, а его ежедневное использование — на 20%.^{147,148} В трех из этих исследований аспирин назначался ежедневно в небольших дозах и снижение риска составило 34%. Снижение риска наблюдалось для серозных, эндометриоидных и муцинозных подтипов. Отдельные данные по носительницам мутаций *BRCA* отсутствуют.

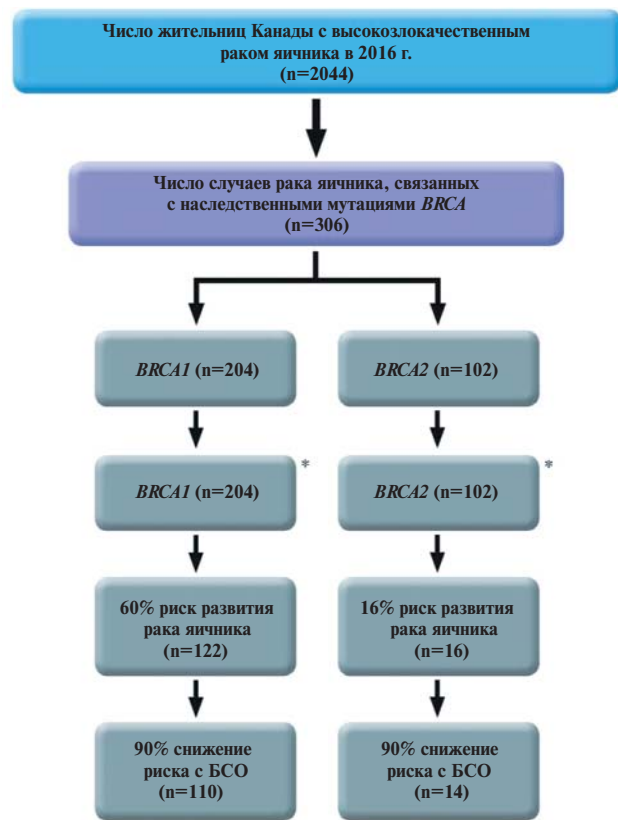
Затраты на хирургическую профилактику в сравнении с затратами на лечение рака яичника

Профилактика рака яичника с финансовой точки зрения является более оптимальным решением, по сравнению с хирургическим лечением или химиотерапией. Общие затраты можно разложить на две составляющие: 1) бюджетные расходы (т. е. реальная стоимость); 2) эффективность затрат (т. е. стоимость каждого дополнительного года жизни пациентки, что позволяет сравнить эти затраты с затратами на другие виды терапии, например почечный диализ).

Опубликовано два анализа эффективности затрат. В британском исследовании предполагалось, что все женщины с диагнозом «рак яичника» будут протестированы на наличие герминогенных мутаций *BRCA*, а затем 88 и 30% из тех, у кого эти мутации будут обнаружены, пройдут соответственно профилактическую сальпинго-оофорэктомию и мастэктомию. Были учтены все затраты: стоимость тестирования, профилактических и лечебных хирургических вмешательств, химиотерапии и паллиативного лечения. Показатель прироста соотношения затраты/эффективность (ICER) составил 4339 фунтов стерлингов на каждый дополнительный год жизни с поправкой на качество жизни, что существенно ниже пороговой суммы, которая считается приемлемой в Великобритании, — 20 тыс. фунтов стерлингов. Эти результаты, в основном,

были достигнуты за счет снижения числа случаев рака яичника и рака молочной железы и, как следствие, снижения смертности.² В другом отчете приведены данные по США. Стоимость профилактических мер (трех различных подходов к тестированию на наличие мутаций *BRCA*, основанных на разных критериях; последующего тестирования членов семьи и профилактической мастэктомии/сальпинго-оофорэктомии у носительниц мутации) сравнивалась со стоимостью хирургического лечения рака (без химиотерапии). Значения ICER варьировали от 32 тыс. до 149 тыс. долларов США на один дополнительный год жизни. Наиболее рентабельными оказались скрининг на наличие мутаций *BRCA* в популяции евреев ашкенази, а также скрининг среди женщин с раком яичника или молочной железы в личном или семейном анамнезе. Самое высокое значение ICER было отмечено при тестировании пациентов с инвазивным, немущинозным раком яичника.³ Общепринятого денежного эквивалента ICER нет, однако в Северной Америке обычно используют сумму 100 тыс. долларов. Приведенные оценки отражали потенциально «наихудший случай», когда, во-первых, подразумевался низкий уровень тестирования на наличие мутаций *BRCA* и небольшое число пациенток, согласившихся на профилактическую операцию, и, во-вторых, не включалась стоимость последующей химиотерапии и паллиативного лечения.

Затраты бюджета, т. е. реальная стоимость, — это более релевантный показатель для плательщика. Затраты будут идти вверх по мере увеличения численности населения, его старения и возрастания стоимости лечения.^{149–151} По оценкам, в США расходы на все виды злокачественных опухолей возрастут на 27% и достигнут 158 млрд долларов в 2020 г. Система факторинга привела к дополнительному увеличению стоимости лекарств на 39%. Такие затраты непосильны для любой системы здравоохранения.¹⁵² Кроме того, в эти цифры не включены косвенные потери для семьи и общества, связанные с утратой трудоспособности пациента, которые могут приближаться к прямым. Есть только несколько опубликованных отчетов о затратах на лечение рака яичника. Популяционные данные по США показывают, что эти затраты составляют от 82 тыс. до 99 тыс. долларов в первый год (хирургическая операция плюс химиотерапия), 8 тыс. долларов в последующий год и от 100 тыс. до 150 тыс. долларов в последний год жизни.¹⁴⁹ При проведении подобного анализа в Канаде затраты были на 50% меньше.¹⁵³ По данным из Австралии от 2008 г., полная стоимость лечения 85 женщин на протяжении 2,5 года составила 4 млн австралийских долларов.¹⁵⁴ В Канаде средняя стоимость лечения 40 женщин с 1989 по 1992 г. с начала второй или третьей линии терапии до конца жизни или последнего периода наблюдения составила 37 тыс. (от 5 тыс. до 163 тыс.) канадских долларов.¹⁵⁵ В США стоимость профилактики рака яичника и рака молочной железы определена более точно. Профилактическая мастэктомия с реконструктивной операцией, БСО и госпитализация обходятся в 28 тыс., дополнительные расходы, включая тестирование на *BRCA*, составляют 2 тыс.



Диаграмма, отражающая картину предотвратимого рака яичника у здоровых членов семей. * — две женщины первой степени родства с >50% шансом наследования мутации.

долларов; таким образом, суммарные расходы на одну пациентку достигают 30 тыс. долларов.³ По нашим собственным предварительным подсчетам, экономия от профилактики рака яичника в Канаде, если исходить из американских цен, должна составить около 11 млн долларов в год (неопубликованные данные).

Диаграмма на рисунке отражает число женщин, которых потенциально может коснуться данная проблема. На ней предусмотрено 100% тестирование на наличие мутаций *BRCA* женщин с диагнозом «рак яичника» и двух их родственниц первой линии (каждая из которых имеет вероятность наследования мутантного гена 50:50), затем 100% тестирование их родственниц первой линии, а затем 100% проведение профилактической сальпинго-оофорэктомии всем носительницам мутированного гена. Если данная оптимистическая цель будет достигнута, то это позволит предотвратить 124 новых случая рака яичника в год. Всего для предотвращения 138 случаев развития опухоли потребуется 306 профилактических операций (стоимость на одного человека — 30 тыс. долларов, общая стоимость — 9 млн долларов). Эти 306 операций позволят предотвратить развитие 90% случаев рака яичника. Лечение же каждого из этих 124 случаев рака (90% от 138) обойдется в 150 тыс. долларов, а суммарные затраты составят 20 млн долларов, т. е. ожидается потенциальная экономия в 11 млн долларов.

Терапевтические преимущества тестирования женщин с диагнозом «рак яичника» на наличие мутаций BRCA

В обзоре литературы невозможно подробно обсудить все аспекты использования ингибиторов PARP. Приводим наиболее важные факты. Для тех читателей, которым хотелось бы получить более подробную информацию о механизме их действия, концепции «синтетической летальности», механизмах резистентности, активности и побочных эффектах, мы приводим ссылки. Высококвалифицированный рак яичника часто ассоциируется с дефицитом репарации двойной спирали ДНК и множественными дефектными генами. Наиболее часто мутации встречаются в гене *BRCA*. Чтобы ген утратил свои функции, мутации должны произойти в обоих его копиях. При наследственном раке одна мутация является наследственной (герминальной), а вторая – приобретенной. Примерно 20% случаев высокозлокачественного рака яичника связаны с мутациями *BRCA*, 15% из которых являются герминальными и 5% – соматическими (т. е. приобретенными являются обе мутации).⁶⁷ У 30% женщин с высокозлокачественным раком яичника причиной нарушения репарации ДНК является так называемый феномен BRCAness, или дефицит гомологичной репарации (ДГР), что, в свою очередь, вероятно, сможет послужить дополнительной целью терапии.^{156–158} Разрывы одной цепочки ДНК у любого человека, по оценкам, происходят до 20 тыс. раз в сутки. PARP – это ядерный белок, который связывается с участками разрыва ДНК и действует как сигнал к началу репарации.¹⁵⁶ Ингибиторы PARP препятствуют этому процессу.^{159–162} Таким образом, одноцепочечные разрывы не могут быть восстановлены и в процессе репликации становятся двухцепочечными. В случае, когда такие двухцепочечные разрывы не восстанавливаются посредством точной гомологичной репарации, они погибают. Если гомологичная репарация нарушена, вступают в действие гораздо менее точные механизмы и вероятность апоптотической гибели клеток возрастает. При BRCA/BRCAness-ассоциированном раке яичника с высокой степенью злокачественности действует нормальный механизм репарации одноцепочечного разрыва, однако существует дефицит гомологичной репарации. Сам по себе дефицит гомологичной репарации не имеет существенного значения, так как является «заместителем» обычного процесса репарации одноцепочечного разрыва. Однако при ингибировании PARP гомологичная репарация становится жизненно важной. Это пример «синтетической летальности», когда нарушение одного пути репарации не является летальным, но происходит нарушение и второго пути (в данном случае – PARP) и опухолевая клетка гибнет.^{67,156–158,160} Нормальные клетки при этом не страдают, так как они имеют только одну мутантную копию гена.

Активность одного ингибитора PARP у пациенток с мутациями *BRCA* варьирует от 26 до 67% и может возрасти до 76% при наличии ответа CA 125.^{163–174} По результатам анализа цитируемых исследований, показатель ответа со-

ставил 36% и уменьшался при увеличении числа линий предшествующей терапии и снижении чувствительности пациенток к платине.¹⁷⁵ Типичные побочные эффекты этих пероральных препаратов, включая тошноту, диарею, анемию и тромбоцитопению, обычно незначительны и легко устраняются уменьшением дозы или отсрочкой приема. Миелодисплазия является редким, но обычно фатальным осложнением, и в исследовании NOVA («Поддерживающая терапия нирапарибом при рецидивирующем раке яичника, чувствительном к платине») была отмечена у 1,4 и 1,1% пациенток, получавших нирапариб или плацебо соответственно.⁶⁸ Олапариб и рупапариб были одобрены в США в качестве монотерапии при третьем и последующих рецидивах рака яичника при наличии мутаций *BRCA* (для получения доступа к этим препаратам необходим подтвержденный статус носителя мутации *BRCA*). В настоящее время продолжаются исследования, в которых делаются попытки получить подтверждающие данные о потенциально большей пользе этих препаратов для группы пациенток с феноменом BRCAness.^{176,177} В других странах эти препараты, в основном, одобрены в качестве поддерживающей терапии после успешного лечения препаратами платины пациенток с чувствительными к платине опухолями (чувствительность определяется как рецидив рака яичника не ранее чем через 6 мес после предшествующего курса терапии). Результаты трех рандомизированных исследований, в которых изучалась поддерживающая терапия ингибиторами PARP, уже опубликованы, а результаты еще одного исследования были представлены в марте 2017 г. на ежегодной конференции Общества онкогинекологов.^{68,178–182} В рандомизированном «Исследовании 19» фазы II сравнивался эффект поддерживающей терапии олапарибом после успешной химиотерапии второй линии чувствительного к платине HGS с плацебо. Это исследование не обладало достаточной мощностью для оценки общей выживаемости (overall survival – OS); кроме того, около 20% участниц перешли в группу олапариба, поэтому данные по OS нельзя считать достоверными. Знания *BRCA*-статуса для включения в исследование не требовалось. Медиана выживаемости без прогрессирования (progression-free survival – PFS) была выше при использовании олапариба – 8,4 мес по сравнению с 4,8 мес (отношение рисков – OR – 0,55) у всех пациенток, и 11,2 vs 4,3 мес (OR=0,18) у пациенток с мутациями *BRCA*. OS составила 29,8 vs 27,8 мес (OR=0,72) у всех пациенток и 34,9 vs 30,2 мес (OR=0,62) в подгруппе с мутациями *BRCA*.^{179–181} «Исследование 41» подтвердило эти результаты¹⁷⁸ в аналогичной популяции, однако сравнение проводилось между химиотерапией с олапарибом с последующей поддерживающей терапией олапарибом и только химиотерапией. Выживаемость без прогрессирования составила 12,2 vs 9,6 мес (OR=0,51) у всех пациенток, а в подгруппе с мутациями *BRCA* – не достигнута vs 9,7 мес (OR=0,21). Кривые OS частично совпадали. Эти данные привели к одобрению препарата для лечения пациенток с мутациями *BRCA*. SOLO2, исследование фазы

III с достаточной мощностью, повторяло дизайн «Исследования 19», однако в нем использовались другие лекарственная форма и дозировка: таблетированная форма 300 мг дважды в день вместо капсул 400 мг дважды в день. PFS увеличилась с 5,5 до 19,1 мес (OR=0,3; $p < 0,0001$).¹⁸² В исследовании NOVA сравнивался нирапариб с плацебо в популяции с рецидивами опухолей, чувствительных к платине. Наличие мутаций BRCA не было критерием для включения в исследование. Результаты были сходны с результатами «Исследования 19» для пациенток с наследственными мутациями BRCA (PFS = 21 vs 5,5 мес; OR=0,27). Преимущества были также очевидны для пациенток с ДГР (PFS = 13 vs 4 мес; OR=0,38) и без ДГР (PFS = 7 vs 4 мес; OR=0,56). Однако для оценки OS данных этих исследований пока недостаточно.⁶⁸ Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило этот препарат в марте 2017 г. Для его назначения наличие мутаций BRCA не является обязательным. Однако, поскольку цена этих препаратов все еще очень высока, вероятно, что их назначение будет ограничено только пациентками, у которых есть мутации, поскольку именно для них польза является наиболее очевидной, т. е. знание BRCA-статуса пациенток, по-видимому, будет необходимо. Ингибиторы PARP улучшают краткосрочные и среднесрочные клинические исходы, но не приводят к излечению. Развитие устойчивости к этим препаратам практически неизбежно.^{162,183,184}

Знание BRCA-статуса пациенток также может повлиять на решение о назначении стандартной химиотерапии. Ретроспективный анализ с использованием иммуногистохимии в качестве суррогата мутаций BRCA1 продемонстрировал, что мутации являются предиктором увеличения

OS при интраперитонеальной химиотерапии.¹⁸⁵ Поскольку интраперитонеальная химиотерапия используется в качестве терапии первой линии, необходимо как можно раньше определить BRCA-статус пациенток, и прежде всего – в опухоли, для выявления наличия герминогенных и соматических мутаций.

Выводы

Показатели направления на генетическое консультирование и последующее тестирование на наличие мутаций генов BRCA все еще остаются низкими. Это ведет, во-первых, к упущенным возможностям для женщин с диагнозом «рак яичника» получать ингибиторы PARP либо в качестве поддерживающей терапии на ранних стадиях болезни после успешного курса химиотерапии, либо в качестве самостоятельной терапии на более поздних стадиях; а во-вторых, к упущенным возможностям профилактики в семьях больных женщин. Основными барьерами на этом пути являются недостаток информированности врачей и пациенток и трудности самой процедуры. В лечебных учреждениях при наличии правильно ориентированного (мотивированного) персонала эти проблемы решаются упрощением процедуры. Для обеспечения тестирования более широких групп населения (т. е. географически разбросанных или не посещающих медицинские центры, которые предоставляют такие услуги), переход на автоматическое тестирование на мутации BRCA каждого образца опухоли (так, как это сейчас происходит с тестированием на эстрогеновые рецепторы или синдром Линча) был бы возможным решением проблемы, гарантирующим, что все без исключения женщины смогут своевременно пройти тестирование.

Литература

- Walsh T, Casadei S, Lee MK, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:18032-18037.
- Eccleston A, Bentley A, Dyer M, et al. A discrete event simulation to evaluate the cost effectiveness of germline BRCA1 and BRCA2 testing in UK women with ovarian cancer. bioRxiv preprint doi: [doi: https://doi.org/10.1101/062418](https://doi.org/10.1101/062418). Accessed August 3, 2017.
- Kwon JS, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Preventing future cancers by testing women with ovarian cancer for BRCA mutations. *J Clin Oncol*. 2010;28:675-682.
- Metcalfe KA, Fan I, McLaughlin J, et al. Uptake of clinical genetic testing for ovarian cancer in Ontario: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2009;112:68-72.
- McGee J, Panabaker K, Leonard S, Ainsworth P, Elit L, Shariff S. Genetics consultation rates following a diagnosis of high grade serous ovarian carcinoma in the Canadian Province of Ontario. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:437-443.
- Bellcross CA, Peipins LA, McCarty FA, et al. Characteristics associated with genetic counseling referral and BRCA1/2 testing among women in a large integrated health system. *Genet Med*. 2015;17:43-50.
- Nelson HD, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014;160:255-266.
- Hoskins P, Schrader I, Berkopec L. PanCanadian survey of providers of BRCA testing in women with ovarian cancer: beliefs, practices and process issues [abstract]. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(suppl 3). Abstract IGCS-0391.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
- Wright JD, Chen L, Tergas AI, et al. Trends in relative survival for ovarian cancer from 1975 to 2011. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1345-1352.
- Akhtar-Danesh N, Elit L, Lytwyn A. Temporal trends in the relative survival among patients diagnosed with ovarian cancer in Canada 1992-2005: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2011;123:192-195.
- van Altena AM, Karim-Kos HE, de Vries E, Kruitwagen RF, Massuger LF, Kiemeny LA. Trends in therapy and survival of advanced stage epithelial ovarian cancer patients in the Netherlands. *Gynecol Oncol*. 2012;125:649-654.
- Baldwin LA, Huang B, Miller RW, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120:612-618.
- Akeson M, Jakobsen AM, Zetterqvist BM, Holmberg E, Brannstrom M, Horvath G. A population-based 5-year cohort study including all cases of epithelial ovarian cancer in western Sweden: 10-year survival and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:116-123.

15. Huang L, Cronin KA, Johnson KA, Mariotto AB, Feuer EJ. Improved survival time: what can survival cure models tell us about population-based survival improvements in late-stage colorectal, ovarian, and testicular cancer? *Cancer*. 2008;112:2289-2300.
16. Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011;377:127-138.
17. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;121:353-357.
18. Pal T, Permeth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104:2807-2816.
19. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1694-1706.
20. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2001;68:700-710.
21. Patel KJ, Yu VP, Lee H, et al. Involvement of Brca2 in DNA repair. *Mol Cell*. 1998;1:347-357.
22. Tutt A, Bertwistle D, Valentine J, et al. Mutation in Brca2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences. *EMBO J*. 2001;3:4704-4716.
23. Moynahan ME, Chiu JW, Koller BH, Jasin M. Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell*. 1999;4:511-518.
24. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell*. 2001;7:263-272.
25. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:3406-3411.
26. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302:643-646.
27. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-1130.
28. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011;121:163-168.
29. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*. 1997;60:1059-1067.
30. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-1372.
31. Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1358-1365.
32. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2339-2347.
33. Gilks CB, Kommoss F. Ovarian carcinoma histotypes: their emergence as important prognostic and predictive markers. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30:178-179.
34. Ramalingam P. Morphologic, immunophenotypic, and molecular features of epithelial ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30:166-176.
35. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:2654-2663.
36. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res*. 2004;10:2473-2481.
37. Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB, et al. Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status [serial online]. *Sci Rep*. 2014;4:4026.
38. Kobel M, Kalloger SE, Lee S, et al. Biomarker-based ovarian carcinoma typing: a histologic investigation in the Ovarian Tumor Tissue Analysis Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1677-1686.
39. Madore J, Ren F, Filali-Mouhim A, et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol*. 2010;220:392-400.
40. Han G, Gilks CB, Leung S, et al. Mixed ovarian epithelial carcinomas with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma: an interobserver correlative and immunohistochemical study of 32 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:955-964.
41. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:1239-1251.
42. Kobel M, Bak J, Bertelsen BI, et al. Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology*. 2014;64:1004-1013.
43. Kobel M, Kalloger SE, Baker PM, et al. Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible: a trans-Canadian study. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:984-993.
44. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. The secondary Mullerian system, field effect, BRCA, and tubal fimbria: our evolving understanding of the origin of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma and why assignment of primary site matters. *Pathology*. 2015;47:423-431.
45. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283:2260-2265.
46. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:20-25.
47. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, et al. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:5530-5536.
48. Cass I, Baldwin RL, Varkey T, Moslehi R, Narod SA, Karlan BY. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003;97:2187-2195.
49. Norquist BM, Pennington KP, Agnew KJ, et al. Characteristics of women with ovarian carcinoma who have BRCA1 and BRCA2 mutations not identified by clinical testing. *Gynecol Oncol*. 2013;128:483-487.
50. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, et al. SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136:3-7.
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian version 2. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2016. nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

52. Meyer LA, Anderson ME, Lacour RA, et al. Evaluating women with ovarian cancer for BRCA1 and BRCA2 mutations: missed opportunities. *Obstet Gynecol.* 2010;115:945-952.
53. Demsky R, McCuaig J, Maganti M, Murphy KJ, Rosen B, Armel SR. Keeping it simple: genetics referrals for all invasive serous ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2013;130:329-333.
54. Ricci MT, Sciallero S, Mammoliti S, et al. Referral of ovarian cancer patients for genetic counselling by oncologists: need for improvement. *Public Health Genomics.* 2015;18:225-232.
55. Petzel SV, Vogel RI, McNiel J, Leininger A, Argenta PA, Geller MA. Improving referral for genetic risk assessment in ovarian cancer using an electronic medical record system. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1003-1009.
56. Bell K, Scott M, Pond G, et al. Genetic counselling referral rates and uptake of BRCA1 and BRCA2 testing among women diagnosed with serous ovarian cancer in a tertiary care cancer centre [serial online]. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2013;4:156.
57. George A, Riddell D, Seal S, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centered, routine genetic testing in ovarian cancer patients [serial online]. *Sci Rep.* 2016;6:29506.
58. Fox E, McCuaig J, Demsky R, et al. The sooner the better: genetic testing following ovarian cancer diagnosis. *Gynecol Oncol.* 2015;137:423-429.
59. Powell CB, Littell R, Hoodfar E, Sinclair F, Pressman A. Does the diagnosis of breast or ovarian cancer trigger referral to genetic counseling? *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23:431-436.
60. Eccles DM, Balmana J, Clune J, et al. Selecting patients with ovarian cancer for germline BRCA mutation testing: findings from guidelines and a systematic literature review. *Adv Ther.* 2016; 33:129-150.
61. Lacour RA, Daniels MS, Westin SN, et al. What women with ovarian cancer think and know about genetic testing. *Gynecol Oncol.* 2008;111:132-136.
62. Meiser B, Gleeson M, Kasparian N, et al. There is no decision to make: experiences and attitudes toward treatment-focused genetic testing among women diagnosed with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:153-157.
63. Percival N, George A, Gyertson J, et al. The integration of BRCA testing into oncology clinics. *Br J Nurs.* 2016;25:690-694.
64. Wren RD, Munsenkamp AR, Simons M, et al. Novel BRCA1 and BRCA2 tumor test as basis for treatment decisions and referral for genetic counselling of patients with ovarian carcinomas. *Hum Mutat.* 2017;38:226-235.
65. Koczkowska M, Zuk M, Gorczynski A, et al. Detection of somatic BRCA1/2 mutations in ovarian cancer – next-generation sequencing analysis of 100 cases. *Can Med.* 2016;5:1640-1646.
66. Mafficini A, Simbolo M, Parisi A, et al. BRCA somatic and germline mutation detection in paraffin embedded ovarian cancers by next-generation sequencing. *Oncotarget.* 2016;7:1076-1083.
67. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3570-3576.
68. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:2154-2164.
69. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serious ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1449-1455.
70. Crawford B, Adams SB, Sittler T, et al. Multi-gene panel testing for hereditary cancer predisposition in unsolved high-risk breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 163:383-390.
71. Li J, Meeke H, Feng BJ, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet.* 2016;53:34-42.
72. Luthra R, Chen H, Roy-Chowdhuri S, Singh RR. Next-generation sequencing in clinical molecular diagnostics of cancer: advantages and challenges. *Cancers (Basel).* 2015;7:2023-2036.
73. Ellison G, Huang S, Carr H, et al. A reliable method for the detection of BRCA1 and BRCA2 mutations in fixed tumour tissue utilizing multiplex PCR-based targeted next generation sequencing [serial online]. *BMC Clin Pathol.* 2015;15:1-14.
74. Endris V, Stenzinger A, Pfarr N, et al. NGS-based BRCA1/2 mutation testing of high-grade serous ovarian cancer tissue: results and conclusions of the First International Round Robin Trial. *Virchows Arch.* 2016;468:697-705.
75. Casey G. The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. *Curr Opin Oncol.* 1997;9:88-93.
76. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:945-952.
77. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353: 1207-1210.
78. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:414-420.
79. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:2295-2303.
80. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:945-956.
81. Hoskins PJ, Gotlieb W. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial [letter]. *Lancet.* 2016;387:2603-2603.
82. Narod SA, Sopik V, Giannakeas V. Should we screen for ovarian cancer? A commentary on the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2016;141:191-194.
83. Sasieni PD, Duffy SW, Cuzick J. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial [letter]. *Lancet.* 2016;387:2602.
84. Thornto JG, Bewley S. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial [letter]. *Lancet.* 2016;387:2601-2602.
85. Hoskins PJ, Le N, Gilks B, et al. Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation. *J Clin Oncol.* 2012;30:1656-1662.
86. Kumar A, Le N, Tinker AV, Santos JL, Parsons C, Hoskins PJ. Early-stage endometrioid ovarian carcinoma: population-based outcomes in British Columbia. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24:1401-1405.
87. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention [serial online]. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210:471.e1-e11.
88. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1214-1221.
89. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of stage shift in women diagnosed with ovarian cancer during phase II of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study. *J Clin Oncol.* 2017;35:1411-1420.
90. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol.* 2010;171:45-53.
91. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105:1436-1442.

92. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013;128:260-264.
93. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10:67-81.
94. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122:139-147.
95. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-314.
96. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002;155:217-224.
97. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-394.
98. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008;11:301-321.
99. Riska A, Lemin A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:1419-1426.
100. Demopoulos RI, Aronov R, Mesia A. Clues to the pathogenesis of fallopian tube carcinoma: a morphological and immunohistochemical case control study. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:128-132.
101. Madsen C, Baandrup L, Dehrendorff C, Kjaer SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:86-94.
102. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril.* 2014;102:192-198.e3.
103. Sieh W, Salvador S, McGuire V, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol.* 2013;42:579-589.
104. Powell CB. Risk reducing salpingo-oophorectomy for BRCA mutation carriers: twenty years later. *Gynecol Oncol.* 2014;132:261-263.
105. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF Jr. Intraabdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet.* 1982;2:795-797.
106. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995;17:33-35.
107. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer.* 1993;71:2751-2755.
108. Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer.* 2004;3:265-281.
109. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:161-169.
110. Salvador S, Rempel A, Soslow RA, Gilks B, Huntsman D, Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;110:408-417.
111. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. «Primary peritoneal» high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;120:470-473.
112. Seidman JD. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer). *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34:112-120.
113. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008;26:4160-4165.
114. Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep.* 2009;22:233-240.
115. Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2014;132:322-327.
116. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1459-1467.
117. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247:4-21.
118. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:80-87.
119. Friebel TM, Domchek SM, Neuhausen SL, et al. Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Breast Cancer.* 2007;7:875-882.
120. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [serial online]. *BMC Womens Health.* 2014;14:150.
121. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609-1615.
122. Walker JL, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015;121:2108-2120.
123. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol.* 2008;111:231-241.
124. Society of Gynecologic Oncologists. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. Chicago, IL: Society of Gynecologic Oncologists; 2013. sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/. Accessed August 3, 2017.
125. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006;13:265-279.
126. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:812-822.
127. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1027-1037.
128. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967-975.
129. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:1-9.

130. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:3831-3836.
131. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SL, et al. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingectomy (RRSO) in BRCA1-(B1)-and BRCA-2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer [abstract]? *J Clin Oncol*. 2011;29(15 suppl). Abstract 1501.
132. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:7804-7810.
133. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Committee statement on prophylactic salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol*. 2005;98:179-181.
134. Geiger AM, Yu O, Herrinton LJ, et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. *Arch Intern Med*. 2005;165:516-520.
135. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3335-3344.
136. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1633-1637.
137. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22:1055-1062.
138. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, et al. Risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:611-618.
139. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:159-164.
140. Faber MT, Jensen A, Frederiksen K, et al. Oral contraceptive use and impact of cumulative intake of estrogen and progestin on risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2013;24:2197-2206.
141. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34:2888-2898.
142. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:424-428.
143. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106:dju091.
144. Stine JE, Bae-Jump V. Metformin and gynecologic cancers. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69:477-489.
145. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:280-286.
146. Home PD, Kahn SE, Jones NP, et al. Experience of malignancies with oral glucose-lowering drugs in the randomized controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia*. 2010;53:1838-1845.
147. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:djt431.
148. Tsoref D, Panzarella T, Oza A. Aspirin in prevention of ovarian cancer: are we at the tipping point [serial online]? *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:djt453.
149. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:117-128.
150. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med*. 2011;364:2060-2065.
151. Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2006-2014.
152. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: justum pretium – the just price. *J Clin Oncol*. 2013;31:3600-3604.
153. de Oliveira C, Pataky R, Bremner KE, et al. Phase-specific and lifetime costs of cancer care in Ontario, Canada [serial online]. *BMC Cancer*. 2016;16:809.
154. Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, et al. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:757-765.
155. Doyle C, Stockler M, Pintilie M, et al. Resource implications of palliative chemotherapy for ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15:1000-1007.
156. Michels J, Vitale I, Saporbaev M, Castedo M, Kroemer G. Predictive biomarkers for cancer therapy with PARP inhibitors. *Oncogene*. 2014;33:3894-3907.
157. Ratner ES, Sartorelli AC, Lin ZP. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: on the horizon of tailored and personalized therapies for epithelial ovarian cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:564-571.
158. Rigakos G, Razis E. BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. *Oncologist*. 2012;17:956-962.
159. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discov*. 2015; 5:1137-1154.
160. De Lorenzo SB, Patel AG, Hurley RM, Kaufmann SH. The elephant and the blind men: making sense of PARP inhibitors in homologous recombination deficient tumor cells [serial online]. *Front Oncol*. 2013;3:228.
161. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011;22:268-279.
162. Meehan RS, Chen AP. New treatment option for ovarian cancer: PARP inhibitors [serial online]. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;3:3.
163. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol*. 2011;12:852-861.
164. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:372-379.
165. Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation – an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2015;137:386-391.
166. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res*. 2013;19:5003-5015.

167. McNeish IA, Oza AM, Coleman RL, et al. Results of ARIEL2: a phase 2 trial to prospectively identify ovarian cancer patients likely to respond to rucaparib using tumor genetic analysis [abstract]. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl). Abstract 5508.
168. Shapira-Frommer R, Oza AM, Domchek SM, et al. A phase 2 open-label multi-centre study of single agent rucaparib in the treatment of patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA mutation [abstract]. *Ann Oncol*. 2015;33(suppl). Abstract 2746.
169. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:882-892.
170. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33:244-250.
171. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376:245-251.
172. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123-134.
173. Brown JS, Kaye SB, Yap TA. PARP inhibitors: the race is on. *Br J Cancer*. 2016;114:713-715.
174. Crafton SM, Bixel K, Hays JL. PARP inhibition and gynecologic malignancies: a review of current literature and on-going trials. *Gynecol Oncol*. 2016;142:588-596.
175. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. *Ann Oncol*. 2016;27:1013-1019.
176. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs*. 2015;75:231-240.
177. Liu JF, Konstantinopoulos PA, Matulonis UA. PARP inhibitors in ovarian cancer: current status and future promise. *Gynecol Oncol*. 2013;133:362-369.
178. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:87-97.
179. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1382-1392.
180. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:852-861.
181. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl). Abstract 5505.
182. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, et al. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the phase III SOLO2 study. Paper presented at: Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer 2017; March 12-15, 2017; National Harbor, MD. Late Breaking Abstract 2.
183. Mortoni A. Mechanisms of resistance to PARP inhibitors [serial online]. *Front Pharmacol*. 2013;4:8.
184. Bouwman P, Jonkers J. Molecular pathways: how can BRCA-mutated tumors become resistant to PARP inhibitors? *Clin Cancer Res*. 2014;20:540-547.
185. Lesnock JL, Darcy KM, Tian C, et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer*. 2013;108:1231-1237.

Риск восстановления овариальной функции при переходе с адъювантной терапии тамоксифеном на лечение ингибиторами ароматазы у женщин с аменореей, вызванной химиотерапией

Результаты исследования демонстрируют необходимость учитывать риск восстановления овариальной функции при переходе с терапии тамоксифеном на ингибиторы ароматазы у пациенток с диагнозом «рак молочной железы», поставленным до 50-летнего возраста, даже если при лечении тамоксифеном аменорея у этих пациенток наблюдалась более года и к моменту перехода на ингибиторы ароматазы уровни эстрадиола соответствовали постменопаузе.

В одном из недавно проведенных исследований была проанализирована частота восстановления овариальной функции (ВОФ) при лечении ингибиторами ароматазы (ИА) у женщин с раком молочной железы (РМЖ) на ранней стадии (*J Natl Cancer Inst.* 2017;109:djx074).

Применение ИА является научно обоснованной адъювантной эндокринной терапией для женщин в постменопаузе с ранней стадией РМЖ, в том числе и в тех случаях, когда угасание овариальной функции является результатом химиотерапии. Однако терапия ИА не эффективна у женщин с сохраненной функцией яичников. Для получения дополнительной информации о частоте восстановления овариальной функции при переключении с тамоксифена на ИА у пациенток с ранней стадией РМЖ д-р Вивьенн К.Г. Тьян-Хейнен, возглавляющая он-

кологическое отделение в Медицинском центре Маастрихтского университета (Маастрихт, Нидерланды), проанализировала некоторые результаты исследования DATA.

DATA представляет собой III фазу рандомизированного исследования, в котором оценивается эффективность трех- и шестилетнего периодов проведения адъювантной терапии анастрозолом у женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным РМЖ, которые в предшествующие два-три года лечились тамоксифеном. В исследование были включены пациентки с аменореей, наступившей в результате химиотерапии. Д-р Тьян-Хейнен заострила свое внимание на группе пациенток, возраст которых на момент рандомизации составлял от 45 до 57 лет, со вторичной аменореей в результате химиотерапии в анамнезе перед переходом на анастрозол и с показателями уровня эстрадиола, соответствующими постменопаузе. Примерно 83% пациенток получали химиотерапию антирадикаликами без таксанов, в среднем пять циклов. Женщины, до рандомизации получавшие терапию агонистом лютеинизирующего гормона – рилизинг-гормоном, были исключены из анализа. Уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) измерялись с 6-месячными интервалами после начала лечения анастрозолом. Первичной конечной точкой было ВОФ в период до 30 мес, которое определялось по уровням эстрадиола/ФСГ, соответствующим предменопаузальным, независимо от возобновления менструального кровотечения.

Из 329 проанализированных пациенток всего у 39 (11,9%) произош-

Ключевые моменты

- В этом исследовании риск восстановления менструаций и/или уровней эстрадиола/ФСГ, соответствующих предменопаузальным, в течение 30 мес после перехода с адъювантной терапии тамоксифеном на терапию ИА у женщин с уровнями эстрадиола, соответствующими постменопаузе, составил 15,2% (38 из 250 пациенток) для тех, у кого наблюдалась вторичная аменорея, вызванная химиотерапией, и кто был моложе 50 лет на момент постановки диагноза РМЖ.
- Для женщин, которым диагноз РМЖ был поставлен в возрасте 50–54 лет и у которых на тот момент еще продолжались менструации, риск составил 1,2% (одна из 79 пациенток).

ло ВОФ в течение 30 мес от начала терапии анастрозолом; 15,2% из них на момент постановки диагноза РМЖ были моложе 50 лет, 1,2% пациенток – в возрасте 50–54 лет. Примерно половина пациенток, у которых биохимические показатели соответствовали ВОФ, сообщили о возобновлении менструальных кровотечений.

Клиническое значение

«Хотя большинство практикующих онкологов знают о возможности ВОФ у пациенток с аменореей, вызванной применением химиотерапии, после перехода с тамоксифена на ИА, они могут не всегда знать, насколько часто это происходит, и данная статья является своевременным напоминанием об этом», – говорит профессор Джайни Флеминг,

руководитель исследований в области онкологии в Чикагском университете.

«Если речь идет о женщинах, не достигших на момент постановки диагноза 50-летнего возраста, риск возврата предменопаузального статуса необходимо обсуждать с пациентками (поскольку это связано с продолжением приема контрацептивов, а также с их диагнозом). У молодых женщин, которые имеют самый высокий риск ВОФ, разумным решением может быть подавление

функции яичников в том случае, если предполагается переход на ИА, — объясняет профессор Флеминг. — Регулярное измерение уровня ФСГ и эстрадиола, предложенное авторами, является потенциально полезным подходом. Однако насколько долго будет сохраняться истинное восстановление функции яичников, не сопровождаемое менструальным кровотечением, у большинства женщин, получающих терапию ИА (и, соответственно, какова длительность мониторинга), не-

известно. Кроме того, как отмечается в статье, отдельные незначительные повышения уровня эстрадиола следует интерпретировать с осторожностью, поскольку их влияние на выживаемость пациенток с РМЖ неизвестно, к тому же необходимо учитывать разное качество выполнения измерений уровня эстрадиола в зависимости от места его выполнения. Помимо этого, могут наблюдаться перекрестные реакции между метаболитами стероидного ИА экземебаном и эстрадиолом».

Организатор
НИИ канцерогенеза ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

При поддержке
РОССИЙСКИЙ
ФОНД
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
РФФИ

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

17-19 декабря
2018

КОНФЕРЕНЦИЯ ВКЛЮЧАЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Канцерогенные факторы окружающей среды, эпидемиология и первичная профилактика опухолей;
- Геномика и эпигеномика злокачественных новообразований;
- Молекулярные механизмы злокачественной трансформации клеток;
- Биология и метастазирование опухолей;
- Современные подходы к разработке отечественных противоопухолевых препаратов;
- Молекулярная диагностика и терапия опухолей;
- Вирусология и иммунология опухолей.

После конференции 20 декабря 2018 года будет проходить международный симпозиум «Новые механизмы, контролирующие миграцию клеток, их роль в опухолевой прогрессии» (рабочий язык – английский)

ФОРМА УЧАСТИЯ В КОНФЕРЕНЦИИ:

- устный доклад
- тезисы для публикации
- постерный доклад
- участие без докладов

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

РЕГИСТРАЦИЯ:
Регистрация участников открыта на официальном сайте конференции www.mol-oncol.com

ТЕЗИСЫ:
Тезисы принимаются на официальном сайте конференции www.mol-oncol.com
Тезисы докладов будут опубликованы в журнале «Успехи молекулярной онкологии».

www.mol-oncol.com

Симптомы периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, среди женщин, победивших рак

«Эта статья призывает врачей чаще обследовать пациентов на предмет выявления признаков и симптомов нейропатии во время и после лечения», – д-р Керри М. Уинтерс-Стоун, профессор Школы сестринского дела в Университете здоровья и науки в Портленде, Орегон, член Американского колледжа спортивной медицины.

Проблемы, связанные с симптомами периферической нейропатии, вызванной химиотерапией (ПНВХ), у женщин, перенесших онкологическое заболевание, волнуют как онкологов, врачей общей практики, так и самих пациенток и членов их семей. В статье профессора Керри М. Уинтерс-Стоун и соавторов приводятся результаты исследования, в котором приняли участие 512 женщин с ранее поставленным диагнозом онкологического заболевания. Как оказалось, 47% из них испытывали симптомы ПНВХ до шести лет после окончания лечения (*J Clin Oncol.* 2017;35:2604–2612). Было показано, что у женщин с ПНВХ отмечалось снижение многих функций, они чаще жаловались на мышечную слабость, быструю утомляемость, утрату трудоспособности, онемение конечностей, неуверенность при ходьбе и частые падения, по сравнению с теми, у кого симптомы ПНВХ отсутствовали. «Полученные результаты очень важны, они свидетельствуют, что многие женщины после лечения химиотерапией еще на протяжении длительного времени испытывают симптомы и функциональные нарушения, связанные с ПНВХ», – объясняет доктор медицины Джули Сильвер, возглавляющая

отделение реабилитации онкологических пациентов в Гарвардской медицинской школе в Бостоне, Массачусетс.

У женщин с проявлениями ПНВХ, носящими постоянный характер, результаты нескольких объективных тестов по оценке их физического состояния выглядели хуже и находились в линейной зависимости от тяжести симптомов. Так, в частности, у пациенток с ПНВХ в 1,8 раза чаще наблюдались падения, по сравнению с теми, у кого такие симптомы отсутствовали.

«Я была несколько удивлена такой долей женщин с симптомами нейропатии после окончания лечения, хотя, с другой стороны, мы наблюдаем подобную картину в наших клинических исследованиях уже на протяжении нескольких лет, – говорит Керри Уинтерс-Стоун. – Именно поэтому мы заинтересовались данной проблемой. Женщины приходили на наши занятия лечебной физкультурой в состоянии дезадаптированности и с длительно сохраняющимися последствиями лечения, которые годами оставались без внимания».

Применение в клинической практике

Авторы представленной статьи советуют врачам обследовать пациентов на предмет выявления признаков и симптомов ПНВХ на ранних этапах лечения. Д-р Сильвер согласна с таким мнением; кроме того, она считает, что симптомы ПНВХ могут со временем усугубляться, в особенности если пациентки продолжают получать химиотерапию. Джули Сильвер также отмечает, что пациенткам и людям, которые за ними ухаживают, необходимо знать, что симптомы ПНВХ могут сохраняться и после окончания лечения. «Важно проводить скрининг до начала и на ранних

Ключевые моменты

- Почти у половины женщин симптомы ПНВХ отмечаются в течение 6 лет после лечения.
- У женщин с постоянными симптомами ПНВХ наблюдаются ухудшение двигательных функций, снижение активности, утрата трудоспособности и почти двукратное учащение падений по сравнению с теми, у кого нейропатия не диагностируется.
- Женщины с проявлениями нейропатии, испытывающие болезненные ощущения и слабость, теряют способность правильно выполнять даже базовые физические упражнения.

стадиях лечения», – добавляет она.

Авторы статьи также рекомендуют предупреждать пациентов о риске развития ПНВХ. «Я считаю, что пациенты имеют право это знать, но нужно преподносить информацию таким образом, чтобы одновременно им было предложено и решение», – отмечает д-р Уинтерс-Стоун. Она предполагает, что «с точки зрения сохранения и улучшения уровня качества жизни, до и после лечения целесообразно задавать пациенту вопросы, касающиеся наличия и симптоматических проявлений нейропатии, и при необходимости принимать ранние меры – такой подход может быть более плодотворным».

Видя перед собой пациентку с ПНВХ, д-р Сильвер в первую очередь обращает внимание на ее обувь, чтобы понять, насколько ей подходят данные модель и размер и нужна ли какая-либо коррекция. Затем она спрашивает о бытовых условиях и о возможности внесения дополнительных удобств или, наоборот, устранения недостатков. Например, она рекомендует использовать коврики для предотвращения и снятия усталости

(antifatigue mats) при длительном стоянии и предупреждает о соблюдении мер предосторожности, если есть угроза споткнуться. Проведение гигиенических процедур также может быть сопряжено с определенным риском, поэтому Джули Сильвер предлагает для безопасности устанавливать в ванне или в душевой кабине сиденье, а в туалете — поручни.

Важно как можно раньше рекомендовать пациенткам с ПНВХ пройти курс физической реабилитации и назначать им соответствующий лечебный комплекс упражнений, поскольку, по мнению д-ра Сильвер, «...своевременное раннее начало курса лечебной физкультуры, нацеленного на поддержание равновесия и правильной походки, может

предотвратить некоторые проблемы в будущем, включая обмороки и переломы костей». К тому же правильно назначенные упражнения могут значительно способствовать облегчению симптомов ПНВХ, особенно если они выполняются под наблюдением хорошо обученного специалиста, имеющего опыт работы с пациентами онкологического профиля.

Прежде всего, д-р Сильвер советует врачам-онкологам уже перед началом лечения обсудить с пациентками вопросы, касающиеся ПНВХ: описание симптомов нейропатии; разработка плана обследования пациентов для выявления таких симптомов на протяжении всего лечения химиотерапией. Она предлагает задавать пациенткам вопрос о том, спотыкаются

ли они и как часто это происходит, поскольку часто подобное нарушение походки является ранним симптомом ПНВХ, а повторные спотыкания могут быть уже предвестником падений. Д-р Уинтерс-Стоун с ней согласна и делает следующее заключение: «Эта статья призывает врачей-клиницистов чаще обследовать пациентов на предмет выявления признаков и симптомов нейропатии во время лечения, активно убеждать и направлять их к специалистам по лечебной физкультуре не только при наличии выраженных явных функциональных нарушениях, связанных с ПНВХ, но и еще до их первых проявлений, т. е. с профилактической целью».