



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 2 | № 1 | январь–март 2019

Издается Противораковым обществом России

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

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

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD
American Cancer Society

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

EDITORIAL ADVISOR CHINESE EDITION

Zhiyuan Zheng, PhD
American Cancer Society

**Senior Director,
Journals and Books
Publishing**

Esmeralda Galan Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Shawn Morton
Wiley

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University School of
Medicine

William K. Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

Senior production Editor

Rich Nagurka
Wiley

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

William Phelps, PhD
American Cancer Society

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

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

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Главный редактор

Д.Г. Заридзе

**Заместитель
главного редактора**

А.Ф. Мукерия

Редакционная коллегия:

Е.В. Артамонова

И.К. Воротников

К.И. Жордания

З.Г. Кадагидзе

Н.Е. Кушлинский

Е.А. Османов

О.П. Трофимова

Редакционный совет:

А.В. Беляев

М.Б. Долгушин

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

М.А. Красильников

В.Б. Матвеев

А.А. Мещеряков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Редактор

И.И. Жданюк

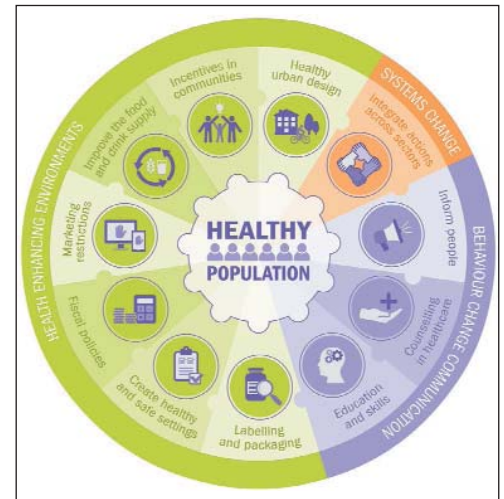
Предпечатная подготовка

ООО «ИМА-ПРЕСС»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 2 № 1 январь–март 2019

- 3 От редактора
- 4 **Общенациональная программа скрининга и ранней диагностики рака: повышение роли скрининга в противораковой борьбе**
Ричард К. Вендер, MD; Отис У. Браули, MD;
Стейси А. Федева, PhD, MPH; Тед Ганслер, MD, MBR, MPH;
Роберт А. Смит, PhD
- 35 **План действий по первичной профилактике рака: борьба с модифицируемыми факторами риска**
Сьюзен М. Гапстур, PhD, MPH; Джеффри М. Дроуп, PhD;
Эрик Дж. Джейкобс, PhD; Лорен Р. Терас, PhD;
Марджори Л. МакКуллоф, ScD, RD; Клиффорд Э. Дуглас, JD;
Алла В. Пател, PhD; Ричард К. Вендер, MD;
Отис У. Браули, MD, MACP
- 59 **Равные возможности для улучшения жизни больных, перенесших рак, и лиц, осуществляющих уход за ними: проект плана по совершенствованию медицинского обслуживания, исследований, образования и политики**
Кэтрин М. Альфано, PhD; Коринн Р. Лич, PhD, MPH;
Тенбрек Дж. Смит, MA; Ким Д. Миллер, MPH;
Кассандра И. Алькарас, PhD, MPH; Рейчел С. Кеннеди, BS;
Ричард К. Вендер, MD; Отис У. Браули, MD, MACP
- 73 **Оптимальное лечение боли у пациентов с онкологическими диагнозами на современном этапе**
Бетанн М. Скарборо, MD; Кардинале Б. Смит, MD, PHD
- 90 **Правильное периоперационное ведение пациенток после мастэктомии может способствовать уменьшению болевых ощущений**
Майк Филлон
- 92 **Необходимость совершенствования клинических рекомендаций по наблюдению за больными, перенесшими рак**
Майк Филлон
- 94 **Хирургическое лечение – по-прежнему оптимальный метод лечения пациентов с саркомой мягких тканей**
Майк Филлон



План действий по первичной профилактике рака: борьба с модифицируемыми факторами риска

От редактора

Текущий номер русского издания журнала *Cancer Journal for Clinicians* посвящен обсуждению важнейших вопросов современной онкологии, решение которых, как считают авторы статей, приведет к снижению смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Естественно, опубликованные статьи основываются на американском опыте, однако экстраполяция этого опыта на другие регионы и страны, в частности, нашу страну вполне уместна.

Большое внимание уделяется профилактике, как первичной, так и вторичной, т. е. скринингу. Статья, посвященная общенациональной программе скрининга и ранней диагностики, наиболее интересна для российского читателя. В ней детально описываются все этапы программ скрининга рака шейки матки, молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, легкого. Рассматриваются достоинства и недостатки, польза, ограничения и возможный вред отдельных скрининговых методов. Подчеркивается необходимость индивидуального подхода к лицам, для которых предполагается применение того или иного скринингового теста, особенно тех тестов, при проведении которых относительно часто отмечаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты, а также гипердиагностика. Важное значение придается прослеживанию пациентов с положительным скрининговым тестом, оценке адекватности их дальнейшего обследования и лечения, оценке эффективности скрининга. Даны клинические рекомендации по лечению выявленных при скрининге ЗНО. Во второй части статьи рассматриваются исследования, целью которых является разработка новых стратегий скрининга, основанных не только на анатомическом принципе, но и на профиле риска, а также на новых биологических (молекулярных) маркерах злокачественного роста. Я уверен, что знакомство с данной статьей будет полезно для российского читателя. Она поможет понять основные принципы проведения организованного скрининга с контролем качества.

В статье, темой которой стала первичная профилактика, определены приоритеты глобального плана по борьбе с раком и приведены научные данные о доказанных факторах риска, которые влияют на онкологическую заболеваемость. Представлены данные о популяционной атрибутивной фракции конкретных факторов риска для отдельных форм опухолей и, соответственно, рассчитана доля случаев этой формы рака, которые можно предотвратить, если свести это воздействие к минимуму. К основным факторам риска ЗНО, по мнению авторов, относятся активное и пассивное курение, потребление алкоголя, избыточная масса тела, недостаточная физическая активность, чрезмерное употребление в пищу переработанного и красного мяса, низкое содержание в рационе овощей и фруктов, а также пищевых волокон, низкое потребление кальция, воздействие ультрафиолетового излучения, использование источников ионизирующего излучения в медицинских целях, а также онкогенные инфекции, в первую очередь вирус папилломы человека. Со своей стороны я хочу подчеркнуть, что перечисленные выше факторы риска ЗНО доминируют и в России.

В журнале обсуждается и проблема улучшения качества жизни излеченных онкологических больных, число которых, к счастью, растет во всем мире, в том числе в США и в нашей стране. В соответствующей статье выделены три приоритетных направления работы по совершенствованию медицинского обслуживания. Необходимы усилия в следующих областях: 1) регулярная оценка специфических потребностей пациентов с онкологическими диагнозами и ухаживающих за ними лиц; 2) реализация персонализированного, адресного подхода к оказанию медицинских услуг на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения, предоставление амбулаторной помощи там, где это возможно; 3) распространение и поддержка различных новых методик в оказании онкологической помощи.

Боль является одним из основных симптомов у пациентов с онкологическим диагнозом, в связи с чем ее адекватная оценка и лечение имеют решающее значение для улучшения качества жизни и клинических исходов в этой категории больных. Авторы статьи, посвященной этой проблеме, описывают современный подход к безопасному и эффективному лечению боли у онкологических больных, обобщая данные о важности контроля над этим симптомом, существующих препятствиях, о наиболее эффективных методах обезболивания, использовании опиоидных анальгетиков у пациентов с высоким риском развития наркотической зависимости.

Отмечается необходимость индивидуального подхода к наблюдению за больными, перенесшими рак. Подчеркивается, что «...стандартизированный, “рассчитанный на всех” 5-летний срок наблюдения пациентов с солидными опухолями подходит далеко не всем». В связи с этим авторы статьи предлагают разработать новые индивидуализированные клинические рекомендации с учетом факторов, влияющих на качество жизни онкологических больных с разными формами рака и получивших разные виды лечения.

Еще две статьи, опубликованные в журнале, посвящены предупреждению болевых ощущений после мастэктомии и хирургическому лечению саркомы мягких тканей.

Таким образом, тематика текущего номера русского издания журнала *Cancer Journal for Clinicians* многогранна и затрагивает различные аспекты профилактики, лечения и реабилитации онкологических больных.

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

Общенациональная программа скрининга и ранней диагностики рака: повышение роли скрининга в противораковой борьбе

Ричард К. Вендер, MD¹; Отис У. Браули, MD²; Стейси А. Федева, PhD, MPH³; Тед Ганслер, MD, MBR, MPH⁴; Роберт А. Смит, PhD

¹Главный специалист по противораковой борьбе, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ²главный медицинский специалист, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ³ведущий научный сотрудник, отделение эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁴стратегический директор по исследованиям в области патологии, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁵вице-президент, отделение контроля и скрининга рака; директор Центра исследований в области онкологического скрининга; Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2018;0:1–31. © 2018 American Cancer Society

Резюме. Начиная с середины XX в. накапливаются научные данные в поддержку внедрения скрининга рака шейки матки, молочной железы, толстой и прямой кишки, предстательной железы (после принятия совместного решения пациента и врача) и легкого. Возможности ранней диагностики и лечения предраковых новообразований и инвазивного рака на той стадии, когда он лучше всего поддается лечению, привели к значительному снижению онкологической заболеваемости и смертности. Несмотря на новые открытия, способствующие прогрессу в технологиях скрининга, мы не в состоянии полностью реализовать даже имеющийся потенциал, как в отношении доступности скрининга для целевой популяции, так и в том, что касается обеспечения качественной медицинской помощи на каждом этапе в цепочке событий, характеризующих успешный онкологический скрининг. Кроме того, сейчас недостаточно стимулов для инвестиций в разработку новых технологий и быструю оценку их эффективности. В этой статье мы обобщаем состояние онкологического скрининга и предлагаем общенациональную программу, направленную на повышение его роли в противораковой борьбе.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак легкого, рак предстательной железы, скрининг.

Введение

Еще в XX в. было признано, что многие виды рака имеют более благоприятный прогноз, если они диагностируются на ранней стадии, т. е. до появления регионарных или отдаленных метастазов. Это привело к попыткам более раннего выявления рака на основании симптомов, а затем и на скрытой, бессимптомной стадии. Конечной целью скрининга является предотвращение смерти от рака путем его выявления на той стадии, когда лечение наиболее эффективно. Возможности снижения смертности увеличиваются для тех видов опухолей, естественное развитие которых позволяет выявлять и лечить предраковые образования, что способствует снижению смертности, а во многих случаях – и значительному снижению заболеваемости. Эффективность популяционных скрининговых программ определяется степенью снижения смертности от определенных видов рака и приемлемым соотношением их пользы и вреда. Для обеспечения эффективности скрининга в 1968 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала ключевую работу J.M.G. Wilson и G. Jungner, определившую критерии, которые могут служить основанием для проведения скрининга в определенной популяционной группе.¹

Американское противораковое общество (American Cancer Society – ACS) уже долгое время способствует раннему выявлению как симптоматических, так и скрытых злокачественных опухолей; кроме того, клинические руководства по скринингу рака разрабатываются Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force – USPSTF) и другими специализированными организациями.² В США взрослым, находящимся в группе среднестатистического риска, рекомендуется проходить скрининг для выявления рака молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ) и колоректального рака (КРР); взрослым из группы повышенного риска рака легкого рекомендуется проходить соответствующий скрининг, а мужчинам должна быть предоставлена возможность принять информированное

решение о прохождении скрининга рака предстательной железы (РПЖ). По статистике, именно эти виды рака составят 47% всех случаев заболевания и 46% онкологических смертей в 2018 г.³; кроме того, они же ответственны за 46% из 9,4 млн человеко-лет, потерянных вследствие смерти от злокачественных опухолей в 2015 г.⁴ В этой статье (четвертой из серии статей, освещающих точку зрения ACS на будущее противораковой борьбы) мы даем обзор текущего положения дел, касающегося скрининга этих видов рака, и очерчиваем программу на будущее, основанную на оценке тех шагов, которые следует предпринять для максимально полного использования существующих технологических возможностей и определения стратегий следующего поколения, направленных на раннее выявление рака.

Оценка скрининга

Одной из важнейших и наиболее сложных задач исследований в области противораковой борьбы является оценка скрининга, включающая определение эффективности теста для раннего выявления бессимптомной опухоли, оценку реальной пользы скрининга данного вида рака в популяции, а также оценку эффективности разработки новых методов скрининга для данного вида рака. Хотя по существующим стандартам для установления эффективности скринингового теста требуется по крайней мере одно хорошо спланированное и выполненное рандомизированное клиническое исследование (РКИ), организация подобных исследований (учитывая необходимый размер выборки, неизбежные затраты, длительность и контроль) представляет собой огромную проблему, и это объясняет, почему подобные исследования столь немногочисленны и почему они часто начинаются спустя годы после того, как появляется необходимость в оценке нового скринингового метода.

Проведение РКИ требует определения целевой популяции с достаточным риском развития заболевания; тщательной рандомизации для создания группы, которая будет приглашаться на скрининг (по сравнению с группой, которая будет получать стандартное медицинское обслуживание); гарантий того, что исходные факторы риска (ФР) одни и те же для исследуемой и контрольной групп; обеспечения высоких показателей скрининга, а также учета прохождения скрининга участниками контрольной группы вне рамок данного РКИ; достаточной длительности периода наблюдения и сбора данных об исходах для всех рандомизированных участников. За исключением скрининга РШМ и быстро распространившегося в 1980-е годы скрининга РПЖ, эффективность раннего выявления рака была сперва оценена в РКИ, еще до начала широкого применения скрининговых тестов в популяции. Классическая работа J.M.G. Wilson и G. Jungner¹ оказала влияние на признание важности РКИ для оценки скрининговых тестов, но на момент ее выхода в свет скрининг цервикального рака уже был распространен во многих странах на основании практического опыта. В конечном итоге, эффективность цитоло-

гического теста в снижении смертности от РШМ была продемонстрирована путем оценки показателей смертности от этого вида рака в Скандинавских странах, которая подтвердила устойчивую связь между интенсивностью скрининговых программ и снижением смертности от цервикального рака в период с 1965 по 1982 г.; снижение смертности составило 80% при высоком охвате скринингом и только 10% там, где охват населения скринингом был низким.⁵

Как только эффективность скринингового теста подтверждена в РКИ, проведение дальнейших подобных исследований можно считать непрактичным для решения возникающих вопросов; вместо этого используются данные обсервационных исследований, таких как проспективные когортные исследования, исследования динамики, экологические исследования, исследования случай-контроль и микросимуляционные модели. Есть исключения, например, когда национальной системе здравоохранения требуется непосредственно оценить эффективность теста, который не проходил РКИ. Примерами могут служить британское исследование единичной гибкой сигмоидоскопии (FS)⁶; исследование CONFIRM, сравнивавшее эффективность колоноскопии и фекального иммунохимического теста в снижении смертности от КРП⁷, или исследование маммографии с томосинтезом (ТМIST), сравнивающее цифровой томосинтез молочной железы с обычной цифровой маммографией.⁸ Однако, поскольку эффективность скрининга уже была продемонстрирована, эти исследования (за небольшим исключением) не имеют контрольной группы и первичными конечными точками являются скорее результаты скрининга, чем показатели смертности, хотя некоторые исследования имеют потенциал для долгосрочной оценки различий в показателях смертности между двумя группами участников. В любом случае, если положительные результаты РКИ привели к одобрению скринингового теста, существует необходимость в оценке реализации скрининговых программ на местах, чтобы анализировать результаты, контролировать качество скрининга и определять возможности для повышения его эффективности. Эти возможности включают повышение чувствительности и специфичности, улучшение характеристик тестов, как в целом, так и для отдельных подгрупп, снижение частоты интервального рака, изучение потенциала скрининга в подгруппах высокого риска, уменьшение негативных эффектов и усовершенствование процедуры/протокола для получения максимальной пользы от скрининговых программ в целевой популяции. Обсервационные исследования имеют свои методологические проблемы и не всегда подходят для оценки эффективности скрининга. В частности, экологические исследования, использующие данные онкологических регистров, имеют существенные ограничения, поскольку не содержат отдельных данных о заболеваемости среди населения, проходившего и не проходившего скрининг. Кроме того, в этих исследованиях существует проблема корректировки с учетом исходных разли-

чий в ФР, а также необходимость отдельно учитывать случаи смерти от рака, который был диагностирован еще до введения скрининга.^{9,10} И наконец, есть вопросы, для ответа на которые просто нет эмпирических данных: в таких случаях для анализа пользы и вреда скрининга могут использоваться прогностические и микросимуляционные модели, которые строят различные скрининговые сценарии на основании эмпирически выведенных допущений. Моделирование стало распространенным источником данных при разработке клинических рекомендаций. В целом, для установления абсолютной и относительной эффективности скрининговых стратегий необходимо свести воедино данные из нескольких источников. Однако эти трудности и различные взгляды на качество данных, полученных в РКИ и обсервационных и симуляционных исследованиях, способствуют сохранению различий в оценке относительных преимуществ и недостатков скрининговых стратегий.^{11,12}

Популяционный скрининг

Развитие условий для популяционного скрининга отдельных видов злокачественных опухолей является одним из важнейших достижений в контроле рака. Успешность скрининговых программ в снижении смертности зависит от чувствительности протокола (самого теста, интервала между тестами и т. д.), уровня охвата целевой популяции и, конечно, своевременной оценки положительного результата теста и назначения соответствующего лечения при постановке онкологического диагноза. Популяционный скрининг может осуществляться при обычном обращении к врачу (оппортунистический скрининг) или в рамках специальной программы. В некоторых случаях обе возможности могут сосуществовать, и иногда оппортунистический скрининг является до некоторой степени систематическим. Основное отличие организованного скрининга от оппортунистического состоит в приглашении представителей целевой популяции на скрининговые процедуры. В организованных программах приглашения рассылаются систематически и отслеживаются через центральные популяционные регистры, в то время как оппортунистический скрининг зависит от частоты обращений к врачу или от собственной инициативы пациента. Еще одно ключевое отличие состоит в том, что в организованных программах существует централизованная ответственность и за другие элементы скрининга, такие как отбор кандидатов, обеспечение качества процедуры, последующее наблюдение и оценка результатов. При оппортунистической модели скрининга, которая преобладает в США, этим элементам обычно не уделяется достаточного внимания, что не позволяет в полной мере использовать весь потенциал скрининга.¹³ В организованных программах охват населения выше, поскольку обеспечение равного доступа к скринингу является основной целью таких программ.

Скорректированная по возрасту смертность от солидных злокачественных опухолей, для которых существует скрининг, существенно снизилась с внедрением эффек-

тивных скрининговых тестов и совершенствованием организованных или оппортунистических программ, в значительной мере благодаря современной терапии, позволяющей эффективно лечить заболевание, выявленное на ранней стадии. Снижение смертности от РШМ начиная с середины XX в.¹⁴ и от КРП в последние два десятилетия¹⁵ связано, главным образом, с введением эффективного скрининга. Скрининг и совершенствование методов лечения также внесли существенный вклад в снижение смертности от РМЖ и РПЖ.^{16–18} Современный метод скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) был впервые рекомендован ACS и USPSTF в 2013 г. Вероятно, его влияние на смертность от этого заболевания станет очевидным только через несколько лет из-за медленного внедрения оценок риска и направления на скрининг в первичном звене медицинской помощи, а также из-за недостаточно быстрого включения показателей скрининга рака легкого в национальные популяционные обследования, посвященные профилактике рака.¹⁹

Преимущества, ограничения и вред скрининга

Хотя эффективность скрининга как одной из наиболее действенных стратегий контроля рака уже не вызывает сомнений, скрининг сам по себе является несовершенной процедурой. Скрининговые тесты связаны не только с преимуществами, но и с ограничениями и негативными эффектами, что необходимо учитывать при разработке клинических руководств и при обсуждении скрининга с пациентами. Преимущества включают снижение риска выявления рака на поздней стадии, спокойствие, которое приносит отрицательный результат теста, а также возможность профилактики некоторых видов рака благодаря своевременному выявлению и лечению предраковых новообразований. Потенциальные ограничения и опасность заключаются в возможности получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов и гипердиагностики; кроме того, в очень редких случаях скрининговые процедуры могут нанести вред здоровью и даже повлечь смерть пациента. Ложноположительные результаты приводят к дополнительным диагностическим тестам и отрицательным эмоциям, волнению пациентов, гипердиагностика — к необоснованным дополнительным процедурам и ненужному лечению. Кроме того, часть пациентов испытывают отрицательные эмоциональные и физические воздействия при прохождении скрининговых процедур. Со временем при прохождении очередных раундов скрининга доля таких людей будет увеличиваться.²⁰ Пока существуют ограниченные данные относительно методов снижения стресса, связанного с получением ложноположительных результатов, однако предупреждение пациентов о возможности такого результата и его потенциально нежелательных эффектах помогает уменьшить стресс, который испытывают пациенты при вызове на дополнительные диагностические процедуры.²¹

Программы, обеспечивающие надлежащее качество скрининговых тестов, будут способствовать снижению числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов и могут смягчить эти негативные последствия. Наблюдение и общение с пациентами помогают уменьшить тревогу, вызванную положительным результатом теста.^{22,23} В отличие от этих возможностей, снижение вреда, наносимого гипердиагностикой, является гораздо более серьезной проблемой. Гипердиагностика — это выявление с помощью скрининга опухоли, которая в противном случае осталась бы незамеченной и никак не проявила бы себя на протяжении всей жизни пациента. Кроме того, скрининг может обнаружить медленно- или среднепродвинувшую опухоль у пациента, который, скорее всего, умрет от других причин еще до того, как эта опухоль вызовет симптомы. В каждом из этих случаев лечение является бесполезным и может рассматриваться как наносящее существенный вред. При отсутствии скрининга эти пациенты никогда не узнали бы, что у них рак, и не проходили бы лечение.

Степень гипердиагностики рака у пациентов с другими заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни, может быть снижена с помощью тщательной оценки общего состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни пациента и определения на основании этой оценки, принесет ли скрининг пользу в данном случае.^{24,25} Все действующие клинические руководства рекомендуют проводить оценку состояния здоровья пациента и потенциальной продолжительности жизни для принятия решения о возможной бесполезности скрининга.^{26,27}

Поскольку сейчас не существует абсолютно надежных критериев, позволяющих отличить действительно непрогрессирующую опухоль от прогрессирующей (и таким образом избежать ненужного лечения), степень гипердиагностики можно оценить только определив, насколько заболеваемость в группе, проходящей скрининг, при длительном периоде наблюдения выше, по сравнению с группой, в которой скрининг не проводится.²⁸ Гипердиагностика чаще всего связана с РПЖ^{29,30} и, в меньшей степени, с РМЖ, при котором протоковая карцинома *in situ* может быть принята за инвазивный рак.^{28,31} Гипердиагностика при скрининге рака легкого также является проблемой, как из-за проведения неоправданного скрининга, так и из-за выявления непрогрессирующих новообразований, хотя относительно скрининга рака легкого у нас гораздо меньше данных, на которых можно строить выводы, из-за ограниченного периода наблюдения в проводимых клинических исследованиях³² и низкого охвата населения этим видом скрининга.¹⁹ Интуитивно можно предположить, что гипердиагностируемые опухоли легкого — это опухоли, демонстрирующие наименьшую агрессивность, и хотя в целом это может быть верно, они могут быть просто медленно растущими опухолями с меньшим летальным потенциалом, в отличие от быстро прогрессирующего агрессивного рака. Недавнее решение повысить порог

положительного результата скринингового теста с 4 до 6 мм (размер выявленного при визуализации узла)^{33,34} может способствовать снижению гипердиагностики за счет исключения большого количества в основном доброкачественных узлов, среди которых также могут встречаться непрогрессирующие злокачественные новообразования. Большее внимание к тем пациентам, которым скрининг не принесет пользы из-за ограниченной продолжительности жизни вследствие других заболеваний, поможет снизить гипердиагностику в тех случаях, когда пациент, вероятно, умрет от других причин, до того как рак легкого будет выявлен на скрининге; таким образом, лечение можно будет отложить, или вообще не проводить пациентам, имеющим аденокарциному *in situ* (AIS) или минимально инвазивную аденокарциному, которые ранее классифицировались как бронхоалоальвеолярная карцинома.³⁵ Хотя выявление инвазивного РШМ или КРР не влечет за собой гипердиагностику, часто выявление и последующее лечение предраковых изменений, большинство из которых не перерастут в рак, приводит к медицинским вмешательствам, которые, в конечном счете, могут оказаться ненужными, поскольку обнаруженные изменения не являются прогрессирующими. Тем не менее выявление и последующее лечение предраковых новообразований с высоким риском прогрессирования, которые составляют небольшую часть обнаруживаемых изменений, и является целью скрининга. Хотя может показаться, что понятие гипердиагностики стоит расширить и включить в него эти предраковые изменения, определение гипердиагностики следует ограничить только неинвазивными опухолями и опухолями *in situ*.

Все более широкое применение методов диагностической визуализации приводит к случайному выявлению некоторых видов рака, в особенности рака щитовидной железы^{36,37} и почки,³⁸ однако в США скрининг этих видов рака не рекомендован. Хотя абсолютный риск гипердиагностики при проведении скрининга значительно ниже, чем риск выявления прогрессирующей опухоли, необходимость избегать гипердиагностики и неоправданных медицинских вмешательств остается важным приоритетом онкологических исследований.

Клинические руководства

Организации, занимающиеся разработкой клинических руководств, должны внимательно и систематически оценивать имеющиеся данные и тщательно взвешивать пользу и риски скрининга для создания рекомендаций, которые будут использоваться официальными представителями служб здравоохранения, клиницистами и населением. Если польза явно превышает потенциальный вред, должны быть предприняты усилия для внедрения высококачественного скрининга, а целевая популяция должна быть информирована о скрининговых тестах, включая их роль (например, важность их регулярного прохождения) и преимущества, ограничения и потенциальный вред. Если польза доказана, но баланс между преимуще-

Таблица 1. Рекомендации ACS по раннему выявлению рака у бессимптомных лиц со средним уровнем риска

Локализация рака	Популяция	Тест или процедура	Рекомендации
Молочная железа	Женщины 40–54 лет	Маммография	Женщины должны проходить регулярную скрининговую маммографию начиная с возраста 45 лет; женщины 45–54 лет должны проходить скрининг ежегодно; женщинам должна быть предоставлена возможность начать ежегодный скрининг в возрасте от 40 до 44 лет
	Женщины 55 лет и старше	Маммография	Женщинам старше 55 лет следует перейти на скрининг раз в два года; им должна быть предоставлена возможность продолжать ежегодный скрининг при хорошем состоянии здоровья и ожидаемой продолжительности жизни не менее 10 лет
Шейка матки	Женщины 21–29 лет	ПАП-тест	Скрининг следует начинать в возрасте 21 года; женщинам 21–29 лет скрининг проводится раз в 3 года с помощью обычного или жидкостного ПАП-теста
	Женщины 30–65 лет	ПАП-тест и ВПЧ ДНК-тест	Скрининг следует проводить раз в 5 лет с помощью ПАП-теста и ВПЧ ДНК-теста (предпочтительно) или раз в 3 года только с помощью ПАП-теста (приемлемо)
	Женщины 65 лет и старше	ПАП-тест и ВПЧ ДНК-тест	Женщинам старше 65 лет после трех и более отрицательных ПАП-тестов или двух и более отрицательных тестов ВПЧ- и ПАП-тестов за предшествующие 10 лет (последний тест не ранее чем за 5 лет) следует прекратить скрининг
	Женщины после тотальной гистерэктомии		Скрининг прекращается
Толстая и прямая кишка	Мужчины и женщины от 45 до 75 лет (все перечисленные тесты)	Иммунохимический анализ кала (FIT), <i>или</i> высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь (гваяковая проба) (HsFOBt) ежегодно, <i>или</i> многоцелевой ДНК-анализ кала (mt-sDNA) раз в 3 года по рекомендации производителя теста, <i>или</i> колоноскопия раз в 10 лет, <i>или</i> КТ-колонография раз в 5 лет, <i>или</i> гибкая сигмоидоскопия раз в 5 лет	Взрослые 45 лет и старше должны проходить ежегодный скрининг с помощью либо высокочувствительного анализа кала, либо визуального осмотра в зависимости от доступности теста или предпочтений пациента. При любом положительном результате теста должна проводиться своевременная колоноскопия как часть скрининговой процедуры. При хорошем состоянии здоровья и ожидаемой продолжительности жизни >10 лет пациенты могут продолжать скрининг после достижения 75-летнего возраста
	Мужчины и женщины 76–85 лет		Решение о продолжении скрининга индивидуально, в зависимости от предпочтений пациента, ожидаемой продолжительности жизни, состояния здоровья и предшествующей истории скрининга. Если принято решение о продолжении скрининга, пациенту должны быть предоставлены все перечисленные опции
	Мужчины и женщины старше 85 лет		Продолжение скрининга не рекомендуется
Эндометрий	Женщины в менопаузе		После наступления менопаузы женщины должны быть проинформированы о риске и симптомах рака эндометрия; им рекомендуется сообщать врачу о любом неожиданном кровотечении или кровянистых выделениях

Локализация рака	Популяция	Тест или процедура	Рекомендации
Легкое	Курящие или бросившие курить лица в возрасте 55–74 лет, с хорошим состоянием здоровья и индексом курильщика ≥ 30 пачка/лет	НДКТ	Ежегодный скрининг рекомендован взрослым, которые: <ul style="list-style-type: none"> • курят или бросили в предшествующие 15 лет, <i>и</i> • имеют индекс курильщика ≥ 30 пачка/лет, <i>и</i> • получили консультацию по отказу от курения (если курят), <i>и</i> • приняли информированное / совместное с врачом решение после получения полной информации о потенциальной пользе, ограничениях и вреде скрининга методом низкодозовой спиральной КТ, <i>и</i> • имеют доступ к высококачественному скринингу и лечению в специализированных центрах
Предстательная железа	Мужчины 50 лет и старше	ПСА-тест с пальцевым ректальным исследованием или без него	Мужчины с ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет должны иметь возможность принять информированное решение совместно с лечащим врачом о прохождении скрининга после получения информации о потенциальной пользе, рисках и неопределенности теста; скрининг не должен проводиться без принятия информированного решения

Примечание. НДКТ – низкодозная спиральная компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПАП – тест Папаниколау, ВПЧ – вирус папилломы человека, ПСА – простат-специфический антиген.

ствами и недостатками неочевиден, следует избегать прямых рекомендаций; скорее следует обсудить этот вопрос с пациентом и принять совместное решение, взвесив все «за» и «против» в данной ситуации. Если речь идет о новых методах, данных о пользе и потенциальных рисках которых пока недостаточно, врач должен проинформировать об этом пациента. И наконец, если данные свидетельствуют о неэффективности скринингового теста или о том, что связанные с ним риски превышают его пользу, клинические руководства не должны рекомендовать такой тест. Разработчики руководств должны классифицировать данные, подтверждающие каждую рекомендацию, по степени их достоверности, и этот рейтинг данных следует учитывать при указании характера рекомендаций³⁹.

В следующей части статьи дается анализ современного состояния скрининга РМЖ, КРР, РШМ, РПЖ и рака легкого, включая данные о заболеваемости, действующие рекомендации по скринингу (табл. 1), данные о реализации скрининговых программ, план мероприятий по каждому виду рака, а также комплексные инициативы, направленные на использование всех возможностей для повышения эффективности скрининга, по сравнению с сегодняшним состоянием, и достижение лучшего контроля онкологических заболеваний.

Рак молочной железы

РМЖ является наиболее часто диагностируемым видом рака среди американских женщин и второй ведущей причиной онкологической смертности; он составляет

30% всех диагностируемых случаев рака и является причиной 14% онкологических смертей среди женщин.³ По оценкам ACS, в 2018 г. инвазивный РМЖ будет диагностирован у 266 120 женщин, протоковая карцинома *in situ* – у 63 960, а число смертей составит 40 920.³ Для американских женщин риск развития РМЖ в течение жизни составляет 12,4% (т. е. у 1 из 8 женщин), средний возраст на момент постановки диагноза – 61 год, средний возраст смерти – 68 лет.^{3,4} Пятилетняя выживаемость составляет 99%, если на момент диагноза опухоль локализована в пределах молочной железы, 85% – если имеются регионарные метастазы, и лишь 27% при наличии отдаленных метастазов; за период с 2008 по 2014 г. распределение локализованного, регионарно распространенного и метастатического РМЖ составило 62; 31 и 6% соответственно.⁴ РМЖ гораздо реже встречается у мужчин: прогнозы на 2018 г. включают примерно 2550 новых случаев и 480 смертей.³

Тенденции заболеваемости раком молочной железы и смертности от него

За период с 2006 по 2015 г. скорректированная с учетом задержки поступления информации заболеваемость РМЖ росла в среднем на 0,4% в год,⁴ в основном за счет повышения заболеваемости среди женщин латиноамериканского, афроамериканского и азиатского происхождения, а также жительниц островов Тихого океана.³ С 1989 по 2015 г. смертность от РМЖ сократилась на 39%³ благодаря более раннему выявлению заболевания посредством

скрининга и улучшению терапии.^{16,17} Кроме того, свою роль сыграло усиление внимания к изменениям молочной железы со стороны женщин, что способствовало более ранней диагностике симптоматического рака. Последнее можно объяснить косвенным влиянием скрининговых программ на повышение информированности женщин о важности ранней диагностики.⁴⁰ Повышение уровня информированности и готовность сообщать врачу об обнаруженных изменениях, как показало РКИ, привело к выявлению более мелких пальпируемых опухолей у женщин с интервальным раком, по сравнению с женщинами из контрольной группы, что также способствовало снижению смертности от РМЖ.⁴¹

Клинические руководства по скринингу рака молочной железы

Скрининг РМЖ в США рекомендуется с конца 1970-х годов, когда ACS и Национальный институт рака впервые опубликовали совместные рекомендации по скринингу в рамках Демонстрационного проекта по выявлению рака молочной железы (Breast Cancer Detection Demonstration Project).⁴² Клиническое руководство ACS по скринингу РМЖ последний раз обновлялось в 2015 г. (см. табл. 1).⁴³

Клинические руководства по скринингу РМЖ, разработанные различными организациями, в целом незначительно отличаются друг от друга.⁴³⁻⁴⁶ Основные отличия касаются возраста начала маммографического скрининга (без необходимости принимать совместное с врачом решение) и рекомендованных возраст-специфических интервалов (на которые, в свою очередь, влияют различные подходы к оценке уровня заболеваемости и данных о пользе скрининга), возраста прекращения скрининга и различных оценок соотношения его пользы и вреда. Все основные руководства рекомендуют женщинам начинать скрининг в возрасте 40 лет; некоторые рекомендуют принимать решение совместно с врачом после достижения 40-летнего возраста, другие рекомендуют принимать совместное решение в возрасте от 40 до 49 лет. Что касается возраста прекращения скрининга, некоторые руководства называют 75 лет, другие подчеркивают необходимость оценки общего состояния здоровья и ожидаемой продолжительности жизни для принятия решения о прекращении скрининга.

Тенденции скрининга рака молочной железы

Согласно последним данным Национального обзора здоровья населения на основании опросов (National Health Interview Survey — NHIS), показатели маммографического скрининга очень незначительно изменились за 10 лет — с 2005 по 2015 г. (табл. 2).⁴⁷ В табл. 3 приведены данные по скринингу РМЖ в зависимости от расовой/этнической принадлежности, наличия медицинской страховки у лиц младше 64 лет и уровня образования.⁴⁷ Метаанализ, в котором сравнивалась точность скрининга по результатам самоотчетов и по данным медицинских записей, установил, что чувствительность маммографии по данным

самоотчетов была высокой (95%), однако специфичность значительно ниже (61%); расхождение между самоотчетами и медицинскими записями было выше среди женщин латиноамериканского и афроамериканского происхождения, что привело к завышению показателей скрининга в национальных обзорах и потенциальной недооценке различий между расовыми и этническими группами.^{48,49}

Польза, ограничения и вред

Всего проведено 10 проспективных РКИ маммографического скрининга, в том числе три в Северной Америке и 7 в Европе.⁵⁰ Все исследования были начаты в период с 1963 по 1991 г.; за эти 28 лет и методы визуализации, и скрининговые протоколы претерпели значительные изменения. Отдельные РКИ и метаанализы этих исследований продемонстрировали, что приглашение на скрининг способствовало снижению смертности от РМЖ приблизительно на 20%;^{50,51} в то время как метаанализ результатов РКИ по отдельным возрастным группам показал более значительное снижение смертности среди женщин, возраст которых на момент рандомизации составлял 50–69 лет, по сравнению с женщинами, которые были рандомизированы в возрасте от 40 до 50 лет (21 и 15% соответственно).⁵² Эти возрастные различия менее заметны при оценке данных современных скрининговых процедур, на которые женщины приглашаются начиная с 40-летнего возраста.^{17,53,54} Хотя данные отдельных исследований были противоречивы (от нулевого эффекта скрининга на снижение смертности до снижения смертности на 40% за 13 лет наблюдения)^{50,55} и вызвали длительные дискуссии, смертность во всех РКИ зависела от эффективности протокола скрининга и регулярности посещений, которая, в свою очередь, влияла на относительный риск выявления рака на поздней стадии. Последнее является главной целью скрининга, и это наблюдение представляет собой важный урок для оценки современных скрининговых программ.^{56,57}

РКИ подтвердили эффективность выявления скрытого РМЖ, однако, что касается эффективности приглашения на скрининг (соотношение посещающих и не посещающих скрининговые процедуры), данные метаанализов РКИ продемонстрировали недооценку пользы современной маммографии как на популяционном уровне, так и среди женщин, посещающих скрининговые процедуры.⁵⁸ В последнее время накопление данных хорошо спланированных обсервационных исследований предоставило новые доказательства эффективности популяционных программ маммографического скрининга и его пользы для тех женщин, которые его регулярно проходят.^{10,17,53,59} С учетом имеющихся данных РКИ и нашей растущей способности интерпретировать результаты экспериментальных исследований, сейчас все больше признается, что не только РКИ являются лучшей оценкой пользы современного маммографического скрининга.^{43,50,58} В недавнем подробном обзоре эффективности скрининга РМЖ как в РКИ, так и в обсервационном анализе современных исследова-

Таблица 2. Распространенность скрининга некоторых видов рака по данным Национального обзора здоровья населения на основании опросов, 2005–2015^а

Локализация	Доля (%)					Абсолютное изменение с 2005 до 2015 г., %
	2005	2008	2010	2013	2015	
КРР: взрослые 50 лет и старше						
В соответствии с рекомендациями ^б	46,8	53,2	59,1	58,6	62,6	15,8
В соответствии с рекомендациями (включая КТ-колонографию) ^в	—	—	59,2	—	62,6	—
Колоноскопия в последние 10 лет	39,2	48,0	55,5	55,2	59,8	20,6
Сигмоидоскопия в последние 5 лет	3,9	2,2	3,5	3,6	2,5	-1,5
Анализ кала в прошедшем году ^г	12,1	10,0	8,8	7,8	7,2	-4,9
КТ-колонография в последние 5 лет	—	—	<1,0 ^а	—	<1,0 ^а	—
КРР: взрослые 45 лет и старше						
В соответствии с рекомендациями ^б	40,7	44,7	51,9	51,9	55,4	14,7
В соответствии с рекомендациями (включая КТ-колонографию) ^в	—	—	52,0	—	55,5	—
Колоноскопия в последние 10 лет	34,1	42,0	48,6	48,7	52,9	18,8
Сигмоидоскопия в последние 5 лет	3,3	1,9	3,1	3,3	2,2	-1,1
Анализ кала в прошедшем году ^г	10,5	8,7	7,6	6,8	6,3	-4,2
КТ-колонография в последние 5 лет	—	—	<1,0 ^а	—	<1,0 ^а	—
РМЖ: женщины 40 лет и старше						
Маммография в прошедшем году	51,2	53	50,8	51,3	50,2	-1,0
РМЖ: женщины 40–54 лет						
Маммография в прошедшем году	49,3	49,4	48,8	50,0	48,4	-0,9
РМЖ: женщины 55 лет и старше						
Маммография в прошедшем году	54,1	57,9	54,2	53,9	53,1	-1,0
Маммография в последние 2 года	69,0	71,5	69,1	69,4	67,7	-1,3
РШМ: женщины 21–65 лет						
ПАП-тест в последние 3 года ^д	85,4	84,6	83,1	80,9	81,6	-3,8
РПЖ: мужчины 50 лет и старше						
ПСА-тест в прошедшем году ^е	40,7	44,1	41,3	34,5	34,4	-6,3
Рак легкого: курильщики с высоким риском, 55–80 лет^ж						
НДКТ в прошедшем году	—	—	3,3	—	3,9	—

Примечание. КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы; КТ – компьютерная томография; НДКТ – низкодозная компьютерная томография; ПАП – тест Папаниколау; ПСА – простат-специфический антиген.

^аОценки (кроме рака легкого) даны с поправкой на возраст для стандартизированного населения США на 2000 г.

^бКРР-скрининг в соответствии с рекомендациями означает анализ кала за прошедший год, или сигмоидоскопию за прошедшие 5 лет, или колоноскопию за прошедшие 10 лет.

^вКРР-скрининг в соответствии с рекомендациями означает анализ кала за прошедший год, или сигмоидоскопию за прошедшие 5 лет, или колоноскопию за прошедшие 10 лет, или КТ-колонографию за прошедшие 5 лет. Данные по колонографии были собраны только за 2010 и 2015 гг.

^гАнализ кала, включая тест на скрытую кровь, или фекальный иммунохимический тест с использованием набора для теста в домашних условиях.

^дОтносительная стандартная ошибка >30% (нестабильная оценка); распространенность <1%.

^еПАП-тест у женщин с сохраненной маткой.

^жПСА-тест у мужчин без РПЖ в анамнезе

^зКурильщики с высоким риском – возраст от 55 до 80 лет, индекс курения ≥30 пачка-лет, курящие на момент опроса или бросившие за прошедшие 15 лет.

Таблица 3. Распространенность скрининга некоторых видов рака в зависимости от расовой и этнической принадлежности, наличия страховки и уровня образования, по данным Национального обзора здоровья населения на основании опросов, 2005–2015 гг.*

Локализация	Расовая и этническая принадлежность, %				Страховка (для лиц до 64 лет), %				Уровень образования, %			
	латиноамериканцы	белые не латиноамериканцы	афроамериканцы	азиаты	да	нет	неоконченная средняя школа	средняя школа	неоконченный колледж	колледж		
В соответствии с рекомендациями ⁶	49,9	65,4	61,8	49,4	59,6	25,1	47,4	58,6	64,3	71,3		
KPP: взрослые 50 лет и старше												
В соответствии с рекомендациями (включая КТ-колонографию) ⁶	50,0	65,5	61,8	49,1	59,6	25,1	47,4	58,5	64,4	71,3		
Колоноскопия в последние 10 лет	46,8	63,0	58,3	44,3	56,4	23,5	44,7	56,1	61,3	68,4		
Сигмоидоскопия в последние 5 лет	3,3	2,4	2,5	2,0	1,9	<1,0 ^a	2,8	1,8	2,4	3,0		
Анализ кала в прошедшем году ⁷	7,3	6,9	8,0	9,2	6,2	4,0	6,3	7,1	7,2	7,7		
КТ-колонография в последние 5 лет	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a		
KPP: взрослые 45 лет и старше												
В соответствии с рекомендациями ⁶	41,4	58,7	55,1	43,1	47,6	20,8	41,4	51,9	57,3	62,8		
В соответствии с рекомендациями (включая КТ-колонографию) ⁶	41,4	58,8	55,2	42,9	47,7	20,8	41,4	51,8	57,4	62,9		
Колоноскопия в последние 10 лет	38,6	56,4	51,8	38,6	45,1	19,4	38,8	49,6	54,5	60,2		
Сигмоидоскопия в последние 5 лет	2,9	2,1	2,2	1,8	1,6	<1,0 ^a	2,5	1,5	2,1	2,5		
Анализ кала в прошедшем году ⁷	6,1	6,1	7,1	7,7	4,8	3,2	5,5	6,2	6,3	6,8		

Локализация	Расовая и этническая принадлежность, %				Страховка (для лиц до 64 лет), %				Уровень образования, %			
	латиноамериканцы	белые не латиноамериканцы	афроамериканцы	азиаты	да	нет	неоконченная средняя школа	средняя школа	неоконченный колледж	неоконченная средняя школа	средняя школа	неоконченный колледж
КТ-колонография в последнем 5 лет	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a	<1,0 ^a
Маммография в прошедшем году	45,7	50,3	55,4	47,1	52,5	20,9	38,9	45,0	51,2	57,9		
Маммография в прошедшем году	43,7	48,3	55,2	49,8	51,6	20,3	39,9	41,3	50,0	53,8		
Маммография в прошедшем году	49,0	53,5	56,5	47,0	57,4	20,3	39,5	50,4	53,7	62,0		
Маммография в последние 2 года	65,4	68,0	70,9	60,1	74,1	31,4	51,9	64,7	67,8	78,1		
ПАП-тест в последние 3 года ^a	77,4	83,1	84,7	73,3	84,4	60,8	69,9	75,1	83,9	88,6		
ПСА-тест в прошедшем году ^b	25,5	37,1	30,7	17,4	29,8	10,2	20,1	30,4	34,6	44,6		
НДКТ в прошедшем году	<5,0 ^c	4,1	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c	<5,0 ^c

Примечания. КРР — колоректальный рак; РМЖ — рак молочной железы; КТ — компьютерная томография; НДКТ — низкодозная компьютерная томография; ПАП — тест Папаниколау; ПСА — простат-специфический антиген.

^aОценки (кроме рака легкого) даны с поправкой на возраст для стандартизованного населения США на 2000 г.

^bКРР-скрининг в соответствии с рекомендациями означает анализ кала за прошедший год, или сигмоидоскопию за прошедшие 5 лет, или колоноскопию за прошедшие 10 лет.

^cКРР-скрининг в соответствии с рекомендациями означает анализ кала за прошедший год, или сигмоидоскопию за прошедшие 5 лет, или колоноскопию за прошедшие 10 лет, или КТ-колонографию за прошедшие 5 лет. Данные по колонографии были собраны только за 2010 и 2015 гг.

^dАнализ кала, включая тест на скрытую кровь, или фекальный иммунохимический тест с использованием набора для теста в домашних условиях.

^eОтносительная стандартная ошибка >30% (нестабильная оценка); распространенность <1%.

^fОценка КТ-колонографии неустойчива, относительная стандартная ошибка >30%.

^gПАП-тест у женщин с сохраненной маткой.

^hПСА-тест у мужчин без РПЖ в анамнезе.

ⁱКурильщики с высоким риском — возраст от 55 до 80 лет, индекс курения ≥30 пачка-лет, курящие на момент опроса или бросившие за прошедшие 15 лет.

^jОтносительная стандартная ошибка >30% (нестабильная оценка); распространенность <5%.

ний Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) пришло к выводу, что когортные исследования, основанные на заболеваемости, свидетельствуют о снижении смертности от РМЖ примерно на 40% среди женщин в возрасте от 50 до 69 лет, проходивших скрининг, на 32% среди женщин в возрасте от 45 до 49 лет и на 17% среди женщин от 40 до 44 лет.⁵⁰

Маммографический скрининг имеет естественные ограничения в выявлении РМЖ. Его чувствительность и специфичность повышаются с возрастом женщин, в основном из-за уменьшения маммографической плотности молочной железы.⁶⁰ Точность маммографии снижается с увеличением плотности молочной железы, вследствие того что плотная паренхима затрудняет распознавание опухоли.⁶¹ Неправильное положение молочной железы при выполнении маммографии может привести к тому, что часть ткани не попадет на снимок, а неадекватная компрессия приводит к плохому качеству изображения.⁶² Способность врачей интерпретировать маммограммы значительно варьирует, в результате число вызовов на повторные исследования и чувствительность могут превышать оптимальные.⁶³ Вред, связанный с маммографией, включает кратковременное беспокойство некоторых женщин по поводу повторных вызовов,⁶⁴ ложноположительные результаты биопсии и, теоретически, редкую возможность того, что неоднократное облучение при проведении маммографии может послужить причиной развития РМЖ.⁶⁵

Оценка точности интерпретации результатов маммографии в США значительно варьирует в зависимости от квалификации врача. С.Д. Lehman и соавт. установили эталон интерпретации цифровой маммографии, сопоставив результаты работы 359 рентгенологов из 95 центров с использованием данных 6 регистров Консорциума по эпидемиологии рака молочной железы (Breast Cancer Surveillance Consortium).⁶⁰ Были установлены следующие средние параметры скрининга: вызов на повторную процедуру (11,6%); выявление опухолей молочной железы на 1000 процедур (5,1); чувствительность (86,9%) и специфичность (88,9%). Хотя у 92% рентгенологов чувствительность теста была в пределах рекомендованного диапазона, только 63% достигли рекомендованного уровня специфичности.^{60,66–70} Чувствительность и специфичность маммографии повышаются, если врач имеет возможность ознакомиться с результатами предшествующих исследований.^{71,72} J.H. Naumward и соавт. проанализировали результаты 46 тыс. последовательно выполненных маммографий и отметили, что доля повторных вызовов составила 16,6% в тех случаях, когда данные предыдущих исследований не были доступны для сравнения; 7,8%, когда у врача-рентгенолога были данные одной предшествующей маммографии; и только 6,3%, если в распоряжении врача были результаты двух или более предшествующих исследований.⁷¹ Кроме того, наблюдалось статистически значимое улучшение выявления рака (2,3 случая на 1000 исследований), если были доступны для сравнения данные не-

скольких предшествующих маммографий, а не одной.⁷¹ В идеале, рентгенолог должен иметь в распоряжении результаты всех предыдущих обследований (не только маммографий), чтобы повысить точность интерпретации, улучшить чувствительность и снизить процент вызовов на повторные процедуры, которые связаны с дополнительными переживаниями.

Визуализационные технологии значительно изменились со времен первого появления маммографии: от пленки до цифрового изображения. Сегодня на смену полноформатной цифровой маммографии (full-field digital mammography – FFDM) приходит цифровая маммография с томосинтезом (digital breast tomosynthesis – DBT), также известная как трехмерная (3D-) маммография.⁷³ Результаты цифровой и пленочной маммографии почти не различаются у женщин в возрасте от 50 до 79 лет, однако у женщин 40–49 лет благодаря более высокой маммографической плотности молочной железы чувствительность цифровой маммографии выше, правда, при этом снижается специфичность.⁷⁴ Уникальной особенностью DBT является возможность делать снимки под разными углами и получать 2D- и псевдо-3D-изображения молочной железы. 3D-изображения дают рентгенологам возможность видеть ткань молочной железы насквозь, устраняя эффект наложения слоев ткани, который не позволяет четко увидеть опухоль или, наоборот, создает впечатление аномалии там, где она на самом деле отсутствует. Современные исследователи склоняются к тому, что DBT дает лучшие или, по крайней мере, такие же результаты, как 2D-маммография, в отношении как чувствительности, так и специфичности, и имеет дополнительные преимущества по сравнению с FFDM у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы, которая определяется как маммографическая плотность >50%.^{75,76} Сейчас начато крупное проспективное исследование с целью определить, является ли DBT более эффективной технологией, чем FFDM, в снижении числа случаев выявления РМЖ на поздних стадиях.⁸

Плотность молочной железы является независимым ФР РМЖ⁷⁷ и связана со сниженной точностью маммографии из-за наложения плотных слоев ткани.^{78,79} Точность маммографии снижается с увеличением маммографической плотности, и женщины с повышенной маммографической плотностью имеют более высокий риск ложноположительных результатов, интервального рака, диагностики РМЖ на более поздней стадии и более высокую смертность от РМЖ.^{61,80} Хотя чувствительность теста для женщин с плотной тканью молочной железы повысилась с появлением новых технологий, она все еще обратно пропорциональна плотности, и среди женщин с самой высокой плотностью (тип 4 по шкале BIRADS – «Системе интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы») маммография в основном неэффективна как метод скрининга РМЖ. Накопление данных о связи между маммографической плотностью молочной железы и снижением чувствительности маммографии при-

вело к тому, что в ряде штатов законодательно закреплено требование указывать в протоколе маммографического исследования плотность молочной железы и информировать женщин о том, что результаты маммографии могут быть неточными, чтобы они могли своевременно пройти дополнительные скрининговые процедуры, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), DBT или магнитно-резонансная томография (МРТ).⁸¹ Каждый из этих методов, в особенности МРТ, продемонстрировал возрастающие возможности выявлять на более ранних стадиях рак, который невозможно обнаружить при маммографическом исследовании.^{82,83} Однако ряд факторов, в том числе отсутствие необходимой инфраструктуры, недостаток специалистов, а также их неготовность к проведению консультаций, ограничения страхового покрытия (неясно, кому именно принесут пользу дополнительные визуализационные исследования), высокая стоимость и нежелание нести дополнительные расходы, ограничивают использование других видов скрининга.^{82,84–88}

Задачи и возможности повышения эффективности скрининга рака молочной железы

Маммографический скрининг в сочетании с высококачественным лечением представляет собой один из важнейших прорывов в контроле рака за последние 50 лет, однако многие проблемы еще предстоит решить. В частности, скрининговые процедуры посещаются нерегулярно, особенно это касается женщин с низким социально-экономическим статусом, и ситуация мало изменилась за последние 10 лет. Кроме того, при аномальных результатах скрининга женщинам не всегда обеспечивается своевременное и адекватное наблюдение. Хотя качество скрининга возросло, после того как был принят «Акт стандартов качества маммографии», а чувствительность теста повысилась с развитием технических возможностей, квалификация рентгенологов, интерпретирующих результаты маммографии, варьирует в неприемлемо широких пределах, а возможностей и стимулов для исправления ситуации явно недостаточно.⁶³ Различия в качестве изображения и других ключевых факторах, которые могут повлиять на результаты скрининга, были отмечены в плохо оснащенных медицинских учреждениях, однако эти сигналы, свидетельствующие о необходимости улучшения, не являются частью обязательной процедуры оценки качества.^{62,89,90} Существуют и другие проблемы, например повышение чувствительности скрининга для женщин с высокой маммографической плотностью молочной железы, для которых обычная маммография не является достаточно точной. Этой проблеме почти не уделялось внимания, и это заставило заинтересованных лиц выступить с инициативой о принятии на федеральном и региональном уровне законов, обязывающих соответствующие организации здравоохранения заняться поисками эффективного решения. Общенациональный план контроля рака требует, чтобы инвестиции осуществлялись одновременно как в обеспечение пациентов ме-

дицинскими вмешательствами, уже доказавшими свою эффективность, так и в разработку новых приемлемых стратегий, позволяющих охватить большее число женщин и полностью реализовать возможности скрининга рака молочной железы.

Колоректальный рак

КРР занимает третье место среди всех видов рака, диагностируемых у мужчин и женщин, является третьей из самых распространенных причин онкологической смертности как среди мужчин, так и среди женщин и второй ведущей причиной смерти от рака среди всего взрослого населения США; он составляет 8% всех диагностируемых случаев рака, и на его долю приходится 8% онкологических смертей.³ По оценкам ACS, в 2018 г. будет диагностировано 140 250 случаев инвазивного КРР, а количество смертей среди мужчин и женщин составит 50 630.³ Для мужчин риск развития КРР в течение жизни составляет 4,5% (1:22), для женщин — 4,2% (1:24); у мужчин средний возраст постановки диагноза и смерти — 66 и 70 лет соответственно, у женщин — 69 и 76 лет соответственно.^{3,4} Пятилетняя выживаемость составляет 90%, если опухоль на момент постановки диагноза является локализованной, 71% — при регионарном распространении опухоли, и лишь 14% при наличии отдаленных метастазов. В период с 2008 по 2014 г. распределение локализованного, регионарно-распространенного и метастатического рака было следующим: 39; 35 и 21% соответственно.⁴

Тенденции заболеваемости колоректальным раком и смертности от него

За период с 2006 по 2015 г. заболеваемость КРР с поправкой на задержку поступления информации снижалась в среднем на 2,5% ежегодно. До 2000 г. причиной снижения заболеваемости считали совместный эффект скрининга и модификации ФР;⁹¹ тогда как начиная с 2000 г. эту тенденцию связывают, главным образом, с увеличением охвата населения скринингом (колоноскопией) и удалением предраковых новообразований.^{92,93} С 1970 по 2015 г. смертность от КРР снизилась на 52%.³ В противоположность общей тенденции, заболеваемость КРР среди взрослых американцев моложе 55 лет с 1994 по 2015 г. выросла на 51%, а смертность в период с 2005 по 2015 г. увеличилась на 11%.^{94,95} Рост заболеваемости раком прямой кишки среди лиц более молодого возраста был особенно велик: заболеваемость удвоилась с 1994 (2,6 случая на 100 тыс. населения) по 2014 г. (5,2 случая на 100 тыс. населения) среди лиц в возрасте от 20 до 49 лет.⁹⁴ R.L. Siegel и соавт. продемонстрировали, что это повышение заболеваемости было результатом выраженного когортного эффекта, который, вероятно, не исчезает с возрастом.¹⁵ Недавний анализ показал, что для взрослых американцев, родившихся около 1990 г., риск развития рака толстой кишки повышен вдвое, а риск развития рака прямой кишки — в четыре раза, по сравнению с лицами, родившимися око-

ло 1950 г., которые имеют наименьший риск.¹⁵ Смертность среди лиц младше 55 лет также увеличивалась примерно на 1% в год с 2005 по 2014 г.⁹⁶

Клинические руководства по скринингу колоректального рака

Скрининг КРР рекомендован с 1970-х годов, однако первое официальное клиническое руководство было издано ACS в 1980 г.² Последний раз руководство ACS обновлялось в 2018 г. (см. табл. 1).⁹⁷

Основными опциями скрининга являются анализ кала (фекальный иммунохимический тест [FIT] ежегодно; высокочувствительная гваяковая проба на скрытую кровь [HS-gFOBt] ежегодно; многоцелевой фекальный ДНК-тест [mt-sDNA] раз в 3 года) или визуализационные тесты (колоноскопия раз в 10 лет, КТ-колонография раз в 5 лет или гибкая сигмоидоскопия [FS] раз в 5 лет).

За исключением того что ACS рекомендует начинать скрининг в возрасте 45 лет, различия в клинических руководствах по скринингу, разработанных основными медицинскими организациями и организациями здравоохранения, являются незначительными. USPSTF (Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям), которая обновила свое руководство по скринингу КРР в 2016 г.,⁹⁸ рекомендует начинать скрининг в возрасте 50 лет и добавляет еще одну опцию — FS каждые 10 лет в сочетании с ежегодным FIT. В 2017 г. Объединенная рабочая группа США по КРР (US Multi-Society Task Force) рекомендовала в качестве предпочтительного метода скрининга колоноскопию раз в 10 лет или ежегодный FIT для лиц, не желающих проходить колоноскопию, но не возражающих против других методов скрининга, рассматриваемых как вторичные.⁹⁹

Тенденции скрининга колоректального рака

Последние данные NHIS (2015) свидетельствуют о том, что охват населения скринингом вырос с 46,8% в 2005 г. до 62,6% в 2015 г. (см. табл. 2). Несмотря на то что общий охват населения скринингом растет, показатели скрининга среди лиц от 50 до 54 лет отстают от показателей в возрастной группе 60 лет и старше. В 2015 г., по данным NHIS, только 48% лиц в возрасте от 50 до 54 лет сообщили о том, что регулярно проходят скрининг.⁴⁷ В табл. 3 приведены данные по скринингу КРР в зависимости от расовой и этнической принадлежности, наличия медицинской страховки у лиц моложе 64 лет и уровня образования.⁴⁷

Польза, ограничения и вред

Данные РКИ подтверждают, что скрининг КРР с помощью gFOBt или FS приводит к снижению заболеваемости этим видом рака и смертности от него.^{6,97,100–102} Скрининг связан с уменьшением заболеваемости КРР, поскольку позволяет выявить и удалить предраковые новообразования

во время колоноскопии после положительного неколоноскопического теста или при непосредственном обнаружении таких новообразований при проведении колоноскопического скрининга. Смертность от КРР снижается благодаря уменьшению заболеваемости и выявлению скрытых опухолей во время скрининга. Базируясь на результатах РКИ, подтвердивших эффективность анализов кала или визуализационных методов, вывод о пользе всех остальных аналогичных тестов был сделан на основании данных наблюдательных исследований, продемонстрировавших способность этих тестов выявлять как КРР на ранних стадиях, так и запущенные аденомы.^{102,103}

Данные анализа микросимуляционных моделей, созданных Рабочей группой по КРР консорциума CISNET (Cancer Interventions and Surveillance Modeling Network), также позволили сравнить долговременные результаты используемых в США различных стратегий скрининга и предполагаемый вред, связанный с этими стратегиями, с учетом количества колоноскопий в течение жизни и их побочных эффектов.¹⁰⁴ Эти модели^{104–106} предоставили данные в поддержку рекомендаций по скринингу КРР, разработанных USPSTF⁹⁸ и ACS.⁹⁷ Анализ микросимуляционных моделей скрининга (MISCAN) продемонстрировал сходный долговременный положительный эффект всех рекомендованных стратегий, который выражается в количестве потенциально предотвратимых смертей (19–22) и приобретенных лет жизни (215–248) на 1000 взрослых 40-летних людей, которые будут регулярно проходить скрининг в возрасте от 50 до 75 лет.¹⁰⁴

Неприятные ощущения, связанные с колоноскопией, включают подготовку кишечника, боль в животе, боль во время проведения процедуры, вазовагальный обморок или предобморочное состояние. Серьезные побочные эффекты скрининга являются редкими и, главным образом, связаны с колоноскопией (кровотечения, кардиореспираторные осложнения седации), проводимой в качестве первичного скринингового теста или в качестве последующего теста после положительного результата неколоноскопических исследований. Риск подобных осложнений выше у людей старшего возраста и лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями.^{102,107,108} Колоноскопия также связана с незначительным повышением риска сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после процедуры, и этот риск обычно выше у пожилых людей. В одном из исследований, проведенном среди пользователей программы Medicare*, число сердечно-сосудистых событий, потребовавших госпитализации или посещения отделения неотложной помощи в течение 30 дней после колоноскопии, составило 0,45 на 1000 процедур.¹⁰⁹ В отдельном исследовании, использовавшем данные регистров, число случаев стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта или транзиторной ишемической атаки за 30-дневный период после колоноскопии составило 1,4 на 1000 процедур; повышение риска было связано с возрастом, наличием со-

* Программа льготного страхования для уязвимых категорий населения — пенсионеров, инвалидов и т. п.

путствующих заболеваний и выполнением дополнительных процедур во время колоноскопии.¹¹⁰ Негативный эффект ложноположительных результатов неколоноскопических тестов частично нейтрализуется, если последующая колоноскопия оказалась нормальной и пациент выпадает из скринингового пула на следующие 10 лет – временной интервал, рекомендованный при нормальных результатах скрининговой колоноскопии.

Такие тесты, как HS-gFOBТ, FIT или mt-sDNA, как отмечалось выше, не несут непосредственного вреда (за исключением стресса, связанного с ложноположительными результатами¹¹¹). Негативные эффекты этих тестов ассоциируются в основном с последующей колоноскопией. Однако возникают опасения по поводу ситуации, при которой результаты фекального ДНК-теста оказываются положительными, а колоноскопия – отрицательной; эти опасения основаны на предположении, что положительный результат теста, чувствительного к отделившейся ДНК, может свидетельствовать о раке какого-либо другого органа. Хотя немногочисленные проведенные исследования не выявили повышения заболеваемости каким-либо другим видом рака (не КРР) или повышения смертности,¹¹² недавнее исследование G.S. Cooreg и соавт., в котором 12 пациентов с положительными результатами mt-sDNA и отрицательной последующей колоноскопией были повторно протестированы спустя 11–29 мес после первичного скрининга, заставило вновь обратиться к этой проблеме. Во время повторного исследования у 7 пациентов результаты фекального теста и колоноскопии были отрицательными, из оставшихся пяти у троих повторная колоноскопия была положительной (три аденомы, две из которых – на поздней стадии); это заставляет предположить, что результаты первой колоноскопии были ложноотрицательными.¹¹³

Побочные эффекты КТ-колонографии аналогичны эффектам колоноскопии и включают неприятные ощущения, связанные с подготовкой кишечника, боль в животе, боль во время процедуры, вазовагальный обморок или предобморочное состояние. Потенциально серьезные осложнения встречаются редко и включают перфорацию кишки (по оценкам, только в 0,02% проводимых процедур) и возможность развития рака вследствие воздействия радиации во время единичного или неоднократного исследования.¹⁰² Как при любом рентгеновском исследовании, воздействие радиации несет определенный риск, хотя средняя доза при колонографии (от <1 до 2 миллизивертов [мЗв])¹¹⁴ меньше, чем средняя допустимая доза облучения в США (3 мЗв в год).¹¹⁵ Такой низкий уровень облучения один раз в 5 лет был признан несущественным ФР в контексте потенциального увеличения продолжительности жизни и возможности избежать смерти от КРР.¹¹⁶ Более частая находка, которую можно признать положительной или нет в каждом индивидуальном случае, – это выявление во время скринингового теста новообразований за пределами толстой кишки. J.S. Lin и соавт., проанализировав результаты 21 исследования,

установили, что потенциально важные находки (категория E4), повлекшие за собой дополнительные тесты, составили от 1,7 до 12%.¹⁰² В регулярном обзоре USPSTF отмечается, что на основании имеющихся эмпирических данных нельзя однозначно признать выявление экстракишечных новообразований при скрининге КРР положительным или отрицательным фактом.¹⁰²

Задачи и возможности повышения эффективности скрининга колоректального рака

Несмотря на то что скрининг КРР способствует снижению заболеваемости и смертности, охват населения этим видом скрининга все еще значительно ниже, чем скринингом РМЖ или РШМ.¹¹⁷ Можно назвать несколько взаимно не исключаящих факторов, препятствующих более широкому распространению скрининга КРР: плохая информированность населения, отсутствие рекомендаций со стороны врачей, культурные и религиозные предрасположения, страх, а также прямые и косвенные финансовые барьеры.¹¹⁸ Увеличение охвата населения этим видом скрининга также сталкивается со специфическими препятствиями. Независимо от выбора скринингового теста, завершение многоступенчатой процедуры представляет определенные сложности для пациента: он должен взять образец стула и предоставить его для анализа или пройти полную подготовку кишечника (которая воспринимается многими как трудная и неприятная); вероятнее всего, придется отпрашиваться с работы, чтобы пройти процедуру, которая сопряжена с редким, но существенным риском. Опыт показывает, что комплекс мер, в том числе специальные памятки для пациентов и врачей, устранение финансовых и организационных барьеров, способствуют увеличению показателей скрининга.¹¹⁹ Например, в сертифицированных медицинских центрах, где применяется такой комплексный подход, показатели скрининга за 5 лет увеличились на 12%.¹²⁰ Клинические исследования подтверждают, что активная пропаганда может помочь охватить скринингом более широкие слои населения.¹²¹

Хотя показатели скрининга варьируют среди представителей разных расовых и этнических групп, проблема доступности колоноскопии по-прежнему остается актуальной; в зависимости от страхового покрытия, скрининговая или последующая колоноскопия могут обойтись в значительную сумму. В соответствии с «Актом о защите пациентов и доступной медицинской помощи» скрининговая колоноскопия должна покрываться медицинской страховкой, однако если неколоноскопический тест пациента оказался положительным, последующая колоноскопия будет покрываться страховкой лишь частично. Эта практика сохраняется и для лиц, пользующихся программой Medicare. Лица, застрахованные программой Medicare, у которых во время скрининга был обнаружен кишечный полип, или лица, проходящие колоноскопию после положительного неколоноскопического теста, должны доплачивать за эту процедуру, и доплата может

оказаться весьма существенной. По данным исследования, проведенного в Техасе, показатели скрининга возросли на 18%, после того как подобные доплаты были отменены.¹²² Сейчас одобрен закон, запрещающий взимание дополнительной платы за колоноскопию, назначенную после выявления кишечного полипа, с пользователей программы Medicare.

Хотя существует несколько вариантов скрининговых тестов, завершение каждого из них связано с определенными проблемами для пациента. Исследования показали, что некоторые пациенты с положительным результатом неколоноскопического теста не получают адекватного и своевременного последующего наблюдения даже в тех системах здравоохранения, где общие показатели скрининга высоки.¹²³ Новые перспективные технологии, основанные на выявлении молекулярных онкомаркеров с помощью анализа крови, могут помочь сделать скрининг более приемлемым для людей, которые не склонны проходить существующие скрининговые процедуры, однако эти тесты должны работать как минимум не хуже тех, которые доступны сейчас.

Несмотря на все существующие проблемы, осведомленность о рекомендациях по скринингу КРР начиная с 50-летнего возраста достаточно высока, показатели скрининга растут и цель максимального охвата населения этим видом скрининга практически повсеместно принята в качестве одной из обязательных задач здравоохранения. При общей положительной тенденции, показатели скрининга среди людей в возрасте от 50 до 54 лет ниже, чем среди людей старше 60 лет. Как отмечалось выше, по данным NHIS от 2015 г., только 48% лиц от 50 до 54 лет сообщили о том, что соблюдают график скрининговых процедур.⁴⁷ Принимая во внимание повышенный риск КРР среди более молодого поколения, ACS особо подчеркивает в своих рекомендациях возможность более раннего начала скрининга — в возрасте от 45 до 49 лет, и никак не позже 50.

Скрининг способствовал снижению заболеваемости и смертности от КРР, и, принимая во внимание существующие тенденции, можно ожидать, что это снижение будет продолжаться. Весьма вероятно, что в течение ближайших 10 лет КРР перестанет быть причиной номер два онкологической смертности. Кампания, инициированная ACS, Центрами по контролю и профилактике заболеваний и Национальным круглым столом по КРР, — «80% скрининг КРР к 2018 г.» — явилась катализатором общенационального процесса, приведшего к увеличению показателей скрининга.¹²⁴ Скрининг КРР экономически эффективен, поскольку выявление полипов и их удаление — гораздо более частый результат скрининга, чем выявление злокачественных опухолей, что, в конечном итоге, позволяет избежать всех последующих затрат на лечение КРР.

В настоящее время ACS в сотрудничестве с многочисленными партнерами — участниками Национального круглого стола по КРР и другими организациями — фокусирует внимание на достижении новой цели: 80% охвата скринингом КРР населения всех регионов в возможно

более короткие сроки. Эта цель требует объединенных усилий и политической воли для преодоления существующих барьеров и обеспечения доступа к высококачественному медицинскому обслуживанию.

Рак шейки матки

По оценкам ACS, в 2018 г. инвазивный РШМ будет диагностирован у 13 240 американских женщин и вызовет 4170 смертей.³ Для американских женщин риск заболеть в течение жизни составляет 0,6% (1 из 162 женщин), средний возраст на момент постановки диагноза — 50 лет, средний возраст смерти — 58 лет.^{3,4} Пятилетняя выживаемость составляет 92% для локализованной опухоли, 56% для регионарно распространенного рака и только 17% при наличии отдаленных метастазов. За период с 2008 по 2014 г. распределение локализованного, регионарно распространенного и метастатического рака было следующим — 45; 36 и 15% соответственно.⁴

Тенденции заболеваемости раком шейки матки и смертности от него

Снижение заболеваемости РШМ и смертности от него начиная с середины прошлого века является самым значительным из всех когда-либо отмеченных для конкретной формы рака. С конца 1940-х годов до 1983 и 1984 гг. заболеваемость РШМ и смертность от него снизились на 70 и 75%, что в значительной мере явилось результатом введения скринингового цитологического исследования.¹²⁵ В среднем снижение заболеваемости и смертности за этот период составляло 4% в год.¹²⁵ Позже, в период с 2006 по 2015 г., этот процесс замедлился: с поправкой на задержку поступления информации, снижение заболеваемости составляло около 0,2% в год,⁴ при этом заболеваемость среди белых женщин увеличивалась на 0,5%, а среди темнокожих снижалась на 3,6% ежегодно.⁴ Смертность от РШМ среди всех американских женщин снижалась за этот же период на 0,7% в год, при этом среди белых женщин — на 0,2%, а среди темнокожих — на 2,4% в год. S.S. Devisa и соавт. отмечали в 1987 г., что увеличение количества гистерэктомий также способствовало уменьшению смертности, поскольку снижало риск развития цервикального рака.¹²⁵ В 2017 г. A.L. Veavis и соавт. указали, что данные о заболеваемости и смертности от цервикального рака, возможно, занижены, поскольку женщины, прошедшие гистерэктомию, также включались в статистические данные по заболеваемости и смертности.¹²⁶ Доля цервикальных интраэпителиальных неоплазий III степени (CIN III) и аденокарцином *in situ* (AIS) значительно выше, чем доля инвазивного рака, и, по данным четырех регистров, общие показатели CIN III/ AIS составляют 47,0 на 100 тыс. населения (диапазон 19,2–69,8 на 100 тыс.).¹²⁷

Клинические руководства по скринингу рака шейки матки

Совместное руководство ACS, Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии и Американ-

ского общества клинической патологии^{128,129} рекомендует скрининговые стратегии и опции в зависимости от возраста женщины, данных предшествующих скрининговых исследований и выбора теста (табл. 1). Дополнительные детали для женщин с положительными результатами скринингового теста или для женщин из различных групп риска даны в руководстве.^{128,130}

Рекомендации USPSTF для женщин из группы умеренного риска были обновлены в 2018 г. и аналогичны рекомендациям, данным в совместном руководстве, за исключением того, что отдельное тестирование на вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (врВПЧ) каждые 5 лет предлагается в качестве дополнительной опции для женщин в возрасте 30–65 лет.^{131–133} Ожидается, что такое тестирование заменит обычный цитологический скрининг в этой возрастной группе, а также потенциально в возрастной группе до 30 лет. Руководства по отдельному тестированию на врВПЧ были разработаны консорциумом организаций,¹³⁴ однако остается неясным, как скоро такой вид скрининга станет широко распространенным и доступным для женщин и для врачей.

Тенденции скрининга рака шейки матки

Последние данные NHIS (2015) свидетельствуют о том, что охват населения цитологическим скринингом раз в 3 года снизился с 85,4% в 2005 г. до 81,6% в 2015 г. (табл. 2). В табл. 3 приведены данные по скринингу РШМ в зависимости от расовой/этнической принадлежности, наличия медицинской страховки (для лиц до 64 лет) и образования.

Польза, ограничения и вред

Тест Папаниколау (ПАП-тест) является высокоэффективным, хотя и относительно низкотехнологичным, и связан со значительной долей ошибок.¹²⁹ Жидкостная цитология, при которой мазок из шейки матки помещают в фиксирующий раствор, встряхивают, фильтруют и распределяют на стеклянной пластинке, заменила традиционный ПАП-тест в качестве основной скрининговой процедуры. Хотя жидкостная цитология по чувствительности не уступает традиционному ПАП-тесту, ее техническое качество выше.¹³⁵ Успех ПАП-теста в значительной степени был обусловлен его частым повторением, поскольку однократный тест давал высокий уровень ложноотрицательных результатов (28–41%).^{136,137}

Установлена выраженная связь между персистирующей инфекцией определенными подтипами врВПЧ и РШМ.¹³⁸ Тест на наличие ДНК врВПЧ (врВПЧ-ДНК) или РНК врВПЧ сейчас используется для скрининга в качестве ко-теста ПАП или дополнительного теста после положительных результатов цитологии, например наличия атипичных клеток плоского эпителия неясного значения или атипичных клеток железистого эпителия неясного значения; в некоторых странах для скрининга РШМ используется только врВПЧ-тестирование. На данный момент в США используются пять одобренных FDA тестов,

основанных на различных методах выявления ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска или специфичных для типов 2 и 14 врВПЧ.¹³⁹ ВПЧ-тесты в качестве самостоятельных или ко-тестов ПАП значительно повышают чувствительность скрининга, по сравнению с только цитологическим исследованием, хотя и за счет снижения специфичности.¹³⁹

Негативные эффекты скрининга РШМ включают кратковременное беспокойство по поводу положительных результатов теста, а также боль, кровотечение и риск инфекции при проведении кольпоскопии и биопсии. Потенциальный вред, связанный с лечением цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), обусловлен самой процедурой и включает боль, кровотечение, риск инфекций и т. п.; отдаленные последствия связаны с ослаблением шейки матки, что повышает риск преждевременных родов.¹³⁵

Задачи и возможности повышения эффективности скрининга рака шейки матки

Скрининг РШМ коренным образом изменил эпидемиологическую картину этого заболевания в США, однако его потенциал еще полностью не реализован. Часть женщин не соблюдают график скрининга или вообще не проходят процедуру. По имеющимся данным, в 2015 г. положенную скрининговую процедуру не прошли 14 млн женщин.¹⁴⁰ Необходимы соответствующие меры, направленные на охват скринингом этой категории. Недавний обзор показал, что 41% врачей проводят скрининг по крайней мере в одной возрастной группе чаще, чем указано в рекомендациях, в том числе 10% проводят ПАП-тест сексуально активным женщинам моложе 21 года и 22% ежегодно проводят ПАП-тест женщинам от 21 года до 29 лет.¹⁴¹ Необходимо настойчиво убеждать врачей придерживаться рекомендованных интервалов скрининга. Появление вакцинации против ВПЧ и ВПЧ-тестов, несомненно, полностью изменит наш подход к профилактике и скринингу РШМ, и, вероятно, тестирование на врВПЧ, в конечном итоге, станет единственным методом скрининга цервикального рака.

Рак предстательной железы

РПЖ является наиболее часто диагностируемым некрожным видом рака среди американских мужчин и второй ведущей причиной мужской онкологической смертности. По оценкам ACS, в 2018 г. число вновь диагностированных случаев инвазивного РПЖ в США составит 164 690, а число смертей — 29 430.³ Риск развития РПЖ в течение жизни составляет 11,6% (1 из 9 мужчин), средний возраст на момент постановки диагноза — 66 лет, средний возраст смерти — 80 лет.^{3,4} Абсолютный риск значительно выше у темнокожих мужчин, по сравнению с белыми; у темнокожих 30-летний риск, начиная с возраста 40 лет, составляет 15,9% (1:6,3), у белых — 10,9% (1:9,2).⁴ Пятилетняя выживаемость равна 100%, если рак на момент постановки диагноза является локализован-

ным или регионарно распространенным, при наличии отдаленных метастазов этот показатель равен 30%. За период с 2008 по 2014 г. распределение рака при постановке диагноза было следующим: 78% — локализованный, 12% — регионарно распространенный, 5% — с отдаленными метастазами.⁴

Тенденции заболеваемости раком предстательной железы и смертности от него

Число случаев РПЖ стремительно увеличилось в конце 1980-х — начале 1990-х годов, после того как тест на простат-специфический антиген (ПСА) превратился из теста, используемого для мониторинга пациентов с уже установленным РПЖ, в тест для скрининга.^{4,142} Это привело к тому, что заболеваемость РПЖ в США за период с 1988 по 1992 г. увеличивалась на 16,5% среди мужчин всех возрастов и на 23,4% среди мужчин моложе 65 лет.⁴ С 1992 по 1996 г. заболеваемость снизилась на 29%, демонстрируя классическую картину подъема и спада, когда с введением нового теста выявляются преимущественно медленно растущие, скрытые опухоли, которые при отсутствии скрининга были бы выявлены на более поздней стадии или не были бы выявлены никогда в случае истинно индолентного РПЖ или смерти от других причин. В конце 1990-х годов заболеваемость достигла того же уровня, что и до внедрения скрининга, и с 2001 г. она снижается. За период с 2006 по 2015 г. скорректированная с учетом задержки поступления информации заболеваемость снижается ежегодно на 5,5% (5,6% для белых мужчин, 5,0% для темнокожих) и на 7,4% с 2011 г.⁴, после сообщения о предложенных изменениях в рекомендациях USPSTF: вместо рекомендованного ранее принятия совместно с врачом решения о прохождении скрининга, скрининг вообще не рекомендуется.¹⁴³ С 1975 по 1987 г. смертность от РПЖ увеличивалась на 1% в год, а с 1887 по 1991 г. — на 3% в год. С 1991 г. смертность снижается: за период с 2006 по 2015 г. — на 2,9% ежегодно (на 2,7% среди белых мужчин и на 4,2% среди темнокожих).⁴

Клинические руководства по скринингу рака предстательной железы

Действующее клиническое руководство ACS по скринингу РПЖ было опубликовано в 2010 г.,¹⁴⁴ и в нем говорится, что мужчины с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны иметь возможность принимать информированное / совместное с врачом решение о прохождении скрининга с помощью ПСА-теста с последующим ректальным пальцевым исследованием или без него после получения информации о пользе, рисках и спорных моментах, касающихся скрининга РПЖ (табл. 1).¹⁴⁴ Руководство USPSTF от 2018 г. аналогично руководству ACS: в нем говорится, что решение о прохождении скрининга мужчинами в возрасте от 55 до 69 лет должно быть индивидуальным и приниматься после обсуждения с врачом преимуществ и недостатков скрининга с учетом личных ценностей и предпочте-

ний.¹⁴⁵ Руководство, изданное Американской урологической ассоциацией¹⁴⁶, также подчеркивает, что решение о скрининге должно приниматься мужчинами от 55 до 69 лет после взвешивания всех «за» и «против»; для мужчин, выбравших скрининг, процедура проводится раз в два года.¹⁴⁷ Кроме того, Американская урологическая ассоциация рекомендует принимать индивидуальное решение о скрининге мужчинам 40–54 лет, входящим в группу высокого риска, и мужчинам старше 70 лет с хорошим состоянием здоровья.

Тенденции скрининга рака предстательной железы и совместного принятия решения

В 2005 г. 41% мужчин в возрасте 50 лет сообщили о том, что прошли скрининговый ПСА-тест в предшествующем году. В 2008 г. этот показатель вырос до 44%, однако в 2013 г. упал до 35%, и с тех пор (2013–2015) остается относительно стабильным (см. табл. 2).⁴⁷ В табл. 3 представлены данные по скринингу РПЖ в 2015 г. в зависимости от расовой и этнической принадлежности, наличия медицинской страховки (у лиц до 64 лет) и образования.⁴⁷ Недавнее снижение показателей ПСА-тестирования объясняется в основном изменениями в клиническом руководстве USPSTF от 2012 г., в котором скрининг РПЖ не рекомендовался;¹⁴⁸ однако в обновлении от 2018 г. организация вернулась к прежнему пункту о совместном с врачом принятии решения о прохождении скрининга.¹⁴⁵ Данные о совместном принятии решения свидетельствуют, что в 2015 г. 63% мужчин в возрасте 50 лет и старше сообщили, что в предшествующем году обсудили по крайней мере один элемент в рамках совместного принятия решения.¹⁴⁹ В том же году только 17% мужчин, недавно прошедших ПСА-тест, сообщили о том, что полноценно участвовали в совместном принятии решения; этот процент был даже ниже среди мужчин без среднего образования, по сравнению с выпускниками колледжей.¹⁵⁰

Польза, ограничения и вред скрининга рака предстательной железы

Сывороточный ПСА представляет собой гликопротеин, секретируемый эпителиальными клетками предстательной железы. Как отмечалось выше, в 1989 г. этот тест был одобрен для мониторинга состояния пациентов с диагнозом РПЖ и отслеживания появления метастазов, однако значительная часть американских мужчин уже проходили скрининг с помощью этого метода еще до того, как были разработаны соответствующие клинические руководства. Три крупных РКИ оценивали эффективность скрининга РПЖ: 1) американское исследование скрининга рака предстательной железы, легкого, колоректального и овариального рака (PLCO)151; 2) европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ (ERSPC)¹⁵²; 3) недавно опубликованное Кластерное рандомизированное исследование ПСА-теста для скрининга РПЖ.¹⁵³ Только РКИ ERSPC продемонстрировало значительное снижение смертности, связанное с приглашени-

ем на скрининг (относительный риск [ОР] 0,79; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,69–0,91). Результаты исследования PLCO, в котором был сделан вывод о повышении смертности среди участников, проходивших скрининг (ОР 1,04; 95% ДИ 0,87–1,24), были недостоверными из-за широкой распространенности скрининга в популяции еще до начала исследования, а также из-за того, что участники контрольной группы проходили скрининг как во время исследования, так и в период последующего наблюдения.^{151,154} Кластерное рандомизированное исследование ПСА-теста, которое не продемонстрировало статистически значимой связи между приглашением на однократное ПСА-тестирование и смертностью от РПЖ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,94–1,03), подверглось критике из-за низкого отклика участников (34%) и распространенности ПСА-тестирования (40%) в общей популяции в период исследования.¹⁵⁵ А. Tsodikov и соавт. сделали попытку согласовать между собой результаты РКИ PLCO и ERSPC, оценивая среднее время опережения (mean lead time – MLT), т. е. среднее время между диагнозом на скрининге и диагнозом, который был бы поставлен без скрининга, в каждой из групп обоих исследований. Чтобы устранить эффект контаминации в контрольной группе PLCO, авторы рассматривали MLT как ковариату для оценки уровня скрининга в обеих группах этих исследований. После поправок на интенсивность скрининга и влияния MLT на снижение риска смерти от РПЖ, исследователи отметили сходное снижение ожидаемого риска смерти за 11 лет последующего наблюдения: с 25 до 31% в ERSPC и с 27 до 32% в PLCO.¹⁵⁶ Эти новые данные приводят почти противоположные результаты двух РКИ к общему знаменателю и позволяют сделать вывод о том, что скрининг с помощью ПСА-теста связан со снижением смертности от РПЖ. Однако, принимая во внимание существенные побочные эффекты лечения этого вида рака, нельзя недооценивать важность принятия информированного / совместного с врачом решения о прохождении скрининга.

В профессиональной среде нет единого мнения относительно ценности ПСА-теста в качестве инструмента для ранней диагностики РПЖ. Это обусловлено, главным образом, тем, что ПСА-тест не позволяет отличить менее агрессивные формы рака от более агрессивных; кроме того, нет определенных пороговых значений ПСА, которые однозначно свидетельствовали бы об отсутствии РПЖ.¹⁵⁷ А. J. Vickers и соавт. утверждают, что фактически уровень ПСА у ранее не проходивших скрининг мужчин является четким предиктором смерти от РПЖ в течение 25 лет¹⁵⁸ и что изоформы ПСА дают больше информации о степени агрессивности опухоли, чем просто уровни ПСА.¹⁵⁹

Негативные эффекты скрининга РПЖ включают ложноположительные результаты, биопсию и гипердиагностику.¹⁶⁰ В исследовании PLCO показатель ложноположительных результатов у мужчин, прошедших по крайней мере одну скрининговую процедуру, составил 10,4%; этот же показатель у участников исследуемой группы, кото-

рым была выполнена как минимум одна биопсия, составил 12,6%.²⁰ Показатель ложноположительных результатов в РКИ ERSPC был выше (17,8%), что было обусловлено установленным низким пороговым значением положительного ПСА-теста. Количество осложнений, связанных с биопсией, в исследовании PLCO было небольшим (2%); осложнения включали в основном кровотечения, нарушения мочеиспускания и инфекции.¹⁶¹ Гипердиагностика в РКИ PLCO, которая оценивалась как «лишние» случаи только по отношению к раку, выявленному на скрининге, составила 20,7%.¹⁶⁰ Модельный анализ, выполненный R. Gulati и соавт., показал, что заниженные пороговые значения ПСА для направления на биопсию приводят к повышению¹⁶² вероятности гипердиагностики. Хотя эти протоколы больше подходят для мужчин из группы высокого риска, они, тем не менее, могут быть связаны с неприемлемыми компромиссами. Поскольку существует неопределенность в оценке соотношения пользы и вреда скрининга РПЖ, обсуждение потенциального вреда, связанного с лечением этого вида рака, должно стать обязательной частью совместного принятия решения о прохождении скрининга. Наиболее частыми побочными эффектами лечения являются недержание мочи и эректильная дисфункция, и абсолютный риск каждого из них варьирует в зависимости от метода лечения (радикальная простатэктомия, лучевая терапия или консервативное лечение) и характеристик самого пациента. В исследовании PIVOT (Cancer Intervention versus Observation Trial – Активное вмешательство или наблюдение при раке) у 17,1% мужчин после радикальной простатэктомии наблюдалось недержание мочи и у 81,1% – нарушение эректильной функции, по сравнению с 8,4 и 44,1% соответственно в группе, проходившей консервативное лечение.¹⁶³ При сравнении лучевой терапии с консервативным лечением наблюдается примерно та же картина.¹⁶⁰ Тем не менее при любом методе лечения отмечается значительная вариабельность исходов.

Задачи и возможности повышения эффективности скрининга рака предстательной железы

После нескольких лет существования противоречивых клинических руководств, разработанных разными организациями, врачи и пациенты сейчас могут двигаться вперед с большим ощущением уверенности относительно использования скрининга РПЖ после принятия совместного решения. Неудивительно, что доля мужчин, сообщивших о недавнем прохождении скрининговой процедуры, снизилась после опубликования в 2012 г. рекомендаций USPSTF отказаться от скрининга этого вида рака. Более того, многие врачи еще не преодолели барьеры, препятствующие обсуждению с пациентом всех возможностей скрининга и принятию совместного решения. В результате, весьма вероятно, что некоторые врачи просто рекомендуют скрининг, некоторые советуют не проходить скрининг, а часть вообще предпочитают не касаться этой темы.¹⁴⁹ Одна из важнейших задач в улучшении ка-

чества скрининга РПЖ состоит в том, чтобы помочь врачам первичного звена не просто рекомендовать скрининг, а делать это после квалифицированного обсуждения и принятия совместного решения. ACS разработало специальные инструкции в помощь врачам при обсуждении с пациентами возможностей скрининга.¹⁶⁴

Оптимальный способ оценки и дальнейших врачебных действий в отношении мужчин, у которых был выявлен повышенный уровень ПСА, пока не найден. Признание того факта, что нет такого значения ПСА, которое однозначно позволяло бы исключить РПЖ, заставляет рассматривать уровень ПСА в контексте других ФР. Например, согласно клиническому руководству ACS, индивидуальная оценка риска должна проводиться, если уровень ПСА составляет 2,5–4,0 нг/мл; врач должен принять во внимание такие ФР, как афроамериканское происхождение, случаи РПЖ в семье, пожилой возраст, аномальные результаты ректального пальцевого исследования, результаты предшествующих биопсий и возраст-специфический уровень ПСА.¹⁴⁴ Широко используемый сейчас калькулятор оценки риска РПЖ – Prostate Cancer Prevention Trial Prostate Cancer Risk Calculator – впервые стал доступен в 2006 г.¹⁶⁵ и был обновлен в 2012 г. Новая версия включает возможность прогнозировать риск низкоккачественного (индекс Глисона <7) по сравнению с высококкачественным раком, что может помочь при принятии решения о необходимости биопсии.^{166,167} Альтернативный подход к стратификации риска с учетом таких показателей, как возраст, возраст-специфический уровень ПСА и ФР, был предложен в рекомендациях по скринингу и направлению на биопсию, разработанных исследователями из Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга.¹⁶⁸ Эти алгоритмы стратификации риска / принятия решения направлены на повышение эффективности скрининга и уменьшение негативных последствий, связанных с биопсией и лечением РПЖ низкого риска.

Вероятно, наилучший способ достичь оптимального соотношения пользы и вреда – это продолжать изучение возможностей прогнозирования развития болезни. Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что некоторые опухоли предстательной железы имеют агрессивный характер и высокий риск смерти, однако значительная часть опухолей характеризуется индолентным течением. Попытки разграничить клинически значимый и незначимый рак простаты включают гистопатологическую градацию и геномный анализ. Система Глисона, основанная на градации дифференцировки клеток, занимающих наибольшую и вторую по величине площадь в образце биопсии, по шкале от 1 до 5 (от максимальной до минимальной степени дифференцировки), значительно эволюционировала за пять десятилетий со времени своего появления.^{169,170} Это означает, что если сегодня диагностирован рак с индексом Глисона 3+3 (сумма градаций в двух областях образца ткани равна 6), то этот рак будет рассматриваться как индолентный с большей

вероятностью, чем при таком же индексе 15 лет назад. Сегодняшняя классификация, которая больше учитывает градации, чем суммарный индекс Глисона, была недавно включена в восьмое издание руководства по стадированию рака, изданное Американским объединенным комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer).^{169,171,172} Вместо индекса Глисона с потенциальным диапазоном от 2 до 10 был принят диапазон для групп градаций от 1 до 5. Индексы Глисона от 2 до 5, которые редко используются и не должны учитываться при интерпретации результатов толстоигольной биопсии, были объединены с индексом 6 (градации 3+3) в общую группу градаций 1. Классификация рака с индексом Глисона 3+3 как относящегося к группе градаций 1 по шкале от 1 до 5 (вместо прежнего индекса 6 по шкале от 2 до 10) подчеркивает его индолентный характер.¹⁷³ Были созданы также геномные профили менее агрессивных форм рака по сравнению с более агрессивными. Тесты для оценки риска прогрессирования опухоли находятся в стадии становления, как и наши представления об оптимальном использовании этих тестов в процессе принятия клинических решений.¹⁷⁴

Недавние данные показывают, что более 40% мужчин, у которых на скрининге был диагностирован рак с низким индексом Глисона, предпочитают находиться под активным наблюдением, а не приступать к немедленному лечению.¹⁷⁵ Сейчас доступны клинические руководства, помогающие отобрать мужчин, которым следует предложить активное наблюдение¹⁷⁶. Растущая доля мужчин, которые выбирают такой метод при РПЖ низкого риска, свидетельствует о прогрессе, достигнутом в снижении негативных эффектов лечения. Возможность принимать решения о выборе метода лечения с большей уверенностью остается одной из важнейших целей.

Рак легкого

Рак легкого – самый распространенный вид рака в США и причина номер один онкологической смертности. Прогнозы ACS на 2018 г. говорят о том, что инвазивный рак легкого будет диагностирован у 234 030 американских мужчин и женщин и 154 050 человек умрут от этого заболевания.³ Для мужчин риск развития рака легкого в течение жизни составляет 6,9% (1 из 15 мужчин), для женщин – 5,9% (1 из 17 женщин). Эти оценки являются общепопуляционными и не отражают гораздо более высокий риск рака легкого для курильщиков и гораздо более низкий – для некурящих. Для мужчин средний возраст постановки диагноза и смерти составляет 70 лет и 72 года соответственно, для женщин – 71 год и 76 лет соответственно.^{3,4} Пятилетняя выживаемость для локализованного на момент постановки диагноза рака составляет 56%, для регионарно распространенного – 30% и только 5% при наличии отдаленных метастазов. В период с 2008 по 2014 г. распределение локализованного, регионарно распространенного и метастатического рака составляло 16; 22 и 57% соответственно.⁴

Тенденции заболеваемости раком легкого и смертности от него

За период с 2006 по 2015 г. скорректированная с учетом задержки поступления информации заболеваемость раком легкого снижалась в среднем на 2,0% в год, а с 2011 по 2015 г. даже быстрее — на 2,2% в год.⁴ Тенденции заболеваемости и смертности от рака легкого варьируют в зависимости от пола. Заболеваемость среди мужчин снижается с 1980-х годов, в то время как заболеваемость среди женщин начала снижаться только в середине 2000-х годов и темпы снижения среди мужчин примерно вдвое выше, чем среди женщин.³ Скорректированная по возрасту смертность среди мужчин снизилась на 45% начиная с 1990 г., а смертность среди женщин — только на 19% с 2003 г.⁴

Клинические руководства по скринингу рака легкого

Клиническое руководство ACS по скринингу рака легкого было обновлено в 2013 г.¹⁷⁷, а в 2018 г. были уточнены некоторые формулировки (см. табл. 1).²⁶ Большинство клинических руководств по скринингу рака легкого, созданных разными организациями, придерживается критериев возраста и риска, которые использовались в Национальном исследовании скрининга рака легкого (NLST),¹⁷⁸ хотя есть некоторые исключения. В обновленном в 2014 г. клиническом руководстве USPSTF скрининг рака легкого рекомендуется проходить людям в возрасте от 55 до 80 лет, которые имеют историю курения и общее состояние здоровья, соответствующие критериям NLST.¹⁷⁹ Центры государственного страхования по программам Medicare и Medicaid (Centers for Medicare and Medicaid Services — CMS) включают в страховое покрытие скрининг рака легкого для пользователей Medicare, отвечающих критериям NLST, но только до достижения ими возраста 77 лет.¹⁸⁰ Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) рекомендует ежегодный скрининг рака легкого в соответствии с критериями NLST тем, у кого нет дополнительных ФР (группа 1), хотя и не устанавливает возраст прекращения скрининга, рекомендуя продолжать его до тех пор, пока пациенты способны пройти соответствующее лечение.¹⁸¹ NCCN рекомендует людям с дополнительными ФР, повышающими 5-летний риск развития рака легкого свыше 1,3% (группа 2), начинать скрининг в возрасте 50 лет, если их индекс курения составляет по меньшей мере 20 пачка/лет. Дополнительные ФР включают наличие в анамнезе других видов рака или болезней легких (хроническая обструктивная болезнь легких и диффузный легочный фиброз), случаи рака легкого в семье, воздействие радона или профессиональное воздействие других канцерогенов. Пациенты из группы 2, которые являются бывшими курильщиками, не должны прекращать скрининг, независимо от того, как давно они бросили курить.¹⁸¹

Тенденции скрининга рака легкого

Данные по скринингу рака легкого включаются в обзоры NHIS с 2010 г. В 2010 г. 3,3% взрослых американцев,

соответствующих критериям USPSTF, сообщили о прохождении скрининговой процедуры — низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) — в предшествующий год; в 2015 г. доля этих людей была практически такой же — 3,9% (см. табл. 2).⁴⁷ В табл. 3 представлены данные по скринингу рака легкого в 2015 г. в зависимости от расовой и этнической принадлежности, наличия медицинской страховки у лиц до 64 лет и образования.¹⁹

Польза, ограничения и вред

Спиральная КТ, также известная как НДКТ, использует средний уровень облучения 1,5 мЗв для выполнения сканирования легких за 15 с. Основываясь на оптимистических данных обсервационных исследований, продемонстрировавших превосходство НДКТ по сравнению с рентгеном легких в выявлении небольших очагов рака на ранней стадии,^{182,183} в 2002 г. было начато исследование NLST.¹⁸⁴ В число участников NLST вошли примерно 53 тыс. человек с высоким риском развития рака легкого. При среднем периоде наблюдения 6,5 года было отмечено 20% относительное снижение смертности от рака легкого, по сравнению с группой, проходившей скрининг с помощью рентгеновского исследования, и 6,7% снижение смертности от любых причин в группе, проходившей скрининг с помощью НДКТ.¹⁷⁸

Принципиальная польза скрининга рака легкого заключается в выявлении небольших опухолей, которые поддаются лечению современными методами. Все опубликованные исследования подтверждают, что скрининг рака легкого, даже при пороге в 4 мм, является экономически эффективным, хотя инкрементное отношение затрат и эффективности варьирует в зависимости от риска.^{185,186} Таким образом, для всей группы бывших и настоящих курильщиков, соответствующих скрининговым критериям NLST, реальный риск развития рака легкого неодинаков и разрыв между лицами с самым высоким и самым низким риском достаточно велик. Недавние исследования подтвердили, что польза скрининга значительно более очевидна для лиц из группы самого высокого риска, по сравнению с теми, кто находится на другом конце спектра.¹⁸⁷ Например, курильщик в возрасте 55 лет с индексом курения 30 пачка/лет, бросивший курить 10 лет назад, имеет гораздо меньший риск развития рака, чем 60-летний курильщик с индексом 40 пачка/лет, продолжающий курить. Некоторые исследователи предлагают рассматривать и другие ФР, помимо курения, для более точного прогнозирования риска развития рака, отмечая, что с помощью критериев NLST не всегда можно определить лиц, входящих в группу высокого риска.^{181,188}

Ограничения, связанные со скринингом рака легкого, до конца не известны. Хотя в исследовании NLST смертность от рака легкого была на 20% ниже в группе, проходившей НДКТ-скрининг, по сравнению с группой, которой выполнялся рентген грудной клетки, и общая смертность была почти на 7% ниже, не всем пациентам, у которых на скрининге был выявлен рак легкого, удалось избе-

жать смерти. Нам остается еще многое выяснить о факторах, влияющих на исход скрининга. Кроме того, неизвестна и максимальная польза, которую можно извлечь из скрининга, в том числе в отношении снижения смертности. Протокол NLST включал три ежегодных обследования с последующими 6 годами наблюдения без скрининга. Вероятно, продолжение ежегодного скрининга принесло бы дальнейшую пользу. Хотя окончательные результаты европейского исследования¹⁸⁹ еще не опубликованы, дальнейшее совершенствование скрининга рака легкого будет зависеть, в основном, от данных обсервационных исследований, призванных ответить на эти и вновь появляющиеся вопросы.

Негативные эффекты скрининга включают воздействие радиации, ложноположительные результаты, вред, связанный с инвазивными диагностическими тестами, и гипердиагностику.¹⁹⁰ Рак легких как следствие многократного облучения при скрининге и последующих диагностических процедурах теоретически возможен, хотя вероятность смерти от рака легкого, вызванного НДКТ-скринингом, ничтожно мала.^{191,192}

В исследовании NLST узелки размером 4 мм и больше считались аномальными и требовали либо кратковременного наблюдения, либо дальнейшей диагностической оценки. Большинство обнаруженных узелков первоначально оцениваются с помощью еще одной НДКТ через небольшой промежуток времени, и если они оказываются стабильными, то не требуют дальнейшего вмешательства. Установленный порог в 4 мм привел к тому, что очень многие участники исследования NLST были оценены как имеющие положительный результат скрининга. В группе НДКТ 27,3% участников имели положительный результат при первом скрининге и после трех раундов скрининга; 39% имели по крайней мере один аномальный результат.¹⁷⁸ Новые клинические руководства рекомендуют повысить пороговое значение размера узелков до 6 мм.¹⁹³ Этот более высокий порог снизит число повторных вызовов на процедуру более чем на треть и поможет, таким образом, значительно уменьшить все потенциальные негативные эффекты при очень небольшом снижении пользы.³³ В.Дж. МакКее и соавт. сообщили о результатах первичного скрининга с помощью НДКТ, проведенного в рамках местной программы, 2180 взрослых из группы высокого риска. По их данным, это увеличение порога привело к снижению числа лиц с положительными результатами скрининга с 27,6 до 10,6% и повысило положительную прогностическую ценность скрининга в отношении выявления злокачественных новообразований с 6,9 до 17,3%.¹⁹⁴ Однако даже при пороговом значении 6 мм наиболее частым негативным эффектом будет выявление узелков, требующих дальнейшей диагностической оценки или кратковременного наблюдения, что, в свою очередь, делает необходимой четкую организацию этих процедур и коммуникации с пациентом.

В зависимости от размера, радиологических характеристик и локализации узелка, его увеличения при после-

дующем наблюдении, небольшой процент этих выявленных новообразований может потребовать взятия образца ткани для гистологического исследования с помощью толстоигольной биопсии под контролем КТ или бронхоскопической биопсии. В исследовании NLST процент инвазивных процедур среди участников с положительными результатами НДКТ, у которых не был обнаружен рак, был низким (<3%), а процент серьезных осложнений в этой группе был совсем незначительным (0,06%).¹⁷⁸ Хотя среди участников NLST было несколько смертей в течение 60 дней после взятия биопсии, большинство умерших имели рак легкого и их смерть не была напрямую связана с процедурой.¹⁷⁸ Метаанализ рисков толстоигольной биопсии под контролем КТ говорит о том, что вероятность смерти существует, но она крайне низка, и точные данные об этом отсутствуют.¹⁹⁵

На сегодняшний день показатели гипердиагностики рака легкого в результате скрининга неизвестны. Как отмечалось выше, гипердиагностика может быть связана с выявлением на скрининге рака, который является индолентным, или же с выявлением прогрессирующего рака у пациента, который с большой вероятностью умрет от других причин еще до того, как появятся первые симптомы рака легкого. Последнее важно, поскольку настоящие и бывшие курильщики имеют более высокий риск преждевременной смерти от других хронических заболеваний. Используя данные NLST, E.F. Patz и соавт. рассчитали долю гипердиагнозов при скрининге рака легкого, которая составила 18%.³² Их оценка подверглась критике как преувеличенная на основании того, что период наблюдения участников NLST был ограниченным, не была сделана поправка на время опережения, а также не были выделены в особую группу случаи бронхоалоальвеолярной карциномы (классифицируемой как AIS или минимально инвазивная аденокарцинома), которая, по современным представлениям, имеет очень высокую вероятность гипердиагностики и обычно не требует немедленного лечения. Эта критика является уместной, поскольку отрицательный эффект гипердиагностики снижается в том случае, если инвазивный рак идентифицирован как гипердиагностированный и оставлен без лечения.^{196–198} В анализе моделей эффективности скрининга рака легкого, проведенном для USPSTF, доля гипердиагнозов составляла от 8,7 до 13,5%.¹⁹² Использование размера узелка 6 мм в качестве порогового значения приведет к более низкому показателю гипердиагностики, чем в исследовании NLST, но новый показатель пока неизвестен и, вероятно, составит от 10 до 12%, т. е. будет примерно соответствовать показателю, использованному в рекомендациях USPSTF, составленных на основе результатов NLST.¹⁷⁹

Задачи и возможности повышения эффективности скрининга рака легкого

Применение в клинической практике высококачественного скрининга рака легкого сталкивается с теми же проблемами, что и применение других скрининговых те-

стов, и это означает, что показатели скрининга рака легкого в ближайшем будущем будут расти медленно. По сравнению с другими скрининговыми тестами, особые требования к отбору кандидатов для этого вида скрининга и принятию совместного решения о его прохождении (требования CMS), а также выбор медицинского учреждения, предоставляющего НДКТ, создают дополнительные трудности для врачей первичного звена. Страхование в рамках «Акта о доступной медицинской помощи» не покрывало скрининг рака легкого до 2015 г., и хотя с 2015 г. этот вид скрининга входит в страховое покрытие CMS, решение отдельных процедурных и финансовых проблем потребует еще некоторого времени. Как следует из табл. 3, наличие медицинской страховки является одним из основных факторов, способствующих прохождению скрининга; A. Jemal и S.A. Fedewa отмечают, что более 50% настоящих и бывших курильщиков, отвечающих критериям USPSTF, либо не имели медицинской страховки, либо были застрахованы по программе Medicaid.¹⁹ Потребуется время, чтобы донести всю необходимую информацию до врачей и лиц, находящихся в группе риска, а также для того, чтобы направление на скрининг стало повседневной клинической практикой.

Скрининг рака легкого является уникальным, поскольку его целевая популяция определяется возрастом и специфическими ФР. Электронные истории болезни должны содержать всю необходимую информацию для того, чтобы определить лиц, соответствующих критериям скрининга (курение и т. д.), однако опыт показывает, что это не так. Выявление лиц, соответствующих критериям скрининга, и принятие совместного решения о его прохождении являются дополнительной нагрузкой на врачей первичного звена, которые должны иметь стимулы и инструменты для выполнения этой задачи. Еще одним барьером, как уже отмечалось A. Jemal и S.A. Fedewa, является отсутствие медицинской страховки или недостаточное страховое покрытие.¹⁹ Одним из важнейших шагов было решение CMS об обязательной отчетности по скринингу рака легкого, в том числе о предоставлении данных в регистры в качестве основания для возмещения затрат, что должно повысить охват населения высококачественным скринингом.

Выводы: задачи и возможности

В ближайшем будущем мы сможем добиться снижения смертности от рака только благодаря ранней диагностике и своевременно начатому лечению. Однако преимущества раннего выявления рака остаются нереализованными из-за ограниченного доступа, недостатка ресурсов, неравноценного качества и отсутствия надлежащим образом организованной системы скрининга. Практически все взрослые американцы могут столкнуться с неравноценным качеством и несоблюдением рекомендаций по скринингу, однако для некоторых эта вероятность больше.

Эффективность популяционного скрининга рака зависит от охвата населения, чувствительности протокола,

своевременных действий в случае положительного результата и обеспечения доступного лечения для всех, у кого был диагностирован рак. Недостаточное выявление лиц с повышенным риском раннего рака вследствие наличия заболеваний в семье или наследственного синдрома; нежелание или невозможность начать скрининг и несоблюдение графика процедур; отсутствие системы, обеспечивающей регулярный высококачественный скрининг, — все это не позволяет полностью реализовать потенциал скрининга в снижении онкологической заболеваемости и смертности. Заболеваемость и смертность от рака могут быть существенно снижены на общенациональном уровне благодаря развитию системы скрининга, устранению барьеров на пути к доступной медицинской помощи и широкому внедрению мер, доказавших свою эффективность в повышении показателей и улучшении качества скрининга. Кроме того, необходимы инвестиции в исследования, посвященные важнейшим вопросам, ответы на которые будут способствовать дальнейшему прогрессу в области онкологического скрининга. В следующем разделе дается обзор мер, которые могут помочь решить поставленные задачи, а также обзор приоритетных направлений научных исследований.

Барьеры на пути скрининга

Соблюдение существующих рекомендаций по скринингу сталкивается с несколькими препятствиями. Изучение этих препятствий позволяет сделать определенные выводы. Лица с низкими доходами,¹⁹⁹ низким уровнем образования²⁰⁰ и отсутствием медицинской страховки^{199,201} реже проходят скрининг. Эти барьеры не исключают друг друга, могут встречаться на разных уровнях (пациент, врач, система здравоохранения, общенациональная политика) и включают недоступность медицинской помощи, информационные пробелы, непоследовательность рекомендаций со стороны врачей. Кроме того, неверные представления пациентов о том, что скрининг нужен только тем, у кого есть симптомы или случаи заболевания в семье, препятствуют его более широкому распространению.²⁰² Изучение отдельных этнических и расовых групп выявило наличие дополнительных культурных барьеров.²⁰³ Существуют также прямые и косвенные расходы, связанные со скринингом рака. Непосредственные расходы включают оплату процедуры, в том числе доплату к страховому покрытию, вычеты, плату за визит к врачу, а косвенные связаны с пропуском рабочих дней. Некоторые барьеры требуют вмешательства на уровне системы здравоохранения или на уровне пациента; устранение других требует крупномасштабных изменений политики.^{204–206}

Политика, влияющая на скрининг рака

Есть несколько примеров того, как политические решения в прошлом повлияли на охват населения скринингом. В середине 2001 г. программа Medicare включила в страховое покрытие 80% стоимости колоноскопии для

пользователей со средним риском развития КРР, что привело к резкому росту скрининга.²⁰⁷ Более недавний пример — «Акт о доступной медицинской помощи» (Affordable Care Act — ACA), некоторые положения которого повлияли на показатели скрининга рака. Этот акт предоставил субсидии лицам с низкими и средним доходом для покупки страхового полиса, а также расширил доступ к программе Medicaid, хотя это было сделано не во всех штатах. Принятие этого акта способствовало снижению числа лиц, не обеспеченных медицинским страхованием, особенно в тех штатах, которые расширили доступ к программе Medicaid.²⁰⁸ Увеличение числа американцев, имеющих медицинскую страховку, было связано с повышением доли онкологических заболеваний, выявленных на скрининге на ранней стадии.²⁰⁹ Для лиц, имеющих коммерческую страховку, ACA устранил доплаты к страховым планам за проведение скрининговых тестов, отмеченных в рейтинге USPSTF индексом А или В. Эти меры могут помочь увеличить показатели скрининга КРР среди лиц с низкими доходами и существенно повысить его доступность для миллионов застрахованных американцев.²¹⁰ Уже установлено, что доплаты и вычеты отрицательно влияют на использование населением профилактических медицинских услуг,^{211,212} а устранение этих расходов приводит к улучшению профилактики.^{213,214}

Недавние положения ACA были подвергнуты критике, поскольку в них не были учтены все случаи, когда скрининговые и диагностические процедуры требуют доплат к страховым планам.²¹⁵ Например, при аномальных результатах скрининга почти всегда требуются дополнительные исследования, которые могут включать немедленную визуализацию подозрительной области, последующую колоноскопию в случае положительных неколоноскопических скрининговых тестов или дальнейшие визуализационные диагностические процедуры и биопсию, например в случае повышенного уровня ПСА. Эти дополнительные процедуры рассматриваются и частными, и государственными страховыми компаниями как диагностические тесты и не полностью покрываются страховкой. Кроме того, выявление незлокачественных аномалий или решение врача о том, что пациент имеет повышенный риск развития рака, может привести к тому, что пациент, не имеющий симптомов, будет чаще приглашаться на скрининг, который в этом случае считается диагностической процедурой и также не входит в страховое покрытие ACA.

Одна из потенциальных проблем, возникающих вследствие привязывания страхового покрытия к рейтингу USPSTF, состоит в том, что тесты с индексом С, такие как скрининг РПЖ или РМЖ для женщин до 50 лет, для которых рекомендуется принятие совместного с врачом решения, также не входят в страховое покрытие ACA. Хотя некоторые страховые планы включают тесты с индексом С, фактически это не обязательно. ACS выступает за отмену всех дополнительных сборов за скрининговые тесты, необходимые для каждого пациента, которые должны вклю-

чать не только тесты, непосредственно рекомендованные для данной категории населения, но и те тесты, решение о которых, согласно USPSTF, принимается индивидуально. Если тест в рекомендациях USPSTF обозначен как «С», а пациент принял решение о том, что его потенциальная польза превышает вред, он сталкивается с барьером в виде необходимости оплаты этого теста из собственного кармана.

Барьеры в системе здравоохранения и меры по улучшению скрининга

Некоторые люди, имеющие полноценную медицинскую страховку, тем не менее предпочитают получать лечение у специалистов или в отделениях неотложной помощи. Нерегулярное посещение врача первичного звена (для женщин — гинеколога) снижает для таких людей возможность получить рекомендации или направление на скрининг.^{216,217} Между тем рекомендация врача пройти скрининговый тест (или отсутствие таковой) является важнейшим фактором, определяющим скрининговый статус пациента.^{218,219} Попытки повысить и поддерживать на высоком уровне показатели скрининга требуют постоянных и скоординированных действий на всех фронтах. И частные, и правительственные организации здравоохранения играют важнейшую роль в продвижении скрининга через разработку и контроль стандартов качества, обеспечение информированности населения и врачей, создание эффективных систем оплаты, которые стимулировали бы не только количество, но и качество медицинских услуг, включая высокие показатели скрининга рака. Достижение высоких показателей скрининга в отсутствие организованной системы означает, что и врачи, и население являются заложниками неэффективной модели, в которой большинство направлений на скрининг зависит от встреч пациента с врачом.

И, наконец, и государственные, и частные медицинские учреждения должны отвечать за учет и улучшение показателей скрининга. Это требует ведения электронной медицинской документации таким образом, чтобы она служила и регистром учета, и инструментом повышения качества, включая упрощение процедуры сбора и оценки основных элементов, определяющих риск развития рака, таких как семейный анамнез или статус курения. Профилактические медицинские осмотры связаны с повышением показателей онкологического скрининга, поскольку они дают врачу возможность узнать, придерживается ли пациент графика скрининга, обсудить возникающие вопросы или дать направление на скрининг.^{220,221} Во время этих встреч можно также обсудить целесообразность продолжения скрининга.

Несколько категорий мер доказали свою эффективность в повышении показателей скрининга: напоминания врачам и пациентам в различных формах (в виде писем, электронных сообщений и т. д.), пропаганда скрининга среди населения, устранение барьеров для прохождения скрининговых тестов.²⁰⁴ Эффективной оказалась и систе-

ма «скрининговой навигации», особенно при наличии экономических, культурных и организационных барьеров или при отсутствии необходимой инфраструктуры.^{222,223} Проблемой остается практическое финансирование этой системы (вне рамок исследований). Рассылка информационных листов и широкие общенациональные кампании имели переменный успех.²⁰⁴ Обеспечение финансовой поддержки для воплощения в жизнь этих мер остается одной из главных проблем для американского здравоохранения, которое не имеет такой организованной системы скрининга, как многие европейские страны.²²⁴

Приоритеты в исследованиях скрининга рака

Принимая во внимание доказанную эффективность скрининга рака в снижении онкологической смертности, а в некоторых случаях и заболеваемости, научные исследования скрининга нуждаются в гораздо более серьезных финансовых вложениях, даже если это потребует перемещения ресурсов из терапевтического в скрининговый сектор. Хотя преимущества всех *рекомендованных* скрининговых тестов превосходят их недостатки, ни один из тестов не работает идеально. Более того, эффективные скрининговые стратегии доступны только для лиц со средним уровнем риска развития 6 видов рака: молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишки, легкого и предстательной железы. Соответственно, ACS предлагает продолжить исследования в следующих областях.

1. Исследования, направленные на увеличение охвата доступными видами скрининга

Исследования, направленные на упрощение доступа, особенно для той категории населения, которая наименее охвачена скринингом, являются приоритетными. Элементы этих исследований включают изучение системы напоминаний,²²⁵ популяционного охвата, рассылки сообщений, работы специальных команд и «навигаторов»**. В более широком смысле, необходимы исследования различных подходов к организации и финансированию медицинского обслуживания, а показатели скрининга рака являются важнейшим индикатором для этих экспериментов. Хорошим вложением является изучение и тестирование эффективных информационных технологий, разработанных специально для системы здравоохранения. Результаты, которые должны оцениваться, — это последовательность и качество заполнения медицинской документации, в том числе сбор семейного анамнеза и регулярное обновление информации; разработка эффективных средств напоминания с учетом информации в электронной истории болезни, возможности донесения информации до каждого пациента с целью убедить его пройти скрининг, и учет тех, кто не ответил на приглашение.

2. Исследования, направленные на улучшение качества существующих скрининговых тестов

Существует два важных направления исследований. Во-первых, необходимы дополнительные финансовые вложения для оценки эффективности существующих скрининговых технологий, для поддержания на должном уровне и усовершенствования этих технологий, а также для разработки новых, которые должны получать быструю оценку, если окажутся перспективными. Хороший пример представляет собой эволюция маммографии — от пленочной до полноформатной цифровой (FFDM), которая сейчас уступает место цифровой маммографии с томосинтезом (DBT). Крупное исследование DBT, упомянутое выше (TMIST), цель которого — определить, является ли 3D-маммография более эффективной в выявлении агрессивных форм РМЖ на ранней стадии, чем используемая до этого цифровая 2D-маммография, начато недавно.⁸ Однако к тому времени, когда оно будет завершено, DBT уже станет основной маммографической технологией. Новые разработки должны получать компетентную оценку задолго до того, как они станут широко применяться после обнадеживающих результатов обсервационных исследований. МРТ с сокращенным протоколом может быть подходящей технологией для скрининга женщин с высокой маммографической плотностью молочной железы и повышенным риском РМЖ и запоздалого диагноза,⁸³ однако, насколько нам известно, сейчас проводится только одно проспективное исследование, оценивающее использование этого метода в качестве скрининга для этой категории женщин.²²⁶ Усовершенствование теста ПСА или, возможно, разработка какого-то другого теста для раннего выявления РПЖ необходимы для того, чтобы разграничить потенциально летальные формы рака и те, которые не связаны со значительным риском для пациента до конца его жизни. Второе направление не менее важно. Программы обеспечения качества и самого теста, и скрининговой процедуры могут быть усовершенствованы путем тщательного контроля на всех этапах и корректировки в тех случаях, когда качество падает ниже минимально приемлемого уровня.

3. Исследования, направленные на разработку новых стратегий скрининга тех видов рака, для которых существуют скрининговые тесты

Новые направления в скрининге РМЖ, которые являются скорее функциональными, чем анатомическими, включая МРТ с использованием контраста и молекулярную визуализацию молочной железы, сейчас находятся в стадии исследования; результаты этих исследований позволяют надеяться, что новые методы смогут преодолеть ограничения 2D- и 3D-маммографии у женщин с высокой маммографической плотностью молочной железы.²²⁷ Разрабатываются новые методы анализа крови, способ-

** «Навигаторы» — прошедшие специальное обучение люди, предоставляющие пациентам помощь в прохождении скрининга, разъясняющие суть процедуры, помогающие к ней подготовиться и т. д.

ные выявить циркулирующую ДНК, а значит потенциально способные выявлять многие виды рака на бессимптомной стадии.²²⁸ Появление в клиническом арсенале новых, более эффективных, доступных и приемлемых для населения скрининговых тестов должно оправдать значительные финансовые инвестиции в их исследования.

4. Исследования, направленные на разработку более точных скрининговых стратегий, основанных на профиле риска

Все скрининговые стратегии включают оценку риска с учетом как минимум пола, возраста, ожидаемой продолжительности жизни, личного и семейного анамнеза. Различные организации разрабатывают рекомендации по скринингу для лиц, имеющих повышенный риск развития того или иного вида рака, однако качество данных, на которых основываются эти рекомендации, значительно варьирует. Скрининг рака легкого требует оценки истории курения для того, чтобы определить категорию лиц, которым рекомендовано проходить скрининг. Сейчас проводятся исследования, изучающие использование генетических тестов для более точного определения целевой популяции для скрининга РМЖ. Уточнение критериев для скрининга на основании измерения рисков позволит отобрать лиц, которым более интенсивные скрининговые протоколы принесут ощутимую пользу. В будущем, возможно, с помощью генетического анализа мы сможем выявлять лиц, у которых риск развития рака существенно ниже среднего, и они смогут вообще отказаться от скрининга или выбрать другой его вид. Однако сегодня интенсивность скрининга ниже уровня, рекомендованного для лиц из группы среднего риска, привела к потере его эффективности в обмен на снижение числа лиц, проходящих скрининг, и, соответственно, уменьшение вреда, связанного со скринингом.

5. Исследования, направленные на разработку эффективных путей скрининга тех видов рака, для которых пока не существует скрининговых тестов

К 2030 г. рак поджелудочной железы, вероятно, станет второй ведущей причиной общей онкологической смертности в США. Сегодня клинический исход заболевания для пациентов с поздними стадиями рака остается неблагоприятным,²²⁹ а скрининговые стратегии отсутствуют.

Рак печени и мочевого пузыря — два других вида рака, которые требуют разработки надежных и практичных тестов, основанных на профиле риска. Скрининг для более редких видов рака, вероятно, возможен, но требует очень точных тестов, хорошо разработанных и приемлемых стратегий диагностики и лечения. Ресурсы должны направляться на разработку потенциальных скрининговых тестов.

Подводя итог, можно сказать, что возможность выявлять на скрининге бессимптомный рак или предраковые изменения представляет собой одно из крупнейших достижений в истории контроля рака, однако полный потенциал скрининга еще не раскрыт. Миллионы людей, которые должны проходить скрининг, не делают этого, а миллионы тех, кто проходит скрининг, не получают тесты надлежащего качества. Барьеры, возникающие на пути реализации скрининговых программ, должны устраняться и для этого должны быть приложены все усилия. Необходимо продолжать исследования, направленные на совершенствование существующих скрининговых стратегий и поиск новых, однако выделяемых на это средств пока недостаточно.

ACS приняло на себя обязательства возглавить общенациональные усилия для продвижения скрининга нескольких видов рака, в том числе рака шейки матки, молочной железы, толстой кишки и легкого. Учитывая доказанную пользу ранней диагностики рака, совершенствование рекомендованных стратегий и увеличение охвата населения скринингом требуют объединенных усилий всех секторов системы здравоохранения, включая промышленность, правительство, страховые компании, медицинские учреждения, врачей и организации защиты прав пациентов. Параллельно с эффективным использованием тех знаний, которыми мы обладаем сегодня, мы должны думать о ближайших и долговременных задачах научных исследований в области скрининга. И наконец, мы должны прийти к единому мнению о том, что собой представляет высококачественный скрининг, и сделать его общедоступным. ACS готово к сотрудничеству со всеми заинтересованными лицами и организациями для достижения этих целей.

Литература

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. World Health Organization Public Health Papers. Volume 34. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
2. Eddy D. ACS report on the cancer-related health checkup. *CA Cancer J Clin.* 1980;30:193-240.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
4. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018.
5. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet.* 1987;1:1247-1249.
6. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:1624-1633.
7. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, et al. Colonoscopy vs fecal immunochemical test in reducing mortality from colorectal cancer (CONFIRM): rationale for study design. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1736-1746.
8. Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group. Digital Tomosynthesis Mammography and Digital Mammography in Screening Patients for Breast Cancer (NCT03233191). Philadelphia, PA: Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network Cancer Research

- Group; 2017. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233191. Accessed December 18, 2017.
9. Njor S, Nystrom L, Moss S, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen*. 2012;19(suppl 1):33-41.
 10. Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19(suppl 1):14-25.
 11. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Report 10-05142-EF-1. US Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality; 2009.
 12. Mandelblatt J, Schechter C, Levy D, Zauber A, Chang Y, Etzioni R. Building better models: if we build them, will policy makers use them? Toward integrating modeling into health care decisions. *Med Decis Making*. 2012;32:656-659.
 13. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer*. 2004;101:1201-1213.
 14. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21:1031-1037.
 15. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013 [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:dwj322.
 16. Tsodikov A, Gulati R, Heijnsdijk EAM, et al. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med*. 2017;167:449-455.
 17. Swedish Organized Service Screening Evaluation Group. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:45-51.
 18. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000–2012. *JAMA*. 2018;319:154-164.
 19. 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.
 20. Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med*. 2009;7:212-222.
 21. Austoker J, Ong G. Written information needs of women who are recalled for further investigation of breast screening: results of a multicentre study. *J Med Screen*. 1994;1:238-244.
 22. Lindfors KK, O'Connor J, Parker RA. False-positive screening mammograms: effect of immediate versus later work-up on patient stress. *Radiology*. 2001;218:247-253.
 23. Barton MB, Morley DS, Moore S, et al. Decreasing women's anxieties after abnormal mammograms: a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:529-538.
 24. Braithwaite D, Walter LC, Izano M, Kerlikowske K. Benefits and harms of screening mammography by comorbidity and age: a qualitative synthesis of observational studies and decision analyses. *J Gen Intern Med*. 2016;31:561-572.
 25. Breslau ES, Gorin SS, Edwards HM, Schonberg MA, Saiontz N, Walter LC. An individualized approach to cancer screening decisions in older adults: a multilevel framework. *J Gen Intern Med*. 2016;31:539-547.
 26. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:297-316.
 27. US Preventive Services Task Force. Recommendations for Primary Care Practice. Rockland, MD: US Preventive Services Task Force; 2017. uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations. Accessed August 20, 2018.
 28. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19(suppl 1):42-56.
 29. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:374-383.
 30. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: the US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care*. 2013;51:295-300.
 31. Michalopoulos D, Duffy SW. Estimation of overdiagnosis using short-term trends and lead time estimates uncontaminated by overdiagnosed cases: results from the Norwegian Breast Screening Programme. *J Med Screen*. 2016;23:192-202.
 32. Patz EF Jr, Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174:269-274.
 33. Henschke CI, Yip R, Yankelevitz DF, Smith JP. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Definition of a positive test result in computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:246-252.
 34. American College of Radiology. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). Reston, VA: American College of Radiology; 2014. acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS. Accessed October 15, 2014.
 35. Ten Haaf K, van der Aalst CM, de Koning HJ. Clinically detected non-aggressive lung cancers: implications for overdiagnosis and overtreatment in lung cancer screening. *Thorax*. 2018;73:407-408.
 36. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375:614-617.
 37. Welch HG, Doherty GM. Saving thyroids – overtreatment of small papillary cancers. *N Engl J Med*. 2018;379:310-312.
 38. Znaor A, Laversanne M, Bray F. Less overdiagnosis of kidney cancer? An age-period-cohort analysis of incidence trends in 16 populations worldwide. *Int J Cancer*. 2017;141:925-932.
 39. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 40. Stockton D, Davies T, Day N, McCann J. Retrospective study of reasons for improved survival in patients with breast cancer in east Anglia: earlier diagnosis or better treatment [published erratum appears in *BMJ* 1997;314:721] [see comments]. *BMJ*. 1997;314:472-475.
 41. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:625-651.
 42. Dodd GD. American Cancer Society guidelines on screening for breast cancer. An overview. *Cancer*. 1992;69:1885-1887.
 43. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314:1599-1614.
 44. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:279-296.
 45. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, et al. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:1137-1143.
 46. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for cancer: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015;162:718-725.
 47. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. National Health Interview Surveys 2000 and 2015. Public use data files 2001, 2016. August 5, 2018.
 48. Rauscher GH, Johnson TP, Cho YI, Walk JA. Accuracy of self-

- reported cancer-screening histories: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:748-757.
49. Cronin KA, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Bias associated with self-report of prior screening mammography. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1699-1705.
 50. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Breast Cancer Screening. *IARC Handbooks of Cancer Prevention.* Volume 15. Lyon, France: IARC Press; 2016.
 51. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380:1778-1786.
 52. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Tonelli M, Connor Gorber S, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *Can Med Assoc J.* 2011;183:1991-2001.
 53. Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju261.
 54. Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003;361:1405-1410.
 55. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013;108:2205-2240.
 56. Tabar L, Yen AM, Wu WY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21:13-20.
 57. Chen TH, Yen AM, Fann JC, et al. Clarifying the debate on population-based screening for breast cancer with mammography: a systematic review of randomized controlled trials on mammography with Bayesian meta-analysis and causal model [serial online]. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e5684.
 58. Hackshaw A. The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen.* 2012;19(suppl 1):1-2.
 59. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer.* 2013;119:3106-3112.
 60. Lehman CD, Arao RF, Sprague BL, et al. National performance benchmarks for modern screening digital mammography: update from the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Radiology.* 2017;283:49-58.
 61. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:227-236.
 62. Rauscher GH, Conant EF, Khan JA, Berbaum ML. Mammogram image quality as a potential contributor to disparities in breast cancer stage at diagnosis: an observational study [serial online]. *BMC Cancer* 2013;13:208.
 63. Institute of Medicine. Assessing and Improving Imaging Interpretation in Breast Cancer Screening. Presented at: National Cancer Policy Forum Meeting; May 12–13, 2015; Washington, DC. iom.nationalacademies.org/Activities/Disease/NCPF/2015-MAY-12.aspx#sthash.BiDFaY5P.dpuf. Accessed August 10, 2015.
 64. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, et al. Consequences of false-positive screening mammograms. *JAMA Intern Med.* 2014;174:954-961.
 65. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology.* 2011;258:98-105.
 66. Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast.* 2001;10:455-463.
 67. Gromet M. Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:854-859.
 68. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med.* 2008;359:1675-1684.
 69. Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med.* 2007;356:1399-1409.
 70. Buist DS, Anderson ML, Smith RA, et al. Effect of radiologists' diagnostic work-up volume on interpretive performance. *Radiology.* 2014;273:351-364.
 71. Hayward JH, Ray KM, Wisner DJ, et al. Improving screening mammography outcomes through comparison with multiple prior mammograms. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207:918-924.
 72. Hakim CM, Catullo VJ, Chough DM, et al. Effect of the availability of prior full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis images on the interpretation of mammograms. *Radiology.* 2015;276:65-72.
 73. US Food and Drug Administration. MQSA National Statistics. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2018. fda.gov/radiation-emittingproducts/mammographyqualitystandardsactandprogram/facilityscorecard/ucm113858.htm. Accessed August 17, 2018.
 74. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:493-502.
 75. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology.* 2015;277:663-684.
 76. Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis [serial online]. *BMC Cancer.* 2018;18:380.
 77. Yaghjian L, Colditz GA, Rosner B, Tamimi RM. Mammographic breast density and breast cancer risk: interactions of percent density, absolute dense, and non-dense areas with breast cancer risk factors. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:181-189.
 78. Haberle L, Fasching PA, Brehm B, et al. Mammographic density is the main correlate of tumors detected on ultrasound but not on mammography. *Int J Cancer.* 2016;139:1967-1974.
 79. Destounis S, Johnston L, Highnam R, Arieno A, Morgan R, Chan A. Using volumetric breast density to quantify the potential masking risk of mammographic density. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208:222-227.
 80. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabar L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1219-1228.
 81. Hooley RJ. Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:513-526.
 82. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the US Preventive Service Task Force. Report 14–05201-EF-3. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
 83. Kuhl CK, Schradang S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection – a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol.* 2014;32:2304-2310.
 84. Gunn CM, Kressin NR, Cooper K, Marturano C, Freund KM, Battaglia TA. Primary care provider experience with breast density legislation in Massachusetts. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27:615-622.
 85. Nayak L, Miyake KK, Leung JW, et al. Impact of breast density

- legislation on breast cancer risk assessment and supplemental screening: a survey of 110 radiology facilities. *Breast J*. 2016;22:493-500.
86. Destounis S, Arieno A, Morgan R. Initial experience with the New York State breast density inform law at a community-based breast center. *J Ultrasound Med*. 2015;34:993-1000.
 87. Trinh L, Ikeda DM, Miyake KK, et al. Patient awareness of breast density and interest in supplemental screening tests: comparison of an academic facility and a county hospital. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:249-255.
 88. Maimone S, McDonough MD, Hines SL. Breast density reporting laws and supplemental screening – a survey of referring providers' experiences and understanding. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;46:105-109.
 89. Rauscher GH, Khan JA, Berbaum ML, Conant EF. Potentially missed detection with screening mammography: does the quality of radiologist's interpretation vary by patient socioeconomic advantage/disadvantage? *Ann Epidemiol*. 2013;23:210-214.
 90. Rauscher GH, Murphy AM, Orsi JM, Dupuy DM, Grabler PM, Weldon CB. Beyond the mammography quality standards act: measuring the quality of breast cancer screening programs. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:145-151.
 91. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116:544-573.
 92. Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992–2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:411-416.
 93. Cress RD, Morris C, Ellison GL, Goodman MT. Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992–2001. *Cancer*. 2006;107:1142-1152.
 94. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence-SEER 9 Regs Research Data with Delay-Adjustment, Malignant Only, Nov. 2016 Submission (1975–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> – Linked To County Attributes-Total US, 1969–2015 Counties. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2017.
 95. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality-All COD, Aggregated With State, Total US (1969–2014) <Katrina/Rita Population Adjustment> (underlying mortality data provided by the National Vital Statistics System, 2016). Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2016.
 96. American Cancer Society. American Cancer Society Facts & Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018.
 97. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:250-281.
 98. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2564-2575.
 99. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153:307-323.
 100. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-1371.
 101. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343:1603-1607.
 102. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 135. Report 14–05203-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
 103. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2018;378:1734-1740.
 104. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2595-2609.
 105. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018;124:2964-2973.
 106. Meester RGS, Peterse EFP, Knudsen AB, et al. Optimizing colorectal cancer screening by race and sex: microsimulation analysis II to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018;124:2974-2985.
 107. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of colonoscopy in an integrated health care delivery system. *Ann Intern Med*. 2006;145:880-886.
 108. Garcia-Albeniz X, Hsu J, Bretthauer M, Hernan MA. Effectiveness of screening colonoscopy to prevent colorectal cancer among Medicare beneficiaries aged 70 to 79 years: a prospective observational study. *Ann Intern Med*. 2017;166:18-26.
 109. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009;150:849-857, W152.
 110. Ko CW, Riffle S, Michaels L, et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:166-173.
 111. Laing SS, Bogart A, Chubak J, Fuller S, Green BB. Psychological distress after a positive fecal occult blood test result among members of an integrated healthcare delivery system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:154-159.
 112. Cotter TG, Burger KN, Devens ME, et al. Long-term follow-up of patients having false-positive multitarget stool DNA tests after negative screening colonoscopy: the LONG-HAUL cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:614-621.
 113. Cooper GS, Markowitz SD, Chen Z, et al. Evaluation of patients with an apparent false positive stool DNA test: the role of repeat stool DNA testing. *Dig Dis Sci*. 2018;63:1449-1453.
 114. Nagata K, Fujiwara M, Kanazawa H, et al. Evaluation of dose reduction and image quality in CT colonography: comparison of low-dose CT with iterative reconstruction and routine-dose CT with filtered back projection. *Eur Radiol*. 2015;25:221-229.
 115. National Research Council (US). Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Level of Ionizing Radiation. Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
 116. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Knudsen AB, et al. Radiation-related cancer risks from CT colonography screening: a risk-benefit analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:816-823.
 117. Hall IJ, Tangka FKL, Sabatino SA, Thompson TD, Graubard BI, Breen N. Patterns and trends in cancer screening in the United States [serial online]. *Prev Chronic Dis*. 2018;15:E97.
 118. Jones RM, Devers KJ, Kuzel AJ, Woolf SH. Patient-reported barriers to colorectal cancer screening: a mixed-methods analysis. *Am J Prev Med*. 2010;38:508-516.
 119. Community Preventive Services Task Force. Cancer Screening: Multicomponent Interventions – Colorectal Cancer. Atlanta, GA: Community Guide Branch, Division of Public Health Information Dissemination, Center for Surveillance, Epidemiology and Laboratory Services, Office of Public Health Scientific Services,

- Centers for Disease Control and Prevention; 2017. thecommunityguide.org/findings/cancer-screening-multicomponent-interventions-colorectal-cancer. Accessed August 21, 2018.
120. Health Resources and Services Administration. HRSA Health Center Program – 2017 National Health Center Data. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration; 2017. bphc.hrsa.gov/datareporting/index.html. Accessed August 21, 2018.
 121. Selby K, Baumgartner C, Levin TR, et al. Interventions to improve follow-up of positive results on fecal blood tests: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;167:565-575.
 122. Khatami S, Xuan L, Roman R, et al. Modestly increased use of colonoscopy when copayments are waived. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:761-766, e761.
 123. McCarthy AM, Kim JJ, Beaver EF, et al. Follow-up of abnormal breast and colorectal cancer screening by race/ethnicity. *Am J Prev Med.* 2016;51:507-512.
 124. de Moor JS, Cohen RA, Shapiro JA, et al. Colorectal cancer screening in the United States: trends from 2008 to 2015 and variation by health insurance coverage. *Prev Med.* 2018;112:199-206.
 125. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, et al. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947–84. *J Natl Cancer Inst.* 1987;79:701-770.
 126. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer.* 2017;123:1044-1050.
 127. Watson M, Soman A, Flagg EW, et al. Surveillance of high-grade cervical cancer precursors (CIN III/AIS) in four population-based cancer registries, United States, 2009–2012. *Prev Med.* 2017;103:60-65.
 128. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:147-172.
 129. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:30-54.
 130. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 suppl 1):S1-S27.
 131. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:674-686.
 132. Moyer VA. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;156:880-891, W312.
 133. US Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening. Rockville, MD: US Preventive Services Task Force; 2017. uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2. Accessed December 18, 2017.
 134. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136:178-182.
 135. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:687-697, W214-W215.
 136. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Metaanalysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680-689.
 137. Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer.* 2000;88:2283-2289.
 138. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890-907.
 139. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Soulsby MA. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Report 17-05231-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017.
 140. Watson M, Benard V, King J, Crawford A, Saraiya M. National assessment of HPV and Pap tests: changes in cervical cancer screening, National Health Interview Survey. *Prev Med.* 2017;100:243-247.
 141. Haas JS, Sprague BL, Klabunde CN, et al. Provider attitudes and screening practices following changes in breast and cervical cancer screening guidelines. *J Gen Intern Med.* 2016;31:52-59.
 142. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317:909-916.
 143. Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012;157:120-134.
 144. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:70-98.
 145. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:1901-1913.
 146. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA guideline. *J Urol.* 2013;190:419-426.
 147. Carter HB. American Urological Association (AUA) guideline on prostate cancer detection: process and rationale. *BJU Int.* 2013;112:543-547.
 148. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA.* 2015;314:2054-2061.
 149. Fedewa SA, Gansler T, Smith R, et al. Recent patterns in shared decision making for prostate-specific antigen testing in the United States. *Ann Fam Med.* 2018;16:139-144.
 150. Fedewa SA, Ward EM, Brawley O, Jemal A. Recent patterns of prostate-specific antigen testing for prostate cancer screening in the United States. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1040-1042.
 151. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1310-1319.
 152. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360:1320-1328.
 153. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:883-895.
 154. Gulati R, Tsodikov A, Wever EM, et al. The impact of PLCO control arm contamination on perceived PSA screening efficacy. *Cancer Causes Control.* 2012;23:827-835.
 155. Young GJ, Harrison S, Turner EL, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing of men in UK general practice: a 10-year longitudinal cohort study [serial online]. *BMJ Open.* 2017;7:e017729.
 156. Tsodikov A, Gulati R, Etzioni R. Reconciling the effects of screening on prostate cancer mortality in the ERSPC and PLCO trials. *Ann Intern Med.* 2018;168:608-609.
 157. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *JAMA.* 2005;294:66-70.
 158. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study [serial online]. *BMJ.* 2010;341:c4521.
 159. Vickers AJ, Lilja H. We need a bet-ter marker for prostate cancer.

- How about renaming PSA? *Urology*. 2012;79:254-255.
160. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-1931.
 161. Pinsky PF, Parnes HL, Andriole G. Mortality and complications after prostate biopsy in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) trial. *BJU Int*. 2014;113:254-259.
 162. Gulati R, Cheng HH, Lange PH, Nelson PS, Etzioni R. Screening men at increased risk for prostate cancer diagnosis: model estimates of benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:222-227.
 163. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:203-213.
 164. American Cancer Society. Testing for Prostate Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017. cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/testing-for-prostate-cancer-handout.pdf. Accessed August 8, 2018.
 165. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:529-534.
 166. Ankerst DP, Hoeffler J, Bock S, et al. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology*. 2014;83:1362-1367.
 167. Thompson IM Jr, Leach RJ, Ankerst DP. Focusing PSA testing on detection of high-risk prostate cancers by incorporating patient preferences into decision making. *JAMA*. 2014;312:995-996.
 168. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center recommendations for prostate cancer screening. *Urology*. 2016;91:12-18.
 169. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:244-252.
 170. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228-1242.
 171. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:245-253.
 172. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
 173. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013;111:753-760.
 174. Mohler JL, Lee RJ, Antonarakis ES, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, Version 3.2018. Fort Washington, PA: National Comprehensive Clinical Trials Network; 2018. nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf. Accessed August 5, 2018.
 175. Cooperberg MR, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990–2013. *JAMA*. 2015;314:80-82.
 176. Morash C, Tey R, Agbassi C, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015;9:171-178.
 177. Wender R, Fontham ET, Barrera E, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:107-117.
 178. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with lowdose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365:395-409.
 179. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:330-338.
 180. Centers for Medicare and Medicaid Services. Decision Memo for Screening for Lung Cancer with Low Dose Computed Tomography (LDCT) (CAG00439N). Baltimore, MD: Centers for Medicare and Medicaid Services; 2014. cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=274. Accessed October 15, 2014.
 181. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:412-441.
 182. Strauss G, Dominioni L. Varese meeting report. *Lung Cancer*. 1999;23:171-172.
 183. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening [see comments]. *Lancet*. 1999;354:99-105.
 184. Aberle DR, Berg CD, Black WC, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258:243-253.
 185. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;371:1793-1802.
 186. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk Medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: an actuarial analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7:272-282.
 187. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts [serial online]. *PLoS Med*. 2014;11:e1001764.
 188. Cheung LC, Katki HA, Chaturvedi AK, Jemal A, Berg CD. Preventing lung cancer mortality by computed tomography screening: the effect of risk-based versus US Preventive Services Task Force eligibility criteria, 2005–2015. *Ann Intern Med*. 2018;168:229-232.
 189. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11(Spec No. A):S79-S84.
 190. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012;307:2418-2429.
 191. Berrington de Gonzalez A, Kim KP, Berg CD. Low-dose lung computed tomography screening before age 55: estimates of the mortality reduction required to outweigh the radiation-induced cancer risk. *J Med Screen*. 2008;15:153-158.
 192. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:311-320.
 193. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284:228-243.
 194. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR LungRADS in a clinical CT lung screening program. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(2 suppl):R25-R29.
 195. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27:138-148.
 196. Couraud S, Greillier L, Milleron B; IFCT Lung Cancer Screening Group. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening [comment]. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1197.
 197. Gelbman BD, Libby DM. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1197-1198.
 198. Marcus PM. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening [comment]. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1198.

199. White A, Thompson TD, White MC, et al. Cancer screening test use – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66:201–206.
200. Damiani G, Basso D, Acampora A, et al. The impact of level of education on adherence to breast and cervical cancer screening: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2015;81:281–289.
201. Carney PA, O'Malley J, Buckley DI, et al. Influence of health insurance coverage on breast, cervical, and colorectal cancer screening in rural primary care settings. *Cancer.* 2012;118:6217–6225.
202. Azami-Aghdash S, Ghojzadeh M, Sheyklo SG, et al. Breast cancer screening barriers from the woman's perspective: a meta-synthesis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:3463–3471.
203. Shelton RC, Jandorf L, Ellison J, Villagra C, DuHamel KN. The influence of sociocultural factors on colonoscopy and FOBT screening adherence among low-income Hispanics. *J Health Care Poor Underserved.* 2011;22:925–944.
204. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. *Am J Prev Med.* 2012;43:97–118.
205. Stange KC, Breslau ES, Dietrich AJ, Glasgow RE. State-of-the-art and future directions in multilevel interventions across the cancer control continuum. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012:20–31.
206. Taplin SH, Anhang Price R, Edwards HM, et al. Introduction: understanding and influencing multilevel factors across the cancer care continuum. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012:2–10.
207. Gross CP, Andersen MS, Krumholz HM, McAvay GJ, Proctor D, Tinetti ME. Relation between Medicare screening reimbursement and stage at diagnosis for older patients with colon cancer. *JAMA.* 2006;296:2815–2822.
208. Goldman AL, McCormick D, Haas JS, Sommers BD. Effects of the ACA's health insurance marketplaces on the previously uninsured: a quasi-experimental analysis. *Health Aff (Millwood).* 2018;37:591–599.
209. Jemal A, Lin CC, Davidoff AJ, Han X. Changes in insurance coverage and stage at diagnosis among nonelderly patients with cancer after the Affordable Care Act. *J Clin Oncol.* 2017;35:3906–3915.
210. Fedewa SA, Goodman M, Flanders WD, et al. Elimination of cost-sharing and receipt of screening for colorectal and breast cancer. *Cancer.* 2015;121:3272–3280.
211. Agarwal R, Mazurenko O, Menachemi N. High-deductible health plans reduce health care cost and utilization, including use of needed preventive services. *Health Aff (Millwood).* 2017;36:1762–1768.
212. Trivedi AN, Rakowski W, Ayanian JZ. Effect of cost sharing on screening mammography in Medicare health plans. *N Engl J Med.* 2008;358:375–383.
213. Meeker D, Joyce GF, Malkin J, Teutsch SM, Haddix AC, Goldman DP. Coverage and preventive screening. *Health Serv Res.* 2011;46:173–184.
214. Goodwin SM, Anderson GF. Effect of cost-sharing reductions on preventive service use among Medicare fee-for-service beneficiaries [serial online]. *Medicare Medicaid Res Rev.* 2012;2:002.01.a03.
215. Green BB, Coronado GD, Devoe JE, Allison J. Navigating the murky waters of colorectal cancer screening and health reform. *Am J Public Health.* 2014;104:982–986.
216. Cardarelli R, Kurian AK, Pandya V. Having a personal health-care provider and receipt of adequate cervical and breast cancer screening. *J Am Board Fam Med.* 2010;23:75–81.
217. Taubert KA, Clark NG, Smith RA. Patient-centered prevention strategies for cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4:656–666.
218. Guerra CE, Schwartz JS, Armstrong K, Brown JS, Halbert CH, Shea JA. Barriers of and facilitators to physician recommendation of colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med.* 2007;22:1681–1688.
219. Lerman C, Rimer B, Trock B, Balshem A, Engstrom PF. Factors associated with repeat adherence to breast cancer screening. *Prev Med.* 1990;19:279–290.
220. Ruffin MT, Gorenflo DW, Woodman B. Predictors of screening for breast, cervical, colorectal, and prostatic cancer among community-based primary care practices. *J Am Board Fam Pract.* 2000;13:1–10.
221. Fenton JJ, Cai Y, Weiss NS, et al. Delivery of cancer screening: how important is the preventive health examination? *Arch Intern Med.* 2007;167:580–585.
222. Sarfaty M, Doroshenk M, Hotz J, et al. Strategies for expanding colorectal cancer screening at community health centers. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:221–231.
223. Donaldson EA, Holtgrave DR, Duffin RA, Feltner F, Funderburk W, Freeman HP. Patient navigation for breast and colorectal cancer in 3 community hospital settings: an economic evaluation. *Cancer.* 2012;118:4851–4859.
224. European Commission Against Cancer. Cancer Screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017. ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf. Accessed August 1, 2018.
225. Brandzel SD, Bowles EJA, Wieneke A, et al. Cancer screening reminders: addressing the spectrum of patient preferences. *Perm J.* 2017;21:17–051.
226. Eastern Cooperative Oncology Group/American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group. Abbreviated Breast MRI and Digital Tomosynthesis Mammography in Screening Women With Dense Breasts (NCT02933489). Philadelphia, PA: Eastern Cooperative Oncology Group/American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group; 2017. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933489. Accessed December 18, 2017.
227. Berg WA. Nuclear breast imaging: clinical results and future directions. *J Nucl Med.* 2016;57(suppl 1):46S–52S.
228. Bardelli A, Pantel K. Liquid biopsies, what we do not know (yet). *Cancer Cell.* 2017;31:172–179.
229. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74:2913–2921.

План действий по первичной профилактике рака: борьба с модифицируемыми факторами риска

Сьюзен М. Гапстур, PhD, MPH¹; Джеффри М. Дроуп, PhD²; Эрик Дж. Джейкобс, PhD³; Лорен Р. Терас, PhD⁴; Марджори Л. МакКуллоф, ScD, RD⁵; Клиффорд Э. Дуглас, JD⁶; Алпа В. Пател, PhD⁷; Ричард К. Вендер, MD⁸; Отис У. Браули, MD, MACP⁹

¹Старший вице-президент, отделение эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ²вице-президент, исследования в области экономики и политики здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ³старший научный директор, отделение эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁴ведущий научный сотрудник, отделение эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁵старший научный директор, отделение эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁶главный специалист по контролю рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁷главный медицинский и научный специалист и исполнительный вице-президент по научным исследованиям, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2018;68:446-470. © 2018 American Cancer Society

Резюме. По оценкам, в 2018 г. диагноз «рак» будет поставлен 1,7 млн американцев и 600 тыс. человек умрут от этого заболевания. Затраты, связанные с изучением факторов риска и лечением рака, огромны. Для снижения онкологической заболеваемости и смертности, а также непомерного финансового бремени правительство США, промышленность, органы здравоохранения, медицинское и научное сообщество должны действовать сообща, чтобы разрабатывать, инвестировать и воплощать в жизнь на общенациональном уровне стратегии, направленные на борьбу с онкологическими заболеваниями. Кроме того, необходимо оказывать поддержку на региональном и местном уровне всевозможным полезным инициативам. Это вторая из серии статей, посвященных тенденциям онкологической заболеваемости и результатам исследований, касающихся профилактики, ранней диагностики, лечения и выживаемости онкологических больных. В ней определены приоритеты глобального плана по борьбе с раком и приведены научные данные об установленных модифицируемых факторах риска, включая оценки онкологической заболеваемости в США, обусловленной каждым из этих факторов. В статье также содержатся рекомендации по первичной профилактике рака и меры, направленные на снижение экспозиции населения к установленным факторам риска.

Ключевые слова: профилактика, факторы риска, борьба с раком.

Цент, потраченный на профилактику, стоит доллара, потраченного на лечение.
Бенджамин Франклин

Введение

В 2018 г. рак будет диагностирован у 1,7 млн американцев и 600 тыс. человек умрут от этого заболевания.¹ Затраты на лечение рака в США в 2010 г. составили более 124 млрд долларов, и эта сумма, по прогнозам, возрастет до 157 млрд в 2020 г.² Для успешного снижения заболеваемости раком и смертности от него, а также затрат на его лечение правительство, представители индустрии, организации здравоохранения, медицинское и научное сообщество должны действовать сообща, чтобы разрабатывать и претворять в жизнь планы по борьбе с раком на национальном уровне и поддерживать полезные инициативы на региональном и местном уровне. Это вторая из серии статей, посвященных тенденциям онкологической заболеваемости и смертности, результатам научных исследований в области профилактики, ранней диагностики и лечения рака и выживаемости онкологических больных. Цель этих статей — предоставить информацию для определения приоритетов и стратегий в борьбе против рака в США.

Статья посвящена анализу имеющихся научных данных о модифицируемых факторах риска (ФР) рака, включая оценку степени воздействия этих факторов на население и заболеваемость, связанную с каждым из них. Мы также рассмотрим меры первичной профилактики, уже доказавшие свою эффективность, и/или рекомендации по снижению экспозиции населения к ФР. Изучение заболеваемости раком в разных странах, в том числе среди мигрантов, и колоссальный рост онкологической заболеваемости и смертности в США с 1900 по 1991 г. доказывают, что значительную часть онкологических заболеваний можно предотвратить. Более того, установлены многочисленные модифицируемые ФР для отдельных видов рака, влияние которых можно значительно

снизить за счет профилактических мер. Для того чтобы определить приоритеты в этой области, необходимо знать долю случаев и смертей от рака, которые можно предотвратить с помощью мер профилактики. Популяционная атрибутивная фракция (ПАФ) представляет собой процент случаев (или смертей) в популяции, причиной которых можно считать воздействие определенного ФР и которые можно предотвратить, если свести это воздействие к минимуму (например, отказ от курения).³ Недавно F. Islami и соавт.⁴ подсчитали, что в 2014 г. 42% новых случаев рака и 45% смертей среди американцев старше 30 лет были связаны с основными потенциально модифицируемыми ФР, включая активное и пассивное курение, потребление алкоголя, избыточную массу тела, недостаточную физическую активность, чрезмерное употребление в пищу красного и переработанного мяса, низкое содержание в рационе овощей и фруктов, а также пищевых волокон, низкое потребление кальция, воздействие ультрафиолетового излучения (УФ), а также онкогенные инфекции.

В мае 2013 г. Глобальный план действий по предотвращению и контролю неинфекционных заболеваний (НИЗ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2013–2020 гг. был одобрен Всемирной ассамблеей здравоохранения.⁵ В мае 2017 г. ассамблея одобрила дополнение к плану «Решения, оптимальные по затратам, и другие рекомендованные мероприятия» (*Best Buys and Other Recommended Interventions*), которое включает экономически эффективные рекомендации и предложения, направленные на снижение потребления табака и алкоголя, пропаганду правил здорового питания и физической активности, вакцинацию против известных онкогенных вирусов, скрининг и раннюю диагностику.⁶ Этот Глобальный план ВОЗ и другие инициативы обеспечили базу для разработки в США общенационального плана по борьбе с раком, который включает меры первичной профилактики, доказавшие свою эффективность в снижении экспозиции населения к известным ФР.

Табачные изделия

Потребление табака остается ведущей причиной рака, сердечно-сосудистых и других НИЗ во всем мире. Курительные изделия, основанные на горении табака, включают сигареты, сигары, трубки и кальяны. Исторически наиболее распространенными «холодными» табачными продуктами являются жевательный табак и снафф.⁷ Однако ассортимент табачных изделий за последнее десятилетие значительно расширился с появлением электронных систем доставки никотина (ЭСДН), таких как

электронные сигареты. Ежегодный оборот табачных изделий в США составляет 170 млрд долларов, а общие потери, связанные с использованием табака, оцениваются в 156 млрд долларов.^{8,9}

Активное и пассивное курение

С 1930-х годов сигареты являются наиболее используемыми в США табачными изделиями. Хотя с середины XX в. курение сокращается, в стране все еще насчитывается около 40 млн курильщиков (рис. 1).¹⁰ Демографический профиль сегодняшних курильщиков изменился. До тех пор, пока в середине 1950-х годов курение не было официально признано ФР для здоровья, его распространенность незначительно различалась среди людей с разным уровнем образования и доходов. Однако впоследствии выяснилось, что люди с более высоким уровнем образования и более высокими доходами активнее реагируют на информацию о вреде курения. Сегодня курение более распространено среди популяционных групп с низким уровнем образования и/или низкими доходами; к уязвимым группам относятся также лица с психическими заболеваниями и наркотической зависимостью, представители ЛГБТ-сообщества (лесбиянки, геи, бисексуалы и трансгендеры) и некоторых расовых и этнических групп.^{11,12} В 2016 г. доля курильщиков среди лиц со средним и неоконченным средним образованием составляла 23,1%, и только 6,5% — среди лиц с высшим образованием. Среди живущих за чертой бедности курильщиками являлись 25%, а среди тех, чьи доходы существенно превышали черту бедности (400%), — только 10%.¹¹ Очевидно, что для успешной борьбы с курением необходимо направить усилия на сокращение доли курильщиков в наиболее уязвимых популяционных группах.

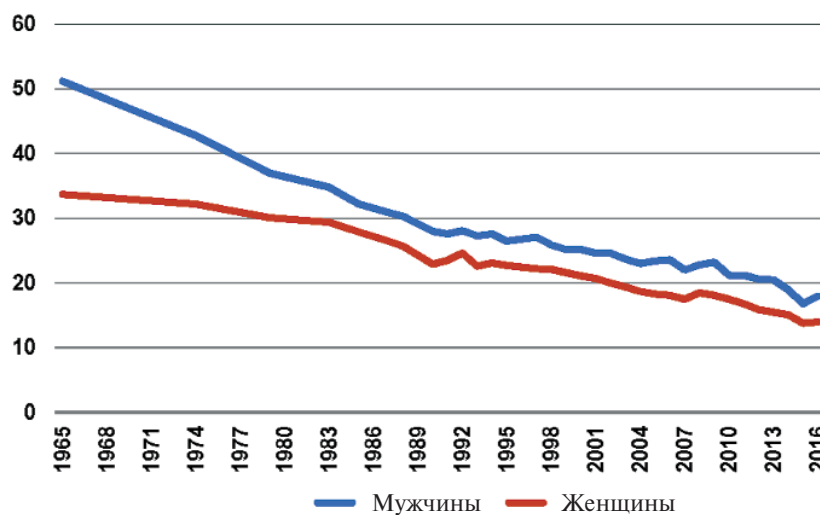


Рис. 1. Распространенность курения среди взрослых американцев (18 лет и старше) с 1965 по 2016 г. Курящими считались лица, выкурившие не менее 100 сигарет в течение жизни, а также лица, курившие каждый день или несколько дней в неделю в период проведения опросов. Следует отметить, что изменение дизайна исследования в 1997 г. могло повлиять на результаты. Оценки даны с учетом стандартизации по возрасту населения США на 2000 г.

Табак и табачный дым содержат более 8 тыс. химических соединений,¹³ и среди них Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) идентифицировало более 70 веществ, которые являются канцерогенами для человека и животных.¹⁴ Курение связано с риском развития таких видов рака, как рак легкого, ротовой полости, носоглотки, ротоглотки, гипофаринкса, полости носа и носовых пазух, гортани, пищевода, почки, мочевого пузыря, мочеочника, печени, поджелудочной железы, желудка, яичников, шейки матки, толстой и прямой кишки, а также миелоидного лейкоза.¹⁵ По оценкам, в 2014 г. в США курение (активное и пассивное) явилось причиной 19,4% всех вновь диагностированных случаев рака (n=304 880) и 29,6% смертей (n=173 670).⁴

Меры борьбы с табакокурением могут предотвратить больше онкологических смертей, чем любая другая стратегия первичной (или вторичной) профилактики. Курение в США снизилось с максимального показателя среди мужчин – 55% – в 1955 г. до 17,5% в 2016 г., а среди женщин – с 35% в 1965 г. до 13,5% в 2016 г.¹⁶ Начиная с 1991 г. смертность от рака снизилась на 26%, и это снижение более чем наполовину обусловлено уменьшением числа курящих.¹

В основном, снижение уровня потребления табачных изделий связывают с применением стратегий, способствующих тому, что все большее число людей либо не начинают курить, либо бросают эту привычку.¹⁷ Среди наиболее эффективных мер – увеличение акцизов на табачные изделия, а значит, увеличение их стоимости, что делает их менее доступными для молодежи.^{18,19} Повышение цены на табачные изделия на 10% обычно приводит к 4–8% снижению их потребления, особенно среди молодых людей и людей с низкими доходами. В США федеральное правительство, а также правительства штатов и, в некоторых случаях, местные органы управления могут вводить акцизы на табачную продукцию. Хотя федеральное правительство в 2009 г. повысило акциз на сигареты с 0,39 до 1,01\$ за пачку, стоимость сигарет в разных штатах значительно варьирует из-за большого диапазона местных налогов: от 0,17\$ за пачку в штате Миссури до 4,35\$ в штате Нью-Йорк. Некоторые города, в том числе Чикаго и Нью-Йорк, ввели дополнительные муниципальные сборы, и, следовательно, стоимость сигарет в этих городах самая высокая в стране. Согласно рекомендациям ВОЗ, акцизные сборы должны составлять 70% от стоимости табачного изделия,²⁰ однако более чем в 40 штатах этот показатель менее 50%.²¹ Со временем повсеместное следование рекомендациям ВОЗ должно уберечь миллионы молодых людей от инициации этой привычки и заставить миллионы взрослых курильщиков отказаться от курения.

Существует достаточно данных в пользу того, что запрет на курение на рабочих и в общественных местах защищает людей от пассивного курения.²² Введение подобных законов привело к снижению сердечно-сосудистых заболеваний и уровню общей смертности, хотя данные о

том, что такая политика способствует снижению курения, противоречивы.²³ С накоплением данных о вреде пассивного курения в 1970–1980-х годах началось движение в поддержку прав некурящих и во многих штатах появились законы, ограничивающие курение в общественных местах.²⁴ Введение антитабачных законов на федеральном уровне было менее успешным, и основная победа была одержана в 1987 г., когда Конгресс США одобрил закон о запрете курения в самолетах американских коммерческих авиалиний, если полет продолжается менее 2 ч, а затем, в 1990 г., распространил этот закон на все авиалинии внутри страны. Сегодня 50% населения США живет в зоне действия законов, запрещающих курение в офисах, ресторанах и барах.²⁵ Поскольку перспективы запрета на курение в национальном масштабе призрачны, необходимо продолжать проводить подобную политику на местном уровне, особенно в тех регионах, где антитабачное законодательство отсутствует.

Табачная индустрия эффективно использует возможности маркетинга для того, чтобы сделать курение привлекательным для людей, в особенности для молодежи. Правительство США ввело запрет на рекламу сигарет по телевидению и радио в 1971 г., однако этот запрет работает плохо. Соглашением об урегулировании разногласий между табачными компаниями и правительством от 1998 г. (Tobacco Master Settlement Agreement) был введен запрет на рекламу табачных изделий на улицах (билборды) и в транспорте в 46 штатах, подписавших это соглашение. Несмотря на все усилия, прибыль от продажи табака значительно превышает затраты табачных компаний.²⁶ Хотя индивидуальная рассылка, реклама бренда в местах продаж (POS-материалы), бесплатная раздача образцов²⁷ продолжают использоваться, основной маркетинговой стратегией табачных компаний является система скидок. Эта стратегия не только помогает привлекать новых покупателей низкими ценами, но и ослабляет эффект от повышения акцизов. Федеральная комиссия США по торговле сообщает, что, хотя продажа сигарет снизилась с 2014 по 2015 г., маркетинговые затраты увеличились с 8,03 млрд до 8,24 млрд долларов, и примерно на две трети увеличение этих затрат было связано с введением скидок.²⁸ Введение полного запрета на снижение цен на табачную продукцию должно стать ключевой стратегией в борьбе с курением.

Предупреждения о пагубном влиянии табака на здоровье оказались эффективными в плане повышения информированности населения о вреде курения и профилактики курения среди молодежи.²⁹ Исследования показали, что размещение предупреждений на упаковках сигарет является эффективной мерой борьбы с курением.^{30,31} Однако США отстают в этом отношении от большинства стран мира. Существующие правила не отвечают стандартам Рамочной конвенции ВОЗ по контролю табака,³² согласно которым не менее 50% поверхности упаковки должно быть занято предупреждениями о вреде курения, не говоря уже о новом «золотом стандарте», впервые введенном в

Австралии, — едином дизайне для упаковок сигарет, на которых вместо названия бренда помещены изображения, иллюстрирующие вред табака. Сейчас в США, как было установлено в 1984 г., используется 4 стандартных предупреждения, содержащих только текст, которые занимают 30% одной стороны пачки и напечатаны мелким и незаметным шрифтом. В этих предупреждениях нет ссылок на основные проблемы, связанные с курением и использованием табака, такие как формирование никотиновой зависимости и смертельная опасность пассивного курения. Акт о профилактике курения в семьях и контроле табака (Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act) обязывал Управление по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США (FDA) разработать и неукоснительно требовать от производителей помещения на лицевой и оборотной стороне сигаретных пачек наглядных предупреждений, занимающих 50% поверхности, а в рекламных объявлениях — 20% площади, к июню 2011 г.³³ После иска к FDA на основании Первой поправки к Конституции Апелляционный суд шестого округа США поддержал законное требование о наглядных предупреждениях, однако FDA все еще медлит с их разработкой. В октябре 2016 г. Американское противораковое общество (ACS) и Сеть противораковых мероприятий ACS снова обратились в суд, требуя от FDA выполнения принятого ранее судебного решения. Пока судебное разбирательство не окончено.³⁴

Отказ от курения может принести пользу людям любого возраста. В среднем курение сокращает жизнь на 10 лет, однако отказ от курения до 40-летнего возраста может вернуть 9 из этих 10 лет.³⁵ Две трети курильщиков в США заявляют о своем желании бросить курить, и более половины (около 20 млн) ежегодно предпринимают попытки это сделать, однако только для 1,4 млн человек (7%) эти попытки оказываются успешными.³⁶ Правительственная политика и поддержка со стороны местных организаций здравоохранения могли бы помочь желающим отказаться от курения.³⁷ Сейчас для желающих бросить курить одобрено 5 видов никотинзаместительной терапии (НЗТ) и два не содержащих никотин препарата; необходимы дальнейшие усилия со стороны организаций здравоохранения, чтобы при помощи пропаганды и консультативной деятельности добиться максимального использования этих средств. Во-первых, и правительство, и медицинское сообщество должны поощрять отказ от использования продуктов, основанных на горении табака. Во-вторых, помощь желающим бросить курить должна стать частью первичной медицинской помощи, поскольку именно к врачам первичного звена пациенты чаще всего обращаются за советом и консультацией.³⁸ В 2015 г. 57% курильщиков, обратившихся в медицинские учреждения в предшествующем году, получили совет отказаться от курения и менее трети из них получили одно или несколько средств, способствующих отказу от курения, одобренных FDA.³⁹ Более того, только 5% из тех, кто пытался бросить курить, сообщили, что использовали для этого «золотой

стандарт» — сочетание психологических консультаций с одобренными FDA средствами.^{36,39} В-третьих, средства для отказа от курения должны стать более доступными, что может быть достигнуто за счет снижения их стоимости и включения их в медицинскую страховку. Кроме того, особое внимание следует обратить на уязвимые группы населения (лица с поведенческими нарушениями, наркозависимые, бездомные, представители ЛГБТ-сообщества). Высокий процент курящих в этих популяционных группах представляет собой одну из главных проблем, требующих решения. Необходимы дальнейшая финансовая поддержка и разработка программ, которые позволят распространить новейшие достижения в борьбе с курением и на эти популяционные группы и устранить существующее неравенство.¹¹

Бездымный табак

Существуют различные виды бездымных табачных продуктов, большинство из которых помещаются между щекой и десной или губой. В США наиболее популярны влажный снафф и жевательный табак.¹² По всей стране около 3% взрослых используют бездымный табак, в то время как среди учащихся старших классов значение этого показателя в 2015 г. составляло 6% (примерно 900 тыс. человек), а среди учащихся средних классов — 1,8% (примерно 210 тыс. человек)^{40,41}. Доля пользователей бездымного табака значительно выше среди представителей определенных этнических групп: например, среди американских индейцев или жителей Аляски она составляет 16%.⁴²

Хотя большинство экспертов согласны с тем, что бездымный табак наносит гораздо меньший вред здоровью и вызывает гораздо меньше смертей, по сравнению с традиционным курением, он все же связан с определенным риском развития рака ротовой полости, пищевода и поджелудочной железы.¹⁵ В бездымных табачных продуктах, используемых в США, было обнаружено более 30 канцерогенных веществ.⁴³ Здравый смысл не позволяет рекомендовать бездымный табак в качестве альтернативы курению, поскольку он более вреден, чем НЗТ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы более точно представлять, кто использует этот вид табачных изделий, как его используют, при каких условиях и существует ли при этом «эффект шлюза», ведущий к традиционному курению.

Как и в случае с сигаретами, FDA регулирует производство, импорт, упаковку, маркировку, рекламу, продажу и дистрибуцию продуктов бездымного табака. Как регулирующий орган FDA в 2010 г. потребовало, чтобы на упаковках и в рекламе этих продуктов было указание о том, что они могут вызывать рак ротовой полости. В 2017 г. появилась рекомендация FDA ограничить содержание N-нитрозонорникотина (NNN), известного канцерогена, в этих продуктах: впервые авторитет FDA был использован для установления стандарта в табачных изделиях. По расчетам, это ограничение должно за 20 лет предотвратить около 13 тыс. новых случаев рака ротовой полости и 2220 связанных с ним смертей.⁴⁴ В целом, медицинское

сообщество должно более активно изучать потенциал регулирования стандартов табачных изделий с целью уменьшить их канцерогенный эффект.

Новые проблемы борьбы с табаком

За последнее десятилетие среди американской молодежи значительно возросла популярность кальянов. Курение кальяна предполагает сжигание табака, обычно смешанного с подсластителями типа мелассы и/или ароматизаторами, и вдыхание дыма после его прохождения через воду. Никотин и другие продукты горения табака попадают в легкие курильщика с дымом, количество которого в среднем за один сеанс использования кальяна (75 л) значительно превышает количество дыма от одной сигареты (600 мл), что приводит к вдыханию гораздо большего количества смол и оксида углерода, чем при выкуривании сигареты.⁴⁵

Национальный обзор использования табака среди молодежи (National Youth Tobacco Survey), организованный Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), показал, что с 2013 по 2014 г. курение кальяна среди учеников старших классов возросло с 5,2 до 9,4%, среди учеников средних классов – с 1,1 до 2,5%.⁴⁰ По данным обзора «Мониторинг будущего» (Monitoring the Future Survey), в 2014 г. 23% учеников 12-го класса курили кальян хотя бы раз за прошедший год; среди мальчиков этот процент был больше (25%), чем среди девочек (21%).⁴⁶

Основной проблемой является то, что многие молодые любители кальяна плохо информированы об этом продукте и ошибочно полагают, что он менее вреден, чем традиционные сигареты.⁴⁷ Следовательно, задача медицинского сообщества состоит в том, чтобы донести до молодых людей информацию о рисках, связанных с активным и пассивным курением кальяна. Поскольку вред от кальяна аналогичен вреду, который наносит курение сигарет, ВОЗ рекомендует применять в отношении кальянов те же меры регулирования, что и в отношении традиционного курения.⁴⁸ Сейчас в большинстве штатов законодательством эти меры не учтены, и, естественно, существует необходимость поменять политику в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Как и курение кальянов, использование ЭСДН, которое обычно называют «вэйпингом», приобрело большую популярность, особенно среди молодежи. ЭСДН – это разнородная группа продуктов, основой которых является нагреваемая жидкость, обычно пропиленгликоль и/или растительный глицерин, часто смешанный с никотином, ароматическими добавками и другими ингредиентами; в результате нагревания образуется вдыхаемый аэрозоль. Наиболее часто используемыми ЭСДН являются электронные сигареты. Исследование «Использование табака и здоровье населения» (Population Assessment of Tobacco and Health) показало, что в 2014 г. 5,5% взрослого населения использовали электронные сигареты; из них 42,2% делали это часто, 36,5% – время от времени, а

21,3% сообщили о ежедневном использовании электронных сигарет.⁴⁹ По данным Национального обзора использования табака среди молодежи, с 2011 по 2015 г. популярность электронных сигарет среди учеников средних и старших классов возросла.⁴⁰ В 2015 г. 5,3% учеников средних классов и 16% учеников старших классов сообщили о том, что использовали электронные сигареты за последний месяц; в 2016 г., по данным исследования «Использование табака и здоровье населения», число старшеклассников, использовавших ЭСДН, снизилось до 11,3%.⁵⁰

Разброс мнений относительно влияния ЭСДН на здоровье, как в медицинском сообществе, так и среди населения в целом, достаточно велик. Некоторые считают ЭСДН еще одним вредным табачным продуктом и не делают различий между ними и сигаретами и/или проявляют озабоченность по поводу того, что ЭСДН делают курение более социально приемлемым. Противоположная точка зрения состоит в том, что ЭСДН являются потенциальным средством отказа от курения и возможностью снизить вред для тех, кто не хочет или не может отказаться от использования никотинсодержащих продуктов. Чтобы оценить общий эффект ЭСДН, необходимо рассмотреть по крайней мере следующие пункты: 1) вред, наносимый ЭСДН; 2) влияние ЭСДН на отказ от курения; 3) популярность ЭСДН среди молодых людей, что может привести к тому, что они либо станут постоянными пользователями этих продуктов, либо, в конце концов, перейдут на обычные сигареты. Недавние масштабные исследования показали, что современные ЭСДН наносят здоровью гораздо меньший вред, чем продукты, в которых используется горящий табак (независимо от одновременного использования ЭСДН),^{51,52} однако данные об эффектах долговременного использования ЭСДН пока отсутствуют. Хотя в аэрозолях, используемых в ЭСДН, содержатся некоторые канцерогены (в том числе табак-специфические нитрозамины), их количество гораздо меньше и их уровни существенно ниже, чем в обычном табачном дыме.^{53,54} Однако поскольку эти продукты очень разнородны и на рынке постоянно появляются без каких-либо ограничений новые устройства, трудно с уверенностью сказать, что имеющиеся результаты исследований о модифицированном риске относятся ко всем ЭСДН.

Существуют некоторые данные о связи электронных сигарет с отказом от традиционного курения, однако они пока ограничены. В обзоре 2016 г., посвященном ЭСДН и отказу от курения, М. Malas и соавт. утверждают, что на основании тех данных, которые имеются в нашем распоряжении, можно сделать вывод о том, что электронные сигареты могут стать полезным инструментом, помогающим желающим бросить курить.⁵⁵ Кокрановский обзор за тот же год, включавший серию исследований, подтвердил, что электронные сигареты помогают отказаться от обычного курения на длительный срок, по сравнению с плацебо-сигаретами, однако ограниченное число исследований и наличие широких доверительных интервалов несколько снизили достоверность полученных результатов.⁵⁶

Резонно предположить, что если переход на ЭСДН приведет к отказу от традиционного курения, это позволит значительно снизить показатели заболеваемости и смертности, вызванных воздействием продуктов горения табака. Однако есть и некоторая вероятность того, что использование ЭСДН будет совмещаться с курением традиционных сигарет («двойное курение») и это помешает полностью отказаться от табачных продуктов. Можно рассчитывать на кратковременный период «двойного курения» во время перехода от одного вида курения (ЭСДН) к другому или к полному отказу от курения, однако если период «двойного курения» затягивается, то это нельзя считать положительным результатом. Недавнее исследование промежуточных биомаркеров показало значительное снижение экспозиции к табачным канцерогенам среди тех, кто перешел на использование ЭСДН или НЗТ, но не среди «двойных курильщиков». ⁵⁷ Последние эпидемиологические данные продемонстрировали следующую картину: многие взрослые пользователи ЭСДН продолжали курить обычные сигареты, и остается неясным, является это этапом перехода к отказу от традиционного курения или длительным периодом «двойного курения». ⁵⁸

Серьезное беспокойство вызывает и «эффект шлюза», который связывают с использованием ЭСДН. Есть данные о том, что люди, особенно молодые, начиная использовать ЭСДН, впоследствии легче переходят к обычному курению. ⁵² Однако неясно, является ли эта связь случайной или закономерной, поскольку трудно выделить факторы, которые заставляют молодых людей пробовать различные табачные продукты, и многие курильщики, которые начинали с ЭСДН, вполне могли бы начать курить обычные сигареты и без этого. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) могло бы ответить на этот вопрос, однако подобные исследования связаны с рядом этических проблем. Ситуацию могли бы прояснить дальнейшие обсервационные исследования, в которых более точно производились бы измерения параметров использования ЭСДН, включая тип устройства и тип используемой в них жидкости, и, соответственно, можно было бы установить факторы, способствующие переходу к курению обычных сигарет.

Чтобы полностью реализовать потенциал ЭСДН как средства отказа от традиционного курения для тех, кто не хочет или не может бросить эту привычку самостоятельно, необходимы значительные усилия со стороны общества и соответствующая подготовка врачей, которая позволит избежать нежелательных последствий. Во-первых, врачи должны пропагандировать идею о том, что никто, в особенности молодые люди, не должны вообще начинать курить, независимо от способа. Во-вторых, курящим необходимо отказаться от этой привычки, используя для этого одобренные FDA средства (например, НЗТ) в сочетании с психологической помощью. Те, кто решил отказаться от курения, должны понимать, что процесс может быть долгим, попытки — неоднократными и им необходима постоянная поддержка. Если попытки полностью отказаться от

курения оказались безуспешными, на помощь могут прийти ЭСДН, однако при этом надо иметь в виду, что конечной целью является все-таки окончательное прекращение курения. Необходимо продолжать исследования рисков, связанных с использованием ЭСДН, и их потенциала в качестве средства полного отказа от курения или менее вредной альтернативы традиционному курению.

Еще более усложняет положение появление на табачном рынке нового класса продуктов — систем нагревания табака (СНТ). В этих изделиях табак нагревается до определенной температуры, которая ниже температуры горения, но выше, чем в ЭСДН; при этом образуется вдыхаемый аэрозоль. Предварительные данные говорят о том, что СНТ несут меньше вреда, чем обычные сигареты, но больше, чем электронные. ⁵⁹ При использовании СНТ образуются некоторые из канцерогенов, присутствующих в табачном дыме. ⁵⁹ Сейчас табачная индустрия активно продвигает этот продукт более чем в 25 странах. Хотя в США СНТ еще недоступны, один из производителей в 2017 г. обратился в FDA за одобрением этого продукта как «табачного изделия с модифицированным риском» — такая формулировка свидетельствует о том, что продукт является менее вредным. Заявка пока находится на рассмотрении, однако в январе 2018 г. Консультативный комитет FDA по табачным продуктам посчитал, что производитель не представил достаточных доказательств того, что использование СНТ связано с меньшей угрозой здоровью, чем курение сигарет. ⁶⁰ Поскольку у нас нет полной уверенности в том, что ЭСДН, которые являются менее вредными, чем сигареты, помогают полностью отказаться от курения, мы пока не можем оценить роль СНТ в этом процессе.

В июле 2017 г. было объявлено о новом плане FDA по регулированию табачных и никотинсодержащих продуктов в США. Центральным пунктом этого плана является роль никотина в табачных продуктах и возможность либо полного отказа от их использования, либо перехода на те из них, которые связаны с наименьшим риском. ⁶¹ Самая амбициозная стратегия, объявленная FDA, — это стремление установить стандарт содержания никотина в сигаретах ниже уровня, вызывающего привыкание. Если благодаря этому отказ от использования табачных продуктов станет более легким, это будет беспрецедентным достижением здравоохранения.

Пока FDA занимается разработкой этих стратегий, медицинское сообщество должно продолжать политику, описанную выше. Наиболее действенной мерой для спасения жизни является повышение акцизов на табачную продукцию, которые остаются низкими на большей части территории США, и, таким образом, потенциал этой меры оказывается не полностью реализованным.

Потребление алкоголя

История употребления людьми алкогольных напитков по религиозным, социальным и культурным причинам исчисляется тысячелетиями. ⁶² Промышленно производи-

мые спирт, вино и пиво являются самыми потребляемыми алкогольными напитками во всем мире, хотя в некоторых странах широко распространены и местные региональные варианты, а также напитки домашнего изготовления.⁶³ В США стандартный алкогольный напиток содержит 14 г этанола (основной вид спирта в алкогольных напитках); что соответствует 12 унциям пива (0,36 л), 5 унциям вина (0,15 л) или 1,5 унции очищенного спирта (0,045 л). Злоупотребление алкоголем приводит к многочисленным тяжким последствиям, включая умышленные и неумышленные травмы, насилие, острое отравление, цирроз печени, нарушение социальных связей, алкогольный синдром плода и (как обсуждается далее) по крайней мере 7 видов рака. Кроме того, злоупотребление алкоголем является ведущей причиной предотвратимых смертей в США.⁶⁴

В 2016 г. в США 50,7% населения от 12 лет и старше сообщили, что употребляют алкоголь (т. е. употребляли хотя бы раз за прошедшие 30 дней).⁶⁵ Хотя в целом показатели употребления алкоголя мало изменились с 2002 по 2016 г., потребление алкоголя среди подростков 12–17 лет снизилось весьма значительно – с 17,6% в 2002 г. до 9,2% в 2016 г.; в то же время среди молодых людей в возрасте 18–25 лет снижение было небольшим – с 60,6% в 2000 г. до 57,1% в 2016 г. В целом, около 24,2% населения США являются пьющими (пять или более порций алкоголя за один раз или в течение одного дня за прошедший месяц) и примерно 6% – алкоголиками (пять или более порций алкоголя за один раз не менее 5 дней за прошедший месяц).⁶⁵ В потреблении алкоголя наблюдаются существенные различия между расовыми и этническими группами. Например, полное воздержание от алкоголя, как среди мужчин, так и среди женщин, больше характерно для латиноамериканцев, афроамериканцев, представителей азиатской расы и индейцев, по сравнению с белыми американцами; в то же время среди тех, кто употребляет алкоголь, доля сильно пьющих выше среди американских индейцев, а среди людей, ежедневно употребляющих алкоголь, преобладают мужчины латиноамериканского происхождения.⁶⁶ Можно добавить, что экономический ущерб от злоупотребления алкоголем в США составил в 2010 г. примерно 249 млрд долларов.⁶⁷

Алкогольные напитки впервые были отнесены к канцерогенам в 1987 г. на основании заключения экспертной рабочей группы IARC.⁶⁸ Рабочая группа обнаружила достаточно доказательств причинной связи алкоголя с раком верхней части дыхательного и пищеварительного тракта (ротовой полости, глотки, гортани, пищевода), а также печени. Однако не было сделано никаких выводов о канцерогенных свойствах этанола или других составляющих алкогольных напитков. В 2007 г. вторая экспертная рабочая группа IARC подтвердила предшествующие выводы и дополнила список видов злокачественных опухолей, причинно связанных с алкоголем, включив в него колоректальный рак (КРР) и рак молочной железы (РМЖ). Тогда же был сделан вывод о том, что «этанол, содержащийся в

алкогольных напитках», является канцерогеном для человека.⁶⁹ В 2009 г. эти выводы опять были подтверждены и добавлена информация о том, что этанол и ацетальдегид – первичный метаболит этанола в пищеварительном тракте – являются причиной рака верхней части дыхательного и пищеварительного тракта.¹⁵ Недавно, в 2018 г., постоянно обновляемый проект Всемирного фонда исследований рака и Американского института исследований рака (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Continuous Update Project – WCRF/AICR CUP) представил данные о том, что потребление трех и более порций алкоголя в день может повышать риск развития рака желудка.⁷⁰ Хотя канцерогенные эффекты этанола и ацетальдегида широко варьируют в зависимости от локализации и типа рака, они могут включать повреждения ДНК и белков, образование аддуктов, окислительный стресс, нарушения репарации ДНК, клеточную смерть и гиперрегенерацию, мальабсорбцию, изменения метилирования ДНК, метаболические нарушения и (для РМЖ) повышение уровня эстрогенов.^{71,72} Кроме того, в процессе производства в алкогольные напитки могут попасть и другие канцерогены.

Потребление алкоголя является существенным ФР развития рака как у женщин (6,4%), так и у мужчин (4,8%).⁴ По оценкам, в 2014 г. у мужчин и женщин 40,9% случаев рака ротовой полости и глотки, 23,2% случаев рака гортани, 21,6% случаев рака печени, 21% случаев рака пищевода и 12,8% случаев КРР были связаны с употреблением алкоголя. Примечательно, что у женщин употребление алкоголя является основным модифицируемым ФР РМЖ, ответственным за 16,4% (т. е. 39 060) всех случаев.⁴ Хотя за последние три десятилетия собрано достаточно доказательств связи алкоголя с развитием нескольких видов рака и, по мнению ВОЗ, снижение потребления алкоголя является одной из лучших мер профилактики НИЗ,⁶ осведомленность населения о канцерогенных эффектах этанола и ацетальдегида остается низкой. Более того, менее половины финансируемых CDC планов по контролю рака в США включают меры, направленные на ограничение потребления алкоголя.⁷³ Чтобы устранить эти пробелы, несколько национальных организаций здравоохранения, такие как Американское общество клинической онкологии⁷⁴ и Американская медицинская ассоциация,⁷⁵ опубликовали заявления в поддержку рекомендаций по снижению злоупотребления алкогольными напитками.

Руководство, изданное Рабочей группой по организации профилактических мероприятий на местном уровне (Community Preventive Services Task Force – CPSTF)⁷⁶, и «оптимальные решения» ВОЗ⁶ рекомендуют несколько стратегий с доказанной эффективностью для снижения потребления алкоголя. Как и в случае с табачной продукцией, они включают повышение цен на алкоголь за счет увеличения акцизов на федеральном и местном уровнях. Существует достаточно данных, подтверждающих, что повышение цен на алкоголь приводит к снижению как потребления алкоголя,⁷⁷ так и его негативных последствий,

таких как автомобильные аварии, насилие и цирроз, который является одной из основных причин рака печени.^{78,79}

Другие стратегии включают регулирование плотности торговых точек, занимающихся продажей алкоголя, путем лицензирования и зонирования; строгое соблюдение закона об ответственности баров и подобных заведений за продажу алкогольных напитков лицам, уже находящимся в состоянии алкогольного или наркотического опьянения или несовершеннолетним; сохранение ограничений на время и дни недели, в которые разрешена торговля алкоголем; строгий запрет на продажу алкоголя подросткам и контроль соблюдения этого запрета всеми заведениями, торгующими алкоголем; полный запрет или значительные ограничения на рекламу спиртных напитков во всех средствах массовой информации; строгое соблюдение закона о запрете на вождение автомобиля в состоянии опьянения, контроль содержания алкоголя в крови водителей; ограничение или полный запрет на продвижение алкогольной продукции в связи со спонсорской деятельностью, особенно в отношении молодежи; информирование потребителей о вреде алкоголя через предупреждения на упаковках.

CPSTF выступает против приватизации сетевых магазинов, торгующих алкогольной продукцией.⁷⁶ Американское общество клинической онкологии (American Society for Clinical Oncology) также поддерживает запрет на маркетинг алкогольных напитков в качестве «pinkwashing» (pinkwashing⁷⁴ — термин, который означает акцию с отчислением с каждого проданного продукта определенной суммы для поддержки больных РМЖ, в том числе с продаж продуктов, связь которых с раком вероятна или доказана); истинной целью таких акций является привлечение покупателей и увеличение прибыли.⁸⁰

ACS рекомендует лицам, которые не собираются отказываться от алкоголя, ограничить его потребление одной порцией в день для женщин и двумя для мужчин.⁸¹ Однако, поскольку есть доказательства того, что алкоголь, даже в небольших количествах, повышает риск развития некоторых видов рака, в том числе РМЖ, Американский институт исследований рака рекомендует полностью отказаться от него.⁸² Чтобы помочь снизить потребление алкоголя, Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force — USPSTF) рекомендует скрининг на алкоголизм и консультации в медицинских учреждениях первичного звена для выявления лиц (включая беременных женщин), чье поведение не подпадает под критерии алкогольной зависимости, однако увеличивает риск развития заболеваний и других проблем, связанных с алкоголем.⁸³ Американский национальный институт изучения злоупотребления алкоголем и алкоголизма (US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) приводит список образовательных ресурсов для работников здравоохранения, которые можно использовать для диагностики и лечения алкогольной зависимости, в том числе группы поддержки, медикаментозное лечение, поведенческая терапия и/или сочетание этих методов.⁸⁴

Масса тела, рацион питания и физическая активность

Избыточная масса тела

Избыток жировой ткани является результатом энергетического дисбаланса вследствие повышенного потребления калорий (с пищей и питьем) и, в меньшей степени, низкого расхода энергии, хотя генетические факторы и изменение метаболизма с возрастом также играют заметную роль. Факторы питания, которые наиболее последовательно ассоциируются с избыточным накоплением жировой ткани, включают сладкие напитки, фаст-фуд и «западный тип» питания (т. е. большое количество свободных сахаров, мясо, жиры); в то же время продукты, содержащие пищевые волокна, и «средиземноморский рацион» снижают риск ожирения.⁷⁰ Кроме того, аэробные физические упражнения, включая ходьбу, способствуют снижению массы тела, а сидячий образ жизни и увеличение времени, проведенного перед телевизором или компьютером, являются ФР.⁷⁰

Наиболее точно определить количество жировой ткани можно с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии; однако широкому применению этих методов препятствуют их высокая цена и логистические проблемы. Индекс массы тела (ИМТ) является стандартной мерой соотношения массы тела и роста (кг/м²), которая хорошо коррелирует с данными двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у взрослых, хотя эта корреляция не так выражена у пожилых людей.⁸⁵ Согласно классификации ВОЗ для взрослых людей, избыточная масса тела определяется как ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², а ожирение — как ИМТ >30,0 кг/м². Ожирение можно разделить на степени: 1-я степень (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²), 2-я степень (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²) и 3-я степень (ИМТ >40,0 кг/м²).⁸⁶

Сейчас общепризнано, что в США существует эпидемия ожирения, и недавние оценки за 2015 и 2016 гг. показывают, что 39,6% взрослых американцев страдают ожирением, причем ожирение более распространено среди женщин (41,1%), чем среди мужчин (37,9%).⁸⁷ Распространенность ожирения различается почти в 4 раза в разных расовых/этнических группах: меньше всего ожирением страдают представители азиатской расы (12,7%), затем следуют белые нелатиноамериканского происхождения (37,9%), латиноамериканцы (46,8%) и афроамериканцы (47%).⁸⁷ Кроме того, в 2015 и 2016 гг. ожирение было отмечено у 20,6% подростков от 12 до 19 лет, 18,4% детей от 6 до 11 лет и 13,9% детей от 2 до 5 лет.⁸⁷ Затраты, связанные с лечением этих пациентов, составили в 2008 г. 147 млрд долларов,⁸⁸ и, если эпидемия ожирения не пойдет на спад, эти затраты станут еще больше.

В середине XX в. появились данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о наличии связи между избытком жировой ткани (на основании ИМТ или других показателей) и повышенным риском развития некоторых видов рака или смерти от них. В 2000 г. IARC со-

ждало экспертную рабочую группу для анализа данных о связи между избыточной массой тела и риском развития рака. Группа отметила, что собрано достаточно доказательств причинной связи между избыточной массой тела и РМЖ в постменопаузе, эндометрия, почки (почечно-клеточный рак), пищевода (аденокарцинома), толстой и прямой кишки.⁸⁹ Вторая экспертная группа в 2016 г. дополнила этот список, включив в него рак кардии желудка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, яичника и щитовидной железы, а также множественную миелому и менингиому.⁹⁰ Кроме того, по данным постоянно обновляемого проекта Всемирного фонда исследований рака и Американского института исследований рака (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research Continuous Update Project – WCRF/AICR CUP), существует вероятная связь между избыточной массой тела и повышением риска развития высокозлокачественного летального рака предстательной железы, а также убедительные доказательства влияния избыточной массы тела на риск РМЖ у женщин в постменопаузе.⁷⁰ Несмотря на некоторые данные о том, что снижение массы тела уменьшает риск развития рака, вторая экспертная рабочая группа IARC сочла это недоказанным, так как результаты обсервационных исследований и бариатрических операций не позволяли сделать однозначный вывод.⁹⁰ Избыток жировой ткани может способствовать созданию проканцерогенной среды за счет влияния на отдельные метаболические пути, вовлеченные в метастазирование, воспаление, оксидативный стресс, клеточную пролиферацию и ангиогенез, а также ингибирование апоптоза.⁹¹ Исследования также показывают, что кишечный микробиом может играть важную роль в процессах канцерогенеза, связанного с ожирением.⁹²

В США примерно 7,8% случаев рака, выявленных в 2014 г., были обусловлены ожирением (вторая причина после курения).⁴ ПАФ была выше среди женщин (10,9% случаев), чем среди мужчин (4,8%). Среди женщин 60,3% случаев рака тела матки, а среди мужчин и женщин вместе >30% случаев рака желчного пузыря, печени, почки, а также аденокарциномы пищевода были вызваны избыточной массой тела. Несмотря на все данные о связи избыточной массы тела и рака, полная картина влияния эпидемии ожирения (начиная с детского возраста) на онкологическую заболеваемость и смертность пока до конца не ясна.

Факторы питания

Связь рациона питания с риском хронических заболеваний была предметом интереса не одну тысячу лет. Основные данные – это результаты обсервационных исследований, которые проводятся со второй половины XX в. Анализ рациона питания больших групп участников является трудной задачей, и в основном в исследованиях по оценке потребления продуктов, напитков и других важных факторов используются самозаполняемые анкеты.⁹³

Рацион человека сложен и включает множество составляющих, которые часто настолько тесно связаны между

собой, что их трудно разделить.⁷⁰ Кроме того, продукты питания все время меняются. И, наконец, необходимо принимать во внимание, что некоторые факторы, воздействию которых человек подвергался ранее, также могут сыграть роль в последующем развитии рака, хотя данные на этот счет ограничены. В результате действующие клинические рекомендации касаются только рациона взрослого человека. Несмотря на то что оценить связь питания и рака сложно, сходные результаты различных исследований послужили основой для создания ведущими онкологическими организациями, такими как ACS⁸¹ и WCRF/AICR,⁷⁰ рекомендаций по питанию с целью профилактики рака. В основном эти организации рекомендуют употреблять как минимум пять порций фруктов и овощей в день, отдавать предпочтение цельным злакам, ограничить потребление красного и переработанного мяса. Однако рацион обычного американца очень далек от этих рекомендаций. Например, в 2015 г. только 16% взрослых американцев ели фрукты и овощи три и более раз в день.⁹⁴ Хотя потребление цельных злаков взрослыми американцами увеличилось с 0,72 унции-эквивалента в сутки в 2001 и 2002 гг. до 0,99 унции-эквивалента в сутки в 2011 г., все же доля цельных злаков в зерновых продуктах, потребляемых американцами, составляет <10%.⁹⁵ Потребление мяса в США удвоилось с 1907 по 2007 г.⁹⁶ Несмотря на увеличение популярности птицы с 1950-х годов, доля красного мяса в 2003 и 2004 гг. составляла 58% всех мясных продуктов, потребляемых американцами, причем 28% приходилось на переработанное мясо.⁹⁶ По оценкам, потребление красного мяса (переработанного и непереработанного) не изменилось за период с 1999–2000 по 2011–2012 гг.⁹⁷

Данные о связи рациона питания и рака накапливаются по мере того, как публикуются результаты новых высококачественных исследований. Несмотря на то что первоначальные многообещающие данные, полученные в основном из исследований методом случай-контроль, проведенных в 1980–1990-х годах, связывали потребление большого количества фруктов и овощей с уменьшением риска рака, проспективные исследования обнаружили, что эта связь является довольно слабой.⁷⁰ В последнем обзоре WCRF/AICR CUP говорится, что увеличение потребления фруктов и овощей, не содержащих крахмал, вероятно, снижает риск некоторых видов рака верхней части дыхательного и пищеварительного тракта.⁷⁰ В том же обзоре отмечается, что продукты, богатые пищевыми волокнами и цельные злаки, вероятно, снижают риск развития КРР.⁷⁰

Фрукты и овощи содержат многочисленные вещества, влияющие на процессы канцерогенеза, в том числе витамины, фитохимические вещества, пищевые волокна.⁹⁸ Многочисленные РКИ, изучавшие связь отдельных нутриентов и фитохимикалий (например, витамина Е, селена, бета-каротина и витамина С) с онкологическими заболеваниями, показали, что высокие дозы этих веществ не только не снижают риск рака⁹⁹, но и могут нанести

вред.^{100–102} Возможно, высокие дозы изолированных растительных ингредиентов, использовавшиеся в РКИ, могли вызвать неожиданный физиологический эффект, который те же ингредиенты в составе обычных пищевых продуктов не вызывают. Аналогичным образом, пищевые добавки, содержащие растительные волокна, не привели к снижению риска рецидива колоректальных полипов.^{103,104} Возможно, исключением являются добавки, содержащие кальций. По данным WCRF/AICR, добавки с кальцием снижают риск КРР,⁷⁰ хотя результаты РКИ относительно влияния кальциевых добавок на снижение риска рецидива колоректальных полипов противоречивы.^{105,106}

В 2015 г. переработанное мясо (сосиски, бекон, колбаса, мясные деликатесы и т. д.) на основании убедительных данных было классифицировано IARC как канцероген, вызывающий у людей КРР. Непереработанное же красное мясо (говядина, свинина, баранина) на основании ограниченных данных о его связи с риском КРР у человека и сильных механических доказательств было отнесено к вероятным канцерогенам.¹⁰⁷ WCRF/AICR CUP также показывает, что связь между переработанным мясом и КРР является вполне убедительной, а между красным мясом и КРР — вероятной.⁷⁰ Каждые 100 г красного мяса или 50 г переработанного мяса в день повышают риск КРР на 17 и 18%, соответственно.¹⁰⁸ Потенциальный биологический механизм, лежащий в основе этой связи, включает оксидативное повреждение ДНК вследствие образования в кишечнике нитрозаминов (процесс, катализируемый гемовым железом)¹⁰⁹ и образования гетероциклических ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов во время приготовления мяса при высокой температуре.^{110,111}

Ввиду сложности рациона питания и возможного влияния и взаимодействия множества его составляющих сейчас приобрели большую популярность исследования различных моделей питания. Модель питания, основанная на растительных продуктах (овощи, фрукты, цельные злаки) и ограничении потребления переработанного и красного мяса, рекомендованная ACS⁸¹ и WCRF/AICR,⁷² а также другие аналогичные модели,^{112,113} согласно результатам исследований, снижают риск развития рака и смертность от него.^{114–120}

Недавно F. Islami и соавт.⁴ подсчитали, что для всех упоминавшихся видов рака ПАФ для низкого потребления кальция, пищевых волокон, фруктов и овощей в сочетании с высоким потреблением красного и переработанного мяса составляет 4,2% для мужчин и женщин в совокупности. Однако существуют значительные различия для отдельных компонентов питания и видов рака. Для КРР ПАФ составляла 5,4% для высокого потребления красного мяса, 8,2% — для переработанного мяса, 10,3 и 4,9% — для низкого потребления пищевых волокон и кальция соответственно. Низкое потребление фруктов и овощей было связано с 17,6 и 17,4% случаев рака ротовой полости/глотки и гортани соответственно. Поскольку неизвестна роль пищевых факторов в раннем

детстве и многие гипотезы из-за этого невозможно или трудно проверить, доля онкологических заболеваний, обусловленных неправильным питанием, может оказаться еще выше, если значение этих факторов будет установлено.¹²¹

Физическая активность

Физическая активность определяется как любое движение тела, производимое скелетными мышцами, при котором происходит расход энергии.¹²² Физическая активность может быть домашней, производственной и рекреационной. Она характеризуется интенсивностью, частотой и длительностью. Для ее оценки в клинических или небольших исследованиях используют калориметрию, измерение физиологических параметров, механическое и электронное мониторинговое. В крупных эпидемиологических исследованиях чаще используют классификацию профессий и опросы, достоверность которых варьирует в зависимости от интенсивности физической активности: более достоверными являются сообщения об интенсивных физических нагрузках.⁷ Хотя для количественного измерения физической активности в разных сферах используются различные методы, большая часть эпидемиологических данных базируется на результатах опросов об активности людей в свободное время (рекреационная активность).

В США клинические руководства по физической активности, включая те, которые разработаны специально для профилактики рака,^{81,123,124} рекомендуют взрослым людям посвящать как минимум 150 мин в неделю аэробным упражнениям умеренной интенсивности (например, быстрая ходьба), или 75 мин в неделю — упражнениям повышенной интенсивности (например, бег трусцой), или их равноценному сочетанию. В 2016 г. примерно 51,7% жителей США соответствовали этим рекомендациям, причем доля мужчин была выше (56,1%), чем доля женщин (49,1%); белые американцы были более активны (56,2%), по сравнению с афроамериканцами (44,4%) и латиноамериканцами (44,3%).¹²⁵

По заявлению IARC, на 2002 г. было собрано достаточно данных, подтверждающих, что физическая активность снижает риск развития КРР и РМЖ.⁸⁹ С тех пор WCRF/AICR CUP расширил и дополнил эти выводы, отметив, что существуют убедительные доказательства того, что все виды физической активности любой интенсивности снижают риск развития рака толстой кишки и, вероятно, снижают также риск рака эндометрия и РМЖ у женщин в постменопаузе.⁷⁰ Недавно, в 2018 г., к выводам WCRF/AICR CUP было добавлено положение о том, что, скорее всего, только интенсивная физическая нагрузка снижает риск РМЖ у женщин в пременопаузе.⁷⁰ В 2018 г. Консультативный комитет по разработке руководств по физической активности (US Physical Activity Guidelines Advisory Committee) опубликовал доклад, в котором были обобщены научные данные о связи между физической активностью и снижением риска рака толстой кишки и

РМЖ, однако доказательства того, что физическая активность снижает риск развития других видов рака (почки, эндометрия, мочевого пузыря, кардии желудка, а также аденокарциномы пищевода), были весьма ограниченными.¹²⁶ Физическая активность снижает риск развития рака, регулируя массу тела и таким образом модулируя процессы развития инсулинорезистентности, воспаления, иммунные функции и уровни половых стероидных гормонов в крови.⁷⁰

По данным F. Islami и соавт.,⁴ 2,9% случаев рака в США в 2014 г. были связаны с недостаточной физической активностью. ПАФ для низкой физической активности была больше среди женщин (4,4%), по сравнению с мужчинами (1,5%). Размер ПАФ также значительно варьировал в зависимости от вида рака: ПАФ была наивысшей для рака тела матки (26,7%), для КРП она составляла 6,35% (мужчины и женщины), самая низкая ПАФ была отмечена для РМЖ (3,9%). Вероятно, общее число онкологических диагнозов, обусловленных низким уровнем физической активности, по мере дальнейшего выявления связи этих двух факторов будет возрастать.

Профилактические мероприятия, направленные на улучшение качества питания и повышение физической активности населения

По оценкам, в 2014 г. в США 13,9% случаев рака среди мужчин и 22,4% среди женщин были обусловлены сочетанием таких факторов, как избыточная масса тела, неправильное питание, низкая физическая активность и потребление алкоголя.⁴ Борьба с эпидемией ожирения и распространение здорового образа жизни имеют огромный потенциал для снижения онкологической заболеваемости и смертности. Реализация этого потенциала потребует всестороннего подхода, включающего целевые профилактические мероприятия, охватывающие группы населения и отдельных лиц, с использованием стратегий, аналогичных тем, которые описаны в социально-экологической модели принятия решений о выборе типа питания и активности, проиллюстрированных в «Руководстве по питанию американцев 2015–2018» Министерства сельского хозяйства США (рис. 2),¹²⁷⁻¹³⁰ а также в новом разработанном плане действий, предложенном Всемирным фондом исследований рака (World Cancer Research Fund – WCRF International; рис. 3).⁷⁰ Оба руководства признают,



Рис. 2. Социально-экологическая модель принятия решений по выбору рациона питания и физической активности, Министерство сельского хозяйства США.¹²⁷ Модель дает представление о том, как различные структуры (правительство, образование и здравоохранение; организации, связанные со здравоохранением, и пациентские организации; пищевая промышленность и торговля), окружающая обстановка (в школе, на работе, дома), социальные и культурные нормы, а также индивидуальные факторы определяют выбор рациона питания и уровня физической активности, которые, в конечном итоге, влияют на здоровье. Данные адаптированы из источников¹²⁸⁻¹³⁰

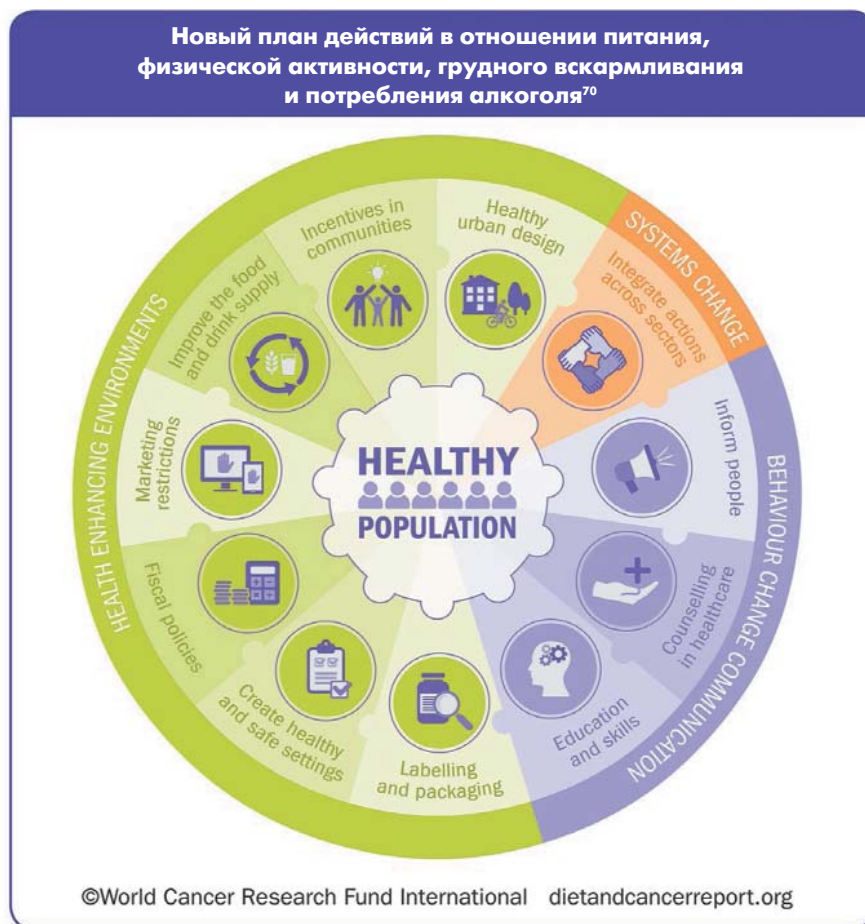


Рис. 3. Отмечаются три обширные сферы действия: 1) создание здоровой окружающей среды; 2) системные изменения; 3) возможности влияния на поведение людей, которое должно способствовать профилактике рака. Источник: The World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. London, UK: WCRF International; 2018. wcrf.org/dietandcancer/contents. Доступно с мая 2018 г.

что изменения должны произойти на всех уровнях (правительство, организации здравоохранения, клиническая медицина, промышленность) и во всех сферах (дом, школа, работа).

Многочисленными организациями разрабатывались и дополнялись рекомендации для населения, работников здравоохранения и чиновников по поводу здорового питания и активного образа жизни с целью профилактики рака. Например, на протяжении двух десятилетий ACS публикует руководства по профилактике рака (с периодическим обновлением), касающиеся питания, физической активности и контроля массы тела. Последнее из таких руководств, опубликованное в 2012 г., включает рекомендации как для отдельных лиц, так и для различных групп населения/сообществ.⁸¹ Рекомендации для отдельных лиц включают: 1) поддержание оптимальной массы тела на протяжении жизни; 2) физическую активность; 3) употребление здоровой пищи, в основном растительной; 4) ограничение употребления алкоголя. Потенциальная польза такого поведения была продемонстрирована в нескольких крупных проспективных эпидемиологических

исследованиях, результаты которых были опубликованы в последнее десятилетие.^{115–118,128} Соблюдение всех четырех рекомендаций было связано с пониженным риском заболеваемости раком^{115–117} и смертности от него^{115,116,118} и, по недавним оценкам, улучшением показателей выживаемости при КРР.¹³¹ Одно из исследований продемонстрировало, что соблюдение всех этих рекомендаций приводит к статистически значимому снижению риска таких видов рака, как рак ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой, толстой и прямой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки и легкого, а также лейкозов и лимфомы Ходжкина, а для женщин, кроме того, значительно снижает риск РМЖ и эндометрия.¹¹⁶ Аналогичные результаты были получены в исследованиях разных расовых/этнических групп^{115,117} и групп населения с низкими доходами.¹¹⁷

В «Руководстве ACS по питанию и физической активности с целью профилактики рака» от 2012 г. признается, что индивидуальный выбор всегда осуществляется в контексте определенного окружения и что для принятия и поддержания здорового образа жизни необходимы усилия

со стороны местных органов. Общественные и частные организации и местные органы власти должны работать сообща на всех уровнях для воплощения в жизнь следующих необходимых изменений: 1) обеспечение доступа к здоровому питанию по месту жительства, на работе, в школах; ограничение доступа к продуктам и напиткам с низкой пищевой ценностью, особенно для молодежи; 2) создание условий для безопасной и привлекательной физической активности в школах, на рабочих местах; обеспечение удобного транспорта к местам активного отдыха для жителей микрорайона или населенного пункта.⁸¹

Стратегии по пропаганде и внедрению здорового образа жизни описаны в документе ВОЗ об «оптимальных решениях» для снижения НИЗ⁶ и в рекомендациях CDC от 2009 г. «Стратегии и меры на местном уровне для борьбы с ожирением в США».¹³² Недавно в новом плане WCRF были описаны меры по улучшению рациона питания, увеличению физической активности, поощрению грудного вскармливания (которое влияет на массу тела человека в дальнейшем) и сокращению потребления алкоголя, важные для соблюдения рекомендаций по профилактике рака.⁷⁰ В целом, стратегии, описанные всеми этими организациями, фокусируют внимание на следующих моментах: увеличение доступности здоровой пищи и напитков (в том числе за счет приемлемых цен), особенно в общественных местах и местностях с неразвитой инфраструктурой; поощрение перехода к здоровому питанию; поощрение физической активности и увеличение подвижности детей и подростков; создание в микрорайонах и населенных пунктах безопасных условий для занятий спортом; поощрение создания обществ для борьбы с ожирением. Кроме того, частью первичной медицинской помощи должно стать информирование и консультирование населения (в том числе в школах и на рабочих местах) по вопросам здорового питания и активного образа жизни.

Употребление популярных сладких напитков способствует увеличению массы тела и ожирению. Учитывая масштаб эпидемии ожирения среди взрослых и подростков в США, а также тот факт, что рост акцизов на табачные изделия способствовал снижению курения, было бы важно принять аналогичные меры (повышение акцизов) в отношении этих напитков. Хотя убедительных данных пока нет, но опыт введения подобных налогов в Мексике и в Беркли, штат Калифорния, продемонстрировал, что увеличение цен на сладкие газированные напитки привело к сокращению их продаж и потребления.^{133,134} Предварительные результаты обнадеживают и оправдывают такую политику, хотя необходима тщательная оценка ее влияния на здоровье населения.

Инфекционные агенты

Международным агентством по изучению рака (IARC) к списку доказанных канцерогенов, способствующих развитию рака у человека, были отнесены одиннадцать патогенных организмов,¹³⁵ в том числе одна бактерия (*Helicobacter pylori*), 7 вирусов (вирусы гепатита В и С, ви-

рус папилломы человека [ВПЧ], вирус Эпштейна–Барр [ВЭБ], вирус иммунодефицита человека-1 [ВИЧ-1], герпес-вирус саркомы Капоши [KSHV], вирус Т-клеточной лейкемии человека типа 1 [HTLV-1]) и три паразита (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma haematobium*). Еще два микроорганизма были классифицированы как вероятные канцерогены: полиомавирус клеток Меркеля и *Plasmodium falciparum*.¹³⁵ Биологические механизмы, с помощью которых эти инфекционные агенты могут вызывать рак, включают как прямые (трансформация человеческих лимфоцитов ВЭБ), так и/или косвенные: ослабление иммунной системы (ВИЧ) или же хроническая иммунная стимуляция (вирус гепатита С).¹³⁶ Каждый из вышеперечисленных агентов вызывает по крайней мере один вид рака, а во многих случаях и несколько видов.¹³⁵ В США примерно 4% всех ежегодно диагностируемых случаев рака обусловлены именно инфицированием этими патогенными организмами и агентами, а для некоторых видов рака они являются основными ФР.⁴

Helicobacter pylori

В прошлом веке улучшение санитарных и жилищных условий, а также применение антибиотиков способствовали значительному снижению распространенности *Helicobacter pylori*, единственной известной бактерии, вызывающей рак, и следовательно, снижению заболеваемости раком желудка и смертности от него.^{137,138} Несмотря на достигнутый прогресс, распространенность инфекции *H. pylori* в США все еще составляет более 30%,¹³⁵ и в 2014 г. примерно треть (31,2%) случаев рака желудка были причинно связаны с этой инфекцией.⁴ Важно отметить, что *H. pylori* преобладает у афроамериканцев, латиноамериканцев и лиц азиатского происхождения.^{1,137} Причины такого «неравенства» пока неясны.

Вирус папилломы человека

В США самой распространенной инфекционной причиной рака является вирус папилломы человека (ВПЧ).⁴ По данным CDC, более 79 млн американцев инфицированы генитальным типом ВПЧ и примерно 14 млн, в основном подростки и молодые люди, заражаются им ежегодно. Почти у каждого есть вероятность заразиться ВПЧ в течение жизни. По оценкам, в США рак, вызванный ВПЧ, каждый год диагностируется у 19 470 женщин и 9520 мужчин. Все случаи цервикального рака и большинство случаев рака анального отверстия (88,2%), влагалища (64,6%) и пениса (56,9%) обусловлены ВПЧ. Кроме того, этот вирус также является одним из основных ФР рака ротовой полости и глотки.⁴

Две первые вакцины против ВПЧ были лицензированы и представлены в 2006 г.; обе защищали от двух типов ВПЧ, которые считались «ответственными» за 70% случаев цервикального рака — ВПЧ16 и ВПЧ18.¹³⁹ В 2014 г. FDA была одобрена новая вакцина, защищающая от 9 типов ВПЧ (типы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58), которая сейчас считается «золотым стандартом» в США.¹⁴⁰ Эта 9-ва-

лентная вакцина вводится двумя или тремя дозами, в зависимости от возраста начала вакцинации. Действующие рекомендации советуют начинать вакцинацию мальчиков и девочек в возрасте 11–12 лет, однако возрастной диапазон для начала вакцинации достаточно широк — от 9 до 26 лет (для женщин) и до 21 года для мужчин.¹⁴⁰ Результаты недавнего исследования, опубликованные в журнале *The Lancet*, говорят о том, что эффективность 9-валентной вакцины составляет 97,4%; это означает, что около 90% случаев ВПЧ-ассоциированных видов рака можно было бы предотвратить, если бы пациенты были привиты в подростковом возрасте.¹⁴¹

Вакцинация против ВПЧ в сочетании с активными скрининговыми программами может помочь полностью победить рак шейки матки. Однако для достижения этой цели необходимо увеличить охват населения вакцинацией. По последним данным CDC, в 2016 г. только 60% подростков в возрасте от 13 до 17 лет (65% девочек и 56% мальчиков) получили по крайней мере одну дозу вакцины и только 43% получили все рекомендованные дозы в соответствии с графиком прививок.¹⁴² Педиатры и другие врачи должны изыскивать возможности для улучшения показателей вакцинации, используя следующие хорошо зарекомендовавшие себя стратегии: сочетание вакцинации против ВПЧ с другой плановой прививкой; «быстрый визит» для получения второй и третьей дозы вакцины (визит только к медсестре без приема у врача); рассылка напоминаний пациентам, не прошедшим вакцинацию; подготовка кратких, четких и убедительных ответов на вопросы, часто задаваемые родителями.¹⁴³ В отличие от США, Австралия и Великобритания добились лучших показателей вакцинации против ВПЧ, в основном используя школьные программы.^{144,145} Австралия является лидером в этом отношении: это первая страна, которая ввела государственную программу бесплатной вакцинации против ВПЧ,¹⁴⁶ и охват населения там продолжает увеличиваться: в 2015 и 2016 гг. 80,1% девочек и 74,1% мальчиков в возрасте 15 лет полностью прошли вакцинацию.¹⁴⁷ Вакцинация привела к снижению числа случаев ВПЧ-инфекции и резкому уменьшению их неблагоприятных последствий в тех странах, где она осуществляется на базе школ.¹⁴⁴ Хотя сейчас в США вакцинация доступна почти исключительно в медицинских учреждениях, проведение процедуры местными фармацевтическими представителями,¹⁴⁸ а также в школах¹⁴⁹ уже принесло свои плоды и может способствовать увеличению охвата населения.

Вакцинация против ВПЧ независимо от пола, скрининг с доказанной эффективностью и лечение предраковых новообразований могут и должны привести к тому, что цервикальный рак полностью уйдет в прошлое. В мае 2018 г. генеральный директор ВОЗ призвал к глобальным координированным действиям по искоренению этого вида рака, в том числе с участием частного сектора и негосударственных организаций.¹⁵⁰ ACS предлагает расширить этот призыв к действию и включить в него все виды рака, ассоциированные с ВПЧ, начиная с рака шейки матки.¹⁵¹

Все 70 директоров онкологических центров, входящих в структуру Национального института рака, а также руководители других онкологических организаций поддержали этот призыв.¹⁵²

Вирус гепатита В

До 1982 г. от 200 тыс. до 300 тыс. человек в США, в том числе около 20 тыс. детей, ежегодно заражались вирусом гепатита В (ВГВ), который является установленной причиной рака печени. Никаких методов профилактики против заражения вирусом не существовало, была только возможность предотвратить заболевание с помощью инъекции иммуноглобулина уже после попадания вируса в организм.¹⁵³ В 1982 г. вакцина против ВГВ стала первой вакциной, способной предотвратить рак (а именно — рак печени), а с 1992 г. ВОЗ включила в свои рекомендации вакцинацию против ВГВ.¹⁵⁴ Эта вакцина с 95% эффективностью предотвращает инфицирование ВГВ¹⁵⁵ и дается в трех дозах в течение первых 18 мес жизни, в идеале сразу же после рождения.¹⁵⁶ Благодаря вакцинации (в сочетании с изменением поведения в популяционных группах высокого риска в связи с эпидемией СПИДа) с 1990-х годов заражение ВГВ в США резко пошло на спад. Этот спад был наиболее ярко выражен среди детей, родившихся после 1991 г., когда была введена плановая вакцинация. Число зарегистрированных случаев заражения ВГВ снизилось до 3216 в 2016 г. По оценкам CDC, после корректировки с учетом погрешностей, связанных с недооценкой данных, истинное число инфицированных ВГВ приближается к 20 900. Аналогичным образом, по официальным данным, в 2011 и 2012 гг. число людей с хронической инфекцией ВГВ составляло около 850 тыс., однако, по оценкам CDC, истинное число инфицированных мужчин и женщин могло превышать 2 млн.¹⁵⁷ С 2014 г. число новых случаев слегка возросло, что, вероятно, связано с использованием внутривенных наркотиков.

Исторически, наивысшие показатели инфицированности ВГВ и рака печени отмечались среди коренных жителей Аляски.¹⁵⁸ В 1984 г. успешная кампания по вакцинации детей в сочетании с программой популяционного скрининга снизили заболеваемость гепатитом В и раком печени среди жителей Аляски моложе 20 лет практически до нуля.¹⁵⁹ С 1999 г. среди жителей Аляски этой возрастной группы не было отмечено ни одного случая рака печени. Искоренение гепатита В сейчас является достижимой целью: на 2016 г. полную вакцинацию (три дозы вакцины) против ВГВ прошли 84% детей во всем мире.¹⁵³ Чтобы устранить возможность передачи ВГВ, необходимо поддерживать высокий уровень охвата иммунизацией младенцев, детей и подростков, а также расширять программы вакцинации взрослых, находящихся в группе высокого риска.

Вирус гепатита С

В США 3,5 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС),¹⁵⁷ среди них 80% составляют дети «бэби-бу-

ма» – те, кто родился между 1945 и 1965 г. В отличие от ВГВ, вакцины против ВГС не существует. Поэтому CDC рекомендуют всем родившимся в период «бэби-бума» проходить скрининг на ВГС, хотя сейчас только 12,8% из этой популяции регулярно проходят эту процедуру.¹⁶⁰ Большинство новых случаев ВГС регистрируется среди молодых белых людей с наркозависимостью, живущих в небольших населенных пунктах. ВГС является причиной примерно 24,2% случаев рака печени в США, и за последнее десятилетие показатели заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой утроились,¹⁵⁷ отчасти из-за высокой распространенности хронической инфекции ВГС.

В 2014 г. FDA одобрило новый метод лечения ВГС. Лекарственные препараты, так называемые противовирусные препараты прямого действия (ПППД), полностью изменили перспективы для пациентов, инфицированных ВГС. С помощью ПППД гепатит С можно излечить, предотвратив таким образом развитие рака и, соответственно, снизив затраты на его лечение. Эти препараты дают возможность существенно сократить размах эпидемии гепатита С. Как и в случае с другими новыми лекарственными средствами, высокая стоимость⁷ и ограниченный доступ к ним в отдельных популяционных группах (пациенты с минимальными фиброзными изменениями и активные наркоманы) являются барьерами на пути к более широкому применению ПППД.¹⁶¹ Увеличение охвата скринингом популяционных групп высокого риска и обеспечение большей доступности лечения создают возможности для профилактики одной из важнейших причин рака печени в США.^{162,163}

Вирус Эпштейна–Барр

ВЭБ является самым распространенным онкогенным вирусом: считается, что свыше 90% взрослых людей во всем мире инфицировано этим вирусом; он обычно передается со слюной и более известен как основная причина инфекционного мононуклеоза; очень часто инфекция ВЭБ протекает легко или вовсе бессимптомно.¹⁶⁴ ВЭБ является установленной причиной нескольких видов рака, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина и рак носоглотки.⁷ Решающим фактором в развитии рака является скорее не первоначальная инфекция, а последующая реактивация вируса.¹³⁵ Хотя сейчас нет лицензированной вакцины против ВЭБ, исследования по ее разработке продолжаются.¹⁶⁵

Вирус иммунодефицита человека

Хотя распространенность ВИЧ в США снижается (на 5% в период с 2011 по 2015 г.), в 2016 г. эта инфекция была диагностирована примерно у 40 тыс. человек,¹⁶⁶ преимущественно у гомосексуальных и бисексуальных мужчин, чаще у афроамериканцев.¹⁶⁷ Несмотря на то что пока не существует вакцины или способов излечения от ВИЧ-инфекции, современные противовирусные препараты успешно продлевают жизнь больных. Влияние ВИЧ на канцерогенез связано с его выраженным иммуносупрессив-

ным действием; он служит кофактором для других онкогенных вирусов.¹³⁶ Одним из таких онкогенных вирусов является герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV). В США этим вирусом инфицировано около 7% населения и, как и ВИЧ, он гораздо чаще встречается у гомосексуалистов.¹³⁵ KSHV является необходимым фактором развития саркомы Капоши.⁴ Другой инфекцией, сопутствующей ВИЧ, является вирус Т-клеточного лейкоза человека типа 1 (HTLV-1), вызывающий у взрослых Т-клеточную лимфому. Хотя распространенность HTLV-1 в США невысока,¹⁶⁸ его влияние не должно недооцениваться, поскольку сейчас нет доступных методов лечения острой или хронической HTLV-1-инфекции.

В целом, хотя вакцинация против онкогенных вирусов является самым доступным и эффективным средством профилактики рака, также существуют и другие возможности предупреждения передачи онкогенных инфекций, которые, возможно, позволят устранить существующее неравномерное их распространение. Эти возможности включают (но не ограничиваются приведенным перечнем!) лечение инфекций, соблюдение санитарных мер, использование одноразовых игл для инъекций, тщательный скрининг донорской крови и органов, пропаганду безопасного секса и инструктаж работников здравоохранения о правильном обращении с жидкими средами организма, сданными для анализа.

Естественное и искусственное ультрафиолетовое излучение

УФ – это излучение, длины волн которого лежат в диапазоне от 10 до 400 нм, но только УФ-А (320–400 нм) и УФ-В (280–320 нм) являются признанной причиной рака.⁷ Естественное УФ-излучение, идущее от солнца, присутствует повсеместно, однако есть и другие источники УФ, наиболее распространенными из которых являются устройства для искусственного загара, вертикальные и горизонтальные солярии и УФ-лампы. В крупных эпидемиологических исследованиях оценка воздействия УФ производилась по результатам опросов, в которых участников просили вспомнить регионы проживания и время, проводимое на солнце в разные периоды жизни, частоту и способы получения загара, солнечных ожогов, использование соляриев.⁷

Хотя популярность соляриев в США в последние годы снизилась, они остаются важными источниками УФ-облучения. В 2015 г. 4% взрослых американцев сообщили, что пользовались соляриями по крайней мере один раз за прошедший год; чаще всего солярии посещали белые женщины нелатиноамериканского происхождения в возрасте от 18 лет до 21 года (20%).¹⁶⁹ По данным медико-социологического исследования рискованного поведения молодежи (Youth Risk Behavior Survey), в 2014 г. 7% учащихся старших классов посещали солярии, самый высокий процент (15%) был отмечен среди белых девушек нелатиноамериканского происхождения.¹⁷⁰

Солнечное УФ-излучение является установленной причиной меланомы кожи, а также плоскоклеточной (ПКК) и базальноклеточной карциномы (БКК).¹⁷¹ Результаты мета-анализов эпидемиологических исследований свидетельствуют, что как временное пребывание на солнце (загар, отпуск в регионах с повышенной инсоляцией), так и солнечные ожоги, полученные в течение жизни, были связаны с повышенным риском развития меланомы.¹⁷¹⁻¹⁷³ Метаанализ 16 исследований, включавших данные о количестве солнечных ожогов,¹⁷³ показал, что пять и более солнечных ожогов в течение 10 лет в три раза повышали риск развития меланомы кожи. Кроме того, солнечные ожоги были связаны с повышенным риском БКК; для ПКК эта связь была менее выражена.¹⁷¹ Доказанной причиной меланомы также является искусственный загар.¹⁷¹ В метаанализе исследований, включавших информацию о количестве сеансов загара в солярии, 10 и более сеансов были связаны с повышением риска развития меланомы на 34%.¹⁷⁴ Естественное и искусственное УФ-излучение вызывает рак кожи, повреждая ДНК и вызывая появление специфических генных мутаций, а также, возможно, включает другие механизмы, в том числе иммуносупрессию.^{171,175}

Предотвращение чрезмерного воздействия УФ-излучения является важной задачей, так как только в США меланома ежегодно уносит жизни более 9 тыс. мужчин и женщин.¹ Согласно недавним оценкам, около 95% всех случаев меланомы кожи можно отнести на счет воздействия искусственного и естественного УФ-излучения.⁴ Эта оценка ПАФ допускает, что заболеваемость меланомой кожи в популяции с минимальной экспозицией к УФ приближается к заболеваемости среди темнокожих американцев, для которых УФ не является значимым ФР. И хотя точная величина ПАФ неизвестна, очевидно, что причиной большинства случаев меланомы в США является воздействие УФ-излучения. Кроме того, хотя ПКК и БКК обычно не являются смертельными, лечение от этих видов рака ежегодно проходят около 4 млн американцев.¹⁷⁶

Рекомендации различных организаций, в том числе ACS и CDC, суммированы и отражены в «Призыве главного санитарного врача США к действиям по профилактике рака кожи».¹⁷⁶ Людям рекомендуется избегать длительного пребывания на солнце, правильно пользоваться солнцезащитным кремом, носить головной убор с широкими полями и солнцезащитные очки, а также одежду, закрывающую открытые части тела.¹⁷⁶ Кроме того, следует избегать посещения соляриев.¹⁷⁶ Рабочая группа по целевой программе профилактики (Community Preventive Services Task Force — CPSTF) также дает некоторые рекомендации на местном уровне в своем руководстве.⁷⁶ Эти меры включают разъяснительные беседы среди школьников, создание затененных площадок вокруг школ, в местах отдыха и работ на открытом воздухе, установку тентов и другие мероприятия в микрорайонах и населенных пунктах.⁷⁶ Принимаются также меры, в том числе регулирующего характера, для ограничения посещения соляриев, особенно молодыми людьми. Солярии запрещены в Бра-

зилии и во всех штатах Австралии.¹⁷⁷ Хотя в США нет ограничений на посещение соляриев взрослыми людьми, в некоторых штатах действует запрет на посещение соляриев лицами моложе 18 лет, в других — младше 15, 16 или 17 лет, в некоторых штатах требуется согласие родителей; однако несколько штатов все еще не ограничивают использование соляриев молодежью.¹⁷⁸ Хотя эти возрастные ограничения внесли свой вклад в снижение популярности искусственного загара среди молодежи,¹⁷⁹ на федеральном уровне никакие ограничительные меры пока не приняты. В 2015 г. FDA предложило ввести официальный запрет на посещение соляриев подростками, а от взрослых перед посещением требовать подписи под документом о том, что они осведомлены о существующих рисках;¹⁸⁰ кроме того, рекомендовалось пересмотреть стандарты на оборудование для соляриев с целью увеличения их безопасности.¹⁸¹ Однако на конец 2018 г. ни одно из этих правил не было окончательно одобрено.

Использование ионизирующей радиации в медицинских целях

Ионизирующая радиация — это любые частицы (α , β или нейтроны) или электромагнитные волны (γ -лучи, или рентгеновские лучи), которые проникают в ткани организма и обладают достаточной энергией, чтобы удалить электроны с атомных орбит (ионизировать атомы).¹⁸² Все виды ионизирующей радиации классифицируются IARC как канцерогенные.¹⁷¹ Естественные источники ионизирующей радиации включают радон, космическую радиацию и некоторые другие.⁷ Открытие рентгеновских лучей и радиоактивности в конце XIX в. привело к созданию искусственной радиации. По оценкам, в 2006 г. 48% случаев экспозиции населения к ионизирующей радиации приходилось на медицинские источники, включая диагностические и лечебные процедуры, в то время как в 1980-е годы этот показатель составлял только 15%.¹⁸³ Такое резкое увеличение уровня экспозиции к ионизирующей радиации связано с ростом числа КТ-процедур (с 18,3 млн в 1993 г. до 68,7 млн в 2007 г.).

Эффективная доза ионизирующей радиации — это оцениваемая мера ее биологического воздействия (например, способность вызывать рак или генетические изменения), которая учитывает тип радиации и строение облучаемых органов или тканей и измеряется в зивертах (Зв). Среднегодовая эффективная доза ионизирующей радиации, получаемая от естественных источников, составляет примерно 2,4 мЗв (диапазон от 1 до 10 мЗв).¹⁸⁴ Доза, получаемая в результате медицинских манипуляций, значительно варьирует в зависимости от характера процедуры и облучаемой ткани. Например, средняя доза (указанная в публикациях) составляет 0,01 мЗв (от 0,007 до 0,9 мЗв) при панорамной рентгенографии зубов; 0,02 (от 0,05 до 0,24 мЗв) при рентгенографии грудной клетки; 0,4 мЗв (от 0,1 до 0,6 мЗв) при маммографии; 8 мЗв (от 2,0 до 18,0 мЗв) при бариевой клизме; 2,0 мЗв (от 0,9 до 4,0 мЗв) при КТ головы; 7 мЗв (от 4,0 до 18,0 мЗв) при КТ грудной

клетки; 16 мЗв (от 5,0 до 32,0 мЗв) при КТ-ангиографии коронарных сосудов и 45,0 мЗв (диапазон неизвестен) при ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) – КТ.¹⁸³ Повреждение клеток низкими дозами ионизирующей радиации либо впоследствии устраняется в процессе клеточной репарации, либо ведет к смерти клеток. Кроме того, воздействие ионизирующей радиации может привести к необратимому повреждению ДНК и, таким образом, к развитию некоторых видов рака.¹⁸⁴

Большинство данных об ионизирующей радиации как причине рака было получено в результате изучения жертв атомной бомбардировки в Хиросиме и лиц, профессионально связанных с радиацией.⁷ Несмотря на огромную пользу ионизирующей радиации в диагностике и лечении рака и других заболеваний, риск, связанный с ее использованием в медицинских целях, вызывает беспокойство, поскольку ее применение становится все более распространенным. Облучение во время медицинских процедур является установленной причиной многих видов рака,⁷ и КТ, по-видимому, несет наибольший риск. Риск развития рака в течение жизни при однократной КТ-ангиографии коронарных сосудов в возрасте 40 лет составляет 1:270 для женщин и 1:600 для мужчин; риск при КТ головы ниже (1:8100 для женщин и 1:11 080 для мужчин того же возраста); для обеих процедур риск снижается с возрастом.¹⁸⁵

Помимо КТ, озабоченность вызывают возможные последствия скрининговой маммографии. Дополнительный риск развития РМЖ и смерти в результате скрининговой маммографии, проведенной в разных условиях, оценивался в имитационной модели, анализ которой был выполнен Агентством по изучению качества услуг здравоохранения (Agency for Health Care Research and Quality) по заданию Американской рабочей группы по профилактическим услугам (US Preventive Services Task Force – USPSTF) и Национального института рака.¹⁸⁶ Этот анализ установил, что ежегодный скрининг женщин в возрасте от 40 до 74 лет с использованием современного низкодозового оборудования способен вызвать 125 случаев РМЖ на 100 тыс. женщин (95% доверительный интервал 88–178 случаев на 100 тыс.) и 16 смертей на 100 тыс. (95% доверительный интервал 11–23 смерти на 100 тыс.). Однако этот риск был в 2,3 раза выше для женщин с большим размером груди, по сравнению с женщинами, имеющими небольшой или средний размер (266 vs 113 случаев на 100 тыс. женщин). Кроме того, было установлено, что скрининг раз в год или раз в два года, начатый после 50 лет, был связан с меньшим риском, чем скрининг, начатый в возрасте 40 лет. Важно также отметить соотношение вреда, наносимого маммографией, с количеством смертей, которые можно предотвратить с ее помощью: в этом исследовании число предотвращенных смертей составило от 678 на 100 тыс. женщин при скрининге раз в два года в возрасте от 50 до 74 лет до 968 на 100 тыс. женщин при ежегодном скрининге в возрасте от 40 до 74 лет.¹⁸⁶

Доза радиации, получаемая пациентом, значительно варьирует в зависимости от типа оборудования, квали-

фикации рентгенолога, использования стратегий уменьшения дозы, а также габаритов пациента, его возраста и пола. Новейшее оборудование автоматически минимизирует доставляемую дозу радиации в зависимости от характеристик пациента. В последнее десятилетие различные инициативные группы предпринимают попытки усовершенствовать меры по снижению дозы радиации, предоставляя необходимую информацию производителям оборудования, врачам и т. д. о дозах, получаемых при использовании различных методов. В 2010 г. такая инициатива («Image Wisely») была предпринята совместно Американской коллегией радиологов, Радиологическим обществом Северной Америки, Американской ассоциацией медицинских физиков и Американским обществом радиологических технологий.¹⁸⁷ Эта инициатива предлагает радиологам руководствоваться следующими принципами: 1) оптимизировать визуализационные исследования, используя дозу радиации, минимально необходимую для получения качественного изображения; 2) подготовку персонала в соответствии с этим принципом; 3) информировать врачей, направляющих пациентов на исследования, об оптимальных способах визуализации, всегда предоставлять врачам необходимые сведения; 4) вести контроль протоколов визуализационных исследований, чтобы убедиться, что использованная доза радиации была минимально необходимой для получения качественного изображения. Признание того факта, что дети подвергаются большему риску при облучении, еще раньше привело к созданию «Image Gently» (2008) – организации, деятельность которой направлена на изменение подхода к применению визуализационных методов для обследования детей и использование любых возможностей для снижения дозы радиации, включая использование этих методов только по важным показаниям, облучение только указанного участка и только однократно (многократное сканирование часто не требуется).¹⁸⁸

В 2010 г. Экспертная онкологическая группа при президенте США призвала к усовершенствованию оборудования и повышению квалификации радиологов, устранению неоправданных обследований с целью минимизации радиационного воздействия на пациентов без улучшения качества диагностики.¹⁸³ Примечательно, что лицензирование радиологов и лучевых терапевтов регулируется на уровне штатов, большинство из которых (но не все) предъявляют определенные требования.¹⁸⁹ Необходимы дальнейшие усилия для того, чтобы эти требования были введены на всей территории США.

Радон

Радон – это радиоактивный газ, который образуется при естественном разложении урана в горных породах и почве.¹⁹⁰ Радон в небольших концентрациях присутствует в окружающем воздухе, но может проникать из почвы в фундамент зданий и накапливаться в помещениях в более высоких концентрациях.¹⁹⁰ В среднем в США концен-

трация радона в воздухе внутри помещений составляет около 1,3 пикокюри на один литр (пКи/л), однако она значительно варьирует в зависимости от многих факторов, включая географию почв и характеристики зданий.¹⁹¹ Агентство по защите окружающей среды (US Environment Protection Agency – EPA) рекомендует меры по снижению концентрации радона в воздухе жилых помещений, если она превышает 4,0 пКи/л.¹⁹² По оценкам EPA, около 6% жилых зданий в США имеют концентрацию радона $\geq 4,0$ пКи/л.¹⁹¹

Эпидемиологические исследования экспозиции к радону методом случай-контроль, в которых уровень радона измерялся с помощью детектора α -частиц в домах на протяжении 2–12 мес, показали, что повышенная концентрация радона увеличивает риск рака легкого,^{171,193} причем показатели риска соответствуют показателям, характерным для шахтеров на урановых рудниках в зависимости от концентрации радона.^{171,193} Анализ 7 североамериканских исследований методом случай-контроль,¹⁹⁴ включавших 7148 пациентов с диагнозом «рак легкого», 13 аналогичных европейских исследований с участием 3662 пациентов с таким же диагнозом¹⁹⁵ и двух китайских исследований, включавших 1050 пациентов,¹⁹⁶ продемонстрировал относительно сходные результаты, в которых риск рака легкого увеличивался на 10% при повышении уровня радиации в воздухе помещений на 100 беккерелей на 1 м³ (2,7 пКи/л).¹⁹³ Следует отметить, что истинный риск рака в этих исследованиях, вероятно, занижен из-за возможных неточностей измерения уровней при длительной экспозиции к радону.¹⁹³ Альфа-частицы, испускаемые радоном, и продукты его радиационного распада, как полагают, вызывают рак легкого, повреждая ДНК в клетках эпителия дыхательных путей.¹⁹⁰ Связь между экспозицией к радону и другими видами рака, например лейкемией, была отмечена в некоторых эпидемиологических исследованиях, однако эта связь была не такой выраженной, как для рака легкого.¹⁷¹

В соответствии с оценками риска EPA, воздействие радона явилось причиной 13% (21 тыс.) всех смертей от рака легкого в США в 1995 г.,¹⁹⁷ что делает радон второй ведущей причиной этого вида рака после курения. Хотя эти оценки относятся к 1995 г., они остаются актуальными, поскольку, несмотря на снижение смертности от рака легкого, абсолютное число ежегодных смертей в США остается примерно на том же уровне, что и в 1995 г.^{1,197} Согласно оценкам риска Национального научно-исследовательского совета США (National Research Council),¹⁹⁰ от 3 до 4% всех смертей от рака легкого можно было бы предотвратить, если принять меры по снижению концентрации радона в воздухе жилых помещений там, где она превышает установленный EPA уровень в 4,0 пКи/л.

Следует отметить, что ВОЗ рекомендует даже более низкий порог (2,7 пКи/л).¹⁹³

В общей популяции экспозиция к радону может быть существенно уменьшена путем проведения проверок жилых зданий и принятия мер по снижению концентрации радона там, где она выше допустимой. Проверка осуществляется довольно быстро при помощи недорогого набора для определения концентрации радона и рекомендована EPA для всех жилых помещений, расположенных ниже третьего этажа.¹⁹² Методы по снижению концентрации радона включают установку вентиляционных систем, позволяющих выводить газ наружу, а также строительство с применением технологий, не позволяющих радону проникать в жилые помещения.¹⁹⁸ В 2014 г. Американская пульмонологическая ассоциация совместно с 11 другими некоммерческими, правительственными и промышленными организациями разработала «Национальный план действий против радона»¹⁹⁹. Этот план включает ряд мер по профилактике радон-ассоциированного рака легкого, в том числе изменения строительных норм с учетом влияния радона, финансовое стимулирование тестирования на уровень содержания радона и мер по его снижению, а также информирование широкой общественности о влиянии радона на здоровье.

Выводы

Всесторонний план борьбы со злокачественными опухолями в США, разработанный для поддержки и внедрения профилактических мер с доказанной эффективностью, в том числе мер, описанных в этой статье, имеет огромный потенциал для значительного снижения онкологической заболеваемости и смертности, а также уменьшения ежегодных затрат, связанных с лечением рака. Национальный план будет поддерживать все полезные инициативы на уровне штатов и на местном уровне. Многочисленные стратегии, применяемые на популяционном и индивидуальном уровне, уже доказали свою эффективность в снижении экспозиции населения к ФР (например, борьба с курением и расширение программы вакцинации против гепатита В). Одним из приоритетов в этом плане должен стать контроль табакокурения – мера с наибольшим профилактическим потенциалом. Хотя некоторые профилактические меры могут быть внедрены довольно быстро (например, расширение охвата вакцинацией против ВПЧ), другие, такие как повышение безопасности жилищ и изменение образа жизни, потребуют длительных общих усилий. И, наконец, необходима ответственность правительства, промышленности, органов здравоохранения, медицинского и научного сообщества за воплощение в жизнь этого плана. Если мы не сможем этого добиться, прогресс в борьбе с раком существенно замедлится.

Литература

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
- 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.
- Shield KD, Parkin DM, Whitman DC, et al. Population attributable and preventable fractions: cancer risk factor surveillance, and cancer policy projection. *Curr Epidemiol Rep.* 2016;3:201-211.
- Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:31-54.
- World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/. Accessed May 9, 2018.
- World Health Organization. Updated Appendix 3 of the WHO Global NCD Action Plan 2013–2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R11-en.pdf. Accessed May 9, 2018.
- Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th edn. New York: Oxford University Press; 2017.
- 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.
- Xu X, Bishop EE, Kennedy SM, Simpson SA, Pechacek TF. Annual healthcare spending attributable to cigarette smoking: an update. *Am J Prev Med.* 2015;48:326-233.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-Term Trends in Health. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
- Drope JM, Liber AC, Cahn Z, et al. Who's still smoking? Disparities in adult cigarette smoking prevalence in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:106-115.
- Phillips E, Wang TW, Husten CG, et al. Tobacco product use among adults – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:1209-1215.
- Rodgman A, Perfetti T. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(pt E):1-538.
- Jamal A, Phillips E, Gentzke AS, et al. Current cigarette smoking among adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:53-59.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention: Effectiveness of Tax and Price Policies for Tobacco Control. Vol 14. Lyon, France: IARC Press; 2011.
- Carpenter C, Cook PJ. Cigarette taxes and youth smoking: new evidence from national, state, and local Youth Risk Behavior Surveys. *J Health Econ.* 2008;27:287-299.
- Chaloupka FJ, Tauras JA. The power of tax and price. *Tob Control.* 2011;20:391-392.
- World Health Organization. WHO Technical Manual on Tobacco Tax Administration. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
- Orzechowski W, Walker R. The Tax Burden on Tobacco. Vol 51, 1970–2016. Arlington, VA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2017.
- Brown A, Moodie C, Hastings G. A longitudinal study of policy effect (smokefree legislation) on smoking norms: ITC Scotland/United Kingdom. *Nicotine Tob Res.* 2009;11:924-932.
- 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.
- Hyland A, Barnoya J, Corral JE. Smokefree air policies: past, present and future. *Tob Control.* 2012;21:154-161.
- Tynan MA, Holmes CB, Promoff G, Hallett C, Hopkins M, Frick B. State and local comprehensive smoke-free laws for work-sites, restaurants, and bars – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:623-626.
- Drope J, Schluger NW, eds. The Tobacco Atlas. 6th ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc. and Vital Strategies; 2018.
- Jones WJ, Silvestri GA. The Master Settlement Agreement and its impact on tobacco use 10 years later: lessons for physicians about health policy making. *Chest.* 2010;137:692-700.
- Federal Trade Commission. Federal Trade Commission Cigarette Report for 2015. Washington DC: Federal Trade Commission; 2017.
- Noar SM, Hall MG, Francis DB, Ribisl KM, Pepper JK, Brewer NT. Pictorial cigarette pack warnings: a meta-analysis of experimental studies. *Tob Control.* 2016;25:341-354.
- Brewer NT, Hall MG, Noar SM, et al. Effect of pictorial cigarette pack warnings on changes in smoking behavior: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:905-912.
- White V, Webster B, Wakefield M. Do graphic health warning labels have an impact on adolescents' smoking-related beliefs and behaviours? *Addiction.* 2008;103:1562-1571.
- World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- Kaufman AR, Finney Rutten LJ, Parascandola M, Blake KD, Augustson EM. Food and Drug Administration tobacco regulation and product judgments. *Am J Prev Med.* 2015;48:445-451.
- American Academy of Pediatrics, et al v United States Food and Drug Administration I: 16-cv-11985 (US). Civil Court, District of Massachusetts 2016.
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368:341-350.
- Babb S. Quitting smoking among adults – United States, 2000–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;65:1457-1464.
- Balmford J, Borland R, Burney S. The role of prior quitting experience in the prediction of smoking cessation. *Psychol Health.* 2010;25:911-924.
- Carson KV, Verbiest ME, Crone MR, et al. Training health professionals in smoking cessation [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD000214.
- 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.
- Singh T. Tobacco use among middle and high school students—United States, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65:361-367.
- US Food and Drug Administration. Smokeless Tobacco Products, Including Dip, Snuff, Snus, and Chewing Tobacco. fda.gov/tobaccoproducts/labeling/productsingredientscomponents/ucm482582.htm. Accessed May 8 2018.
- Odani S, O'Flaherty K, Veatch N, Tynan MA, Agaku IT. Attitudes toward smokeless tobacco use at all public sports venues among

- US adults, 2016. *Prev Med.* 2018;111:397-401.
43. National Cancer Institute and Centers for Disease Control Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. NIH Publication No. 14-7983. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2014.
 44. US Food and Drug Administration (FDA). Tobacco Product Standard for N-Nitrosornicotine Level in Finished Smokeless Tobacco Products. 82 Federal Register 8004 (2017) (codified as 21 CFR 1132).
 45. Primack BA, Carroll MV, Weiss PM, et al. Systematic review and meta-analysis of inhaled toxicants from waterpipe and cigarette smoking. *Public Health Rep.* 2016;131:76-85.
 46. Johnston LD, O'Malley PM, Miech RA, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use: 1975–2014. Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2015.
 47. Heinz AJ, Giedgowd GE, Crane NA, et al. A comprehensive examination of hookah smoking in college students: use patterns and contexts, social norms and attitudes, harm perception, psychological correlates and co-occurring substance use. *Addict Behav.* 2013;38:2751-2760.
 48. World Health Organization Study Group on Tobacco Regulation. Waterpipe Tobacco Smoking: Health Effects, Research Needs and Recommended Actions by Regulators. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005.
 49. Coleman BN, Rostron B, Johnson SE, et al. Electronic cigarette use among US adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013–2014. *Tob Control.* 2017;26:e117-e126.
 50. Ambrose B. E-Cigarette Use Transitions: A Case Study from Waves 1 and 2 of the PATH Study. Paper presented at Society for Research on Nicotine and Tobacco (SNRT) Annual Meeting, Preconference Workshop 6: FDA's Population Health Standard: Balancing the Risks and Benefits in Regulatory Decision-Making; March 8, 2017; Florence, Italy; 2017.
 51. Drope J, Cahn Z, Kennedy R, et al. Key issues surrounding the health impacts of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and other sources of nicotine. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:449-471.
 52. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press; 2018.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD010216.
 57. 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.
 58. QuickStats: cigarette smoking status among current adult e-cigarette users, by age group – National Health Interview Survey, United States, 2015 [serial online]. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1177.
 59. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heatnot-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1050-1052.
 60. Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee January 24–25, 2018. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2018. fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/ucm583080.htm. Accessed May 8, 2018.
 61. US Food and Drug Administration (FDA). FDA announces comprehensive regulatory plan to shift trajectory of tobacco-related disease, death [press release]. Silver Spring, MD: FDA; 2017.
 62. McGovern PE, Zhang J, Tang J, et al. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:17593-17598.
 63. World Health Organization. Management of Substance Abuse Unit. Global Status Report on Alcohol and Health, 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
 64. Centers for Disease Control and Prevention. Alcohol-Related Disease Impact (ARDI) Application. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. nccd.cdc.gov/DPH_ARDI/default/default.aspx. Accessed May 25, 2018.
 65. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results From the 2016 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Health and Human Services Publication SMA 17-5044, NSDUH Series H-52. Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2017.
 66. Chartier K, Caetano R. Ethnicity and health disparities in alcohol research. *Alcohol Res Health.* 2010;33:152-160.
 67. Centers for Disease Control and Prevention. Excessive Drinking is Draining the US Economy. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. cdc.gov/features/costsofdrinking/index.html. Accessed May 23, 2018.
 68. Alcohol drinking. IARC Working Group, Lyon, 13–20 October 1987. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1988;44:41-69.
 69. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2010;96:3-1383.
 70. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. London, UK: WCRF International; 2018. wcrf.org/dietandcancer/contents. Accessed June 5, 2018.
 71. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599-612.
 72. Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr.* 2010;5:121-128.
 73. Henley SJ, Kanny D, Roland KB, et al. Alcohol control efforts in comprehensive cancer control plans and alcohol use among adults in the USA. *Alcohol Alcohol.* 2014;49:661-667.
 74. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36:83-93.
 75. American Medical Association. Alcohol. Chicago, IL: American Medical Association; 2018. policysearch.ama-assn.org/policyfinder/search/Alcohol/relevant/1/. Accessed June 7, 2018.
 76. Community Preventive Services Task Force. Cancer Prevention & Control. The Guide to Community Preventive Services. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018; thecomunityguide.org/topic/cancer. Accessed May 8, 2018.
 77. 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.
 78. Elder RW, Lawrence B, Ferguson A, et al. The effectiveness of tax policy interventions for reducing excessive alcohol consumption and related harms. *Am J Prev Med.* 2010;38:217-229.

79. Wagenaar AC, Tobler AL, Komro KA. Effects of alcohol tax and price policies on morbidity and mortality: a systematic review. *Am J Public Health*. 2010;100:2270-2278.
80. Breast Cancer Consortium. Critical Thinking on Breast Cancer. breastcancerconsortium.net/resources/topics/pinkwashing/. Accessed May 18, 2018.
81. 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.
82. American Institute for Cancer Research. Alcohol and Cancer Risk. Arlington, VA: American Institute for Cancer Research; 2018. aicr.org/reduceyour-cancer-risk/diet/alcohol-and-cancer-risk.html. Accessed May 18, 2018.
83. US Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Alcohol Misuse: Screening and Behavioral Counseling Interventions in Primary Care. Rockville, MD: US Preventive Services Task Force; 2013. uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/alcohol-misuse-screening-and-behavioral-counseling-interventions-in-primary-care. Accessed May 18, 2018.
84. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Professional Education Materials. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2018; niaaa.nih.gov/publications/clinical-guides-and-manuals. Accessed May 18, 2018.
85. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:500-508.
86. World Health Organization Expert Committee on Physical Status. The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of the WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
87. Hales CM, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
88. Centers for Disease Control and Prevention. Adult Obesity Causes & Consequences. cdc.gov/obesity/adult/causes.html. Accessed May 23, 2018.
89. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity. Vol 6. Lyon, France: IARC Press; 2002.
90. 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.
91. Perez-Hernandez AI, Catalan V, GomezAmbrosi J, Rodriguez A, Fruhbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion [serial online]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:65.
92. Djuric Z. Obesity-associated cancer risk: the role of intestinal microbiota in the etiology of the host proinflammatory state. *Transl Res*. 2017;179:155-67.
93. Willett WC. Nutritional Epidemiology. 3rd edn. New York: Oxford University Press; 2013.
94. 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.
95. Albertson AM, Reicks M, Joshi N, Gugger CK. Whole grain consumption trends and associations with body weight measures in the United States: results from the cross sectional National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2012 [serial online]. *Nutr J*. 2016;15:8.
96. Daniel CR, Cross AJ, Koebnick C, Sinha R. Trends in meat consumption in the United States. *Public Health Nutr*. 2011;14:575-583.
97. Rehm CD, Penalvo JL, Afshin A, Mozaffarian D. Dietary intake among US adults, 1999–2012. *JAMA*. 2016;315:2542-2553.
98. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention: Fruit and Vegetables. Vol 8. Lyon, France: IARC Press; 2003.
99. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159:824-834.
100. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011;306:1549-1556.
101. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029-1035.
102. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;334:1150-1155.
103. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2000;342:1156-1162.
104. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giocosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in the prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet*. 2000;356:1300-1306.
105. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 1999;340:101-107.
106. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2015;373:1519-1530.
107. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;15:1599-1560.
108. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies [serial online]. *PLoS One*. 2011;6:e20456.
109. Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2009;30:1402-1407.
110. Sinha R, Knize MG, Salmon CP, et al. Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food Chem Toxicol*. 1998;36:289-297.
111. Sinha R, Rothman N, Salmon CP, et al. Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food Chem Toxicol*. 1998;36:279-287.
112. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124.
113. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311:1457-1460.
114. Liese AD, Krebs-Smith SM, Subar AF, et al. The dietary patterns methods project: synthesis of findings across cohorts and relevance to dietary guidance. *J Nutr*. 2015;145:393-402.
115. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res*. 2014;7:42-53.
116. 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.
117. Warren Andersen S, Blot WJ, Shu XO, et al. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer risk in low-income and

- African-American populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:846-853.
118. 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.
 119. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015;4:1933-1947.
 120. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:150-163.
 121. McCullough ML, Willett WC. Diet and nutrition. In: Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman C, Schottenfeld E, eds. *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017:329-349.
 122. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100:126-131.
 123. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1423-1434.
 124. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1435-1445.
 125. Clarke TC, Norris T, Schiller JS. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the 2016 National Health Interview Survey. Hyattsville, MD: Division of Health Interview Statistics, National Center for Health Statistics; 2017. [cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201705.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201705.pdf). Accessed June 8, 2018.
 126. The 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2018.
 127. US Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2015. [health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines](https://www.health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines). Accessed May 8, 2018.
 128. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; Centers for Disease Control and Prevention. Addressing Obesity Disparities: Social Ecological Model. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. [cdc.gov/obesity/health_equity/addressingtheissue.html](https://www.cdc.gov/obesity/health_equity/addressingtheissue.html). Accessed October 19, 2015.
 129. Institute of Medicine. Preventing Childhood Obesity: Health in the Balance. Washington, DC: The National Academies Press; 2005.
 130. Story M, Kaphingst KM, Robinson O'Brien R, Glanz K. Creating healthy food and eating environments: policy and environmental approaches. *Annu Rev Public Health.* 2008;29:253-272.
 131. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors after colon cancer diagnosis: the CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:783-790.
 132. Kettel Khan L, Sobush K, Keener D, et al. Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States: implementation and measurement guide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58:1-29.
 133. Colchero MA, Rivera-Dommarco J, Popkin BM, Ng SW. In Mexico, evidence of sustained consumer response two years after implementing a sugar-sweetened beverage tax. *Health Aff (Millwood).* 2017;36:564-571.
 134. 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.
 135. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(pt B):1-441.
 136. Engels EA. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:401-404.
 137. 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.
 138. 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.
 139. Markowitz LE, Tsu V, Deeks SL, et al. Human papillomavirus vaccine introduction – the first five years. *Vaccine.* 2012;30:F139-F148.
 140. Petrosky E, Bocchini JJ, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:300-304.
 141. Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390:2143-2159.
 142. 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.
 143. Garbutt JM, Dodd S, Walling E, Lee AA, Kulka K, Lobb R. Theory-based development of an implementation intervention to increase HPV vaccination in pediatric primary care practices [serial online]. *Implement Sci.* 2018;13:45.
 144. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:565-580.
 145. Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, Braunack-Mayer AJ, Reuzel R, Tooher RL. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review. *Vaccine.* 2012;30:3546-3556.
 146. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact [serial online]. *F1000Research.* 2017;6:866.
 147. National HPV Vaccination Program Register (NHVPR). National (Australia) HPV 3 Dose Vaccination Coverage for Adolescents Turning 15 Years of Age. East Melbourne, Victoria, Australia: NHVPR, Department of Health, Australian Government; 2018. [hpvregister.org.au/research/coverage-data](https://www.hpvregister.org.au/research/coverage-data). Accessed August 1, 2018.
 148. Calo WA, Gilkey MB, Shah P, Marciniak MW, Brewer NT. Parents' willingness to get human papillomavirus vaccination for their adolescent children at a pharmacy. *Prev Med.* 2017;99:251-256.
 149. Middleman AB, Won T, Auslander B, Misra S, Short M. HPV vaccine uptake in a school-located vaccination program. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:2872-2874.
 150. Ghebreyesus TA. Cervical Cancer An NCD We Can Overcome. Director-General Call to Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
 151. American Cancer Society. Mission: HPV Cancer Free. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018. [hpvroundtable.org/wp-content/uploads/2017/11/Mission-HPV-Cancer-Free-OverviewExternal.pdf](https://www.hpvroundtable.org/wp-content/uploads/2017/11/Mission-HPV-Cancer-Free-OverviewExternal.pdf). Accessed June 6, 2018.

152. Boldt CR, Anderson MD. Nation's Top Cancer Centers Endorse Goal of Eliminating HPV-Related Cancers. Houston, TX: The University of Texas MD Anderson Cancer Center; 2018. mdanderson.org/newsroom/2018/06/md-anderson-and-nations-top-cancer-centers-endorse-goal-of-eliminating-hpv-related-cancers.html. Accessed June 6, 2018.
153. Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health: Hepatitis B vaccination – United States, 1982–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:549-552,563.
154. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – recommendations [published online ahead of print July 22, 2017]. Vaccine. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.046>
155. Hessel L, West DJ. Antibody responses to recombinant hepatitis B vaccines. *Vaccine.* 2002;20:2164-2165.
156. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Romero J, Ward J, Nelson N. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices «for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant». *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:455-458.
157. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Viral Hepatitis – United States, 2016. Atlanta, GA: Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; National Center for Immunization and Respiratory Diseases; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 2016.
158. McMohon BJ, Schoenberg S, Bulkow L, et al. Seroprevalence of hepatitis B viral markers in 52,000 Alaska natives. *Am J Epidemiol.* 1993;138:544-549.
159. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology.* 2011;54:801-807.
160. Kasting ML, Giuliano AR, Reich RR, et al. Hepatitis C virus screening trends: serial cross-sectional analysis of the National Health Interview Survey population, 2013-2015. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:503-513.
161. Rosenthal ES, Graham CS. Price and affordability of direct-acting antiviral regimens for hepatitis C virus in the United States. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:24.
162. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, et al. Cost-effectiveness of early treatment of hepatitis C virus genotype 1 by stage of liver fibrosis in a US treatment-naive population. *JAMA Intern Med.* 2016;176:65-73.
163. Stahmeyer JT, Rossol S, Liersch S, Guerra I, Krauth C. Cost-effectiveness of treating hepatitis C with sofosbuvir/ledipasvir in Germany [serial online]. *PLoS One.* 2017;12:e0169401.
164. de-The, DayNE, Geser A, et al. Seroepidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study – a review. *IARC Sci Publ.* 1975;11(pt 2):3-16.
165. Cohen JI. Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:477-493.
166. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2013. HIV Surveillance Report. 2013. Vol 25. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2015.
167. Parsonnet J. Microbes and Malignancy: Infection as a Cause of Human Cancers. New York: Oxford University Press; 1999.
168. Cook LB, Taylor GP. HTLV-1 and HTLV-2 prevalence in the United States. *J Infect Dis.* 2014;209:486-487.
169. Guy GP Jr, Watson M, Seidenberg AB, Hartman AM, Holman DM, Perna F. Trends in indoor tanning and its association with sunburn among US adults. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1191-1193.
170. 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.
171. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(pt D):7-303.
172. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41:2040-2059.
173. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2008;18:614-627.
174. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:847-857, e841-e818.
175. Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face [serial online]. *Head Face Med.* 2016;12:11.
176. US Department of Health Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Skin Cancer. Washington, DC: Office of the Surgeon General, US Department of Health and Human Services; 2014.
177. World Health Organization. Artificial Tanning Devices: Public Health Interventions to Manage Sunbeds. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
178. Centers for Disease Control and Prevention. Skin Cancer Prevention Progress Report. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2017.
179. Qin J, Holman DM, Jones SE, Berkowitz Z, Guy GP Jr. State indoor tanning laws and prevalence of indoor tanning among US high school students, 2009-2015. *Am J Public Health.* 2018;108:951-956.
180. US Food and Drug Administration. General and Plastic Surgery Devices: Restricted Sale, Distribution, and Use of Sunlamp Products. 80 Federal Register 79493 (2015) (codified as 21 CFR 878).
181. US Food and Drug Administration. Sunlamp Products; Proposed Amendment to Performance Standard. 80 Federal Register 79505 (2015) (codified as 21. CFR 1002;and:1040).
182. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing radiation, part 1: x- and gamma (γ)-radiation, and neutrons. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2000;75(pt 1):1-448.
183. President's Cancer Panel. 2008–2009 Annual Report. Reducing Environmental Cancer Risk. What We Can Do Now. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010.
184. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes, Volume I: Sources. Vol. E.00.IX.3. New York: United Nations; 2000:1-654.
185. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2009;169:2078-2086.
186. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, et al. Radiation-induced breast cancer incidence and mortality from digital mammography screening: a modeling study. *Ann Intern Med.* 2016;164:205-214.
187. American College of Radiology. Image Wisely: Radiation Safety in Adult Medical Imaging. Reston, VA: American College of Radiology; 2018. imagewisely.org/. Accessed May 25, 2018.
188. The Image Gently Alliance. Image Gently. Reston, VA: The Image Gently Alliance; 2014. imagegently.org/. Accessed May 25, 2015.
189. The American Registry of Radiologic Technologists (ARRT). State Licensing. St. Paul, MN: ARRT. 2018. arrt.org/partners/state-licensing. Accessed May 25, 2018.

190. National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI. Washington, DC: The National Academies Press; 1999.
191. Marcinowski F. Nationwide survey of residential radon levels in the United States. *Radiat Prot Dosimetry*. 1992;45:419-424.
192. US Environmental Protection Agency. A Citizen's Guide to Radon. The Guide to Protecting Yourself and Your Family from Radon. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2016. epa.gov/sites/production/files/2016-12/documents/2016_a_citizens_guide_to_radon.pdf. Accessed May 4, 2018.
193. Zeeb H, Shannoun F, World Health Organization (WHO), eds. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
194. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health*. 2006;69:533-597.
195. Darby S, Hill D, Deo H, et al. Residential radon and lung cancer – detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(suppl 1):1-83.
196. Lubin JH, Wang ZY, Boice JD Jr, et al. Risk of lung cancer and residential radon in China: pooled results of two studies. *Int J Cancer*. 2004;109:132-137.
197. US Environmental Protection Agency (EPA). EPA Assessment of Risks From Radon in Homes. Washington, DC: Office of Radiation and Indoor Air, EPA; 2003.
198. US Environmental Protection Agency. Consumer's Guide to Radon Reduction. How to Fix Your Home. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2016. epa.gov/sites/production/files/2016-12/documents/2016_consumers_guide_to_radon_reduction.pdf. Accessed May 4, 2018.
199. National Radon Action Plan Workgroup. The National Radon Action Plan: A Strategy for Saving Lives. Washington, DC: National Radon Action Plan Workgroup; 2015. epa.gov/sites/production/files/2015-11/documents/nrap_guide_2015_final.pdf. Accessed May 1, 2018.

Равные возможности для улучшения жизни больных, перенесших рак, и лиц, осуществляющих уход за ними: проект плана по совершенствованию медицинского обслуживания, исследований, образования и политики

Кэтрин М. Альфано, PhD¹; Коринн Р. Лич, PhD, MPH²; Тенбрек Дж. Смит, MA²; Ким Д. Миллер, MPH³; Кассандра И. Алькарас, PhD, MPH²; Рейчел С. Кеннеди, BS⁴; Ричард К. Вендер, MD⁵; Отис У. Браули, MD, MACP⁶

¹Вице-президент, отдел по изучению выживаемости, Американское противораковое общество, Вашингтон, округ Колумбия; ²ведущий научный сотрудник, отдел поведенческих исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ³старший научный сотрудник, отдел эпидемиологических исследований, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁴директор по стратегическому развитию, поддержка лиц, осуществляющих уход за больными, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁵главный специалист по противораковой борьбе, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия; ⁶главный медицинский специалист, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin. 2019;69:35-49. © 2019 American Cancer Society

Резюме. Качество онкологической помощи в США определяется многими факторами: ростом числа людей, перенесших рак; нехваткой специалистов-онкологов, увеличивающейся стоимостью первичного лечения и последующего наблюдения; значительными различиями в показателях выживаемости между отдельными категориями населения; все большей зависимостью от лиц, ухаживающих за больными, и переходом к ценностно-ориентированной системе медицинского обслуживания. Все эти факторы требуют определенных изменений в системе, для того чтобы предоставление полноценной и качественной онкологической помощи не зависело от недостатка врачей и не увеличивало расходы на здравоохранение. В статье представлен обзор исследований, в которых анализировались особые потребности пациентов с онкологическими диагнозами и лиц, осуществляющих уход за ними; на основании результатов этих исследований выделены три приоритетных направления работы по совершенствованию медицинского обслуживания, планирования и проведения исследований, уровня образования и политики с целью повышения и выравнивания показателей онкологической выживаемости и улучшения качества жизни для всех категорий населения. Необходимы усилия в следующих областях: 1) регулярная оценка специфических потребностей пациентов с онкологическими диагнозами и ухаживающих за ними лиц; 2) реализация персонализированного, адресного подхода к предоставлению медицинских услуг на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения, предоставление амбулаторной помощи там, где это возможно; 3) распространение и поддержка различных новых методов в оказании онкологической помощи.

Ключевые слова: пациенты, перенесшие рак, онкологическая помощь, доказательная практика, политика здравоохранения, онкологическая выживаемость.

Рост числа пациентов, перенесших рак

Согласно прогнозам на 2018 г., число вновь диагностированных случаев рака в США составит более 1,7 млн (рис. 1).^{1,2} Несмотря на снижение показателей онкологической заболеваемости среди мужчин и сохранение стабильных показателей среди женщин,³ число вновь диагностированных случаев рака ежегодно увеличивается за счет прироста населения и его старения. Если добавить к этому успехи в раннем выявлении и лечении злокачественных опухолей, мы получим беспрецедентное (и постоянно растущее) число американцев с онкологическим диагнозом в анамнезе (*cancer survivors*). Хотя показатели 5-летней выживаемости значительно варьируют в зависимости от вида рака (см. рис. 1),^{1,2} многие пациенты, перенесшие онкологические заболевания, живут на протяжении долгих лет. Из почти 15,5 млн американцев, прошедших лечение от рака, 67% узнали о своем диагнозе пять и более лет назад, а в 17% случаев диагноз был поставлен более 20 лет назад.⁴

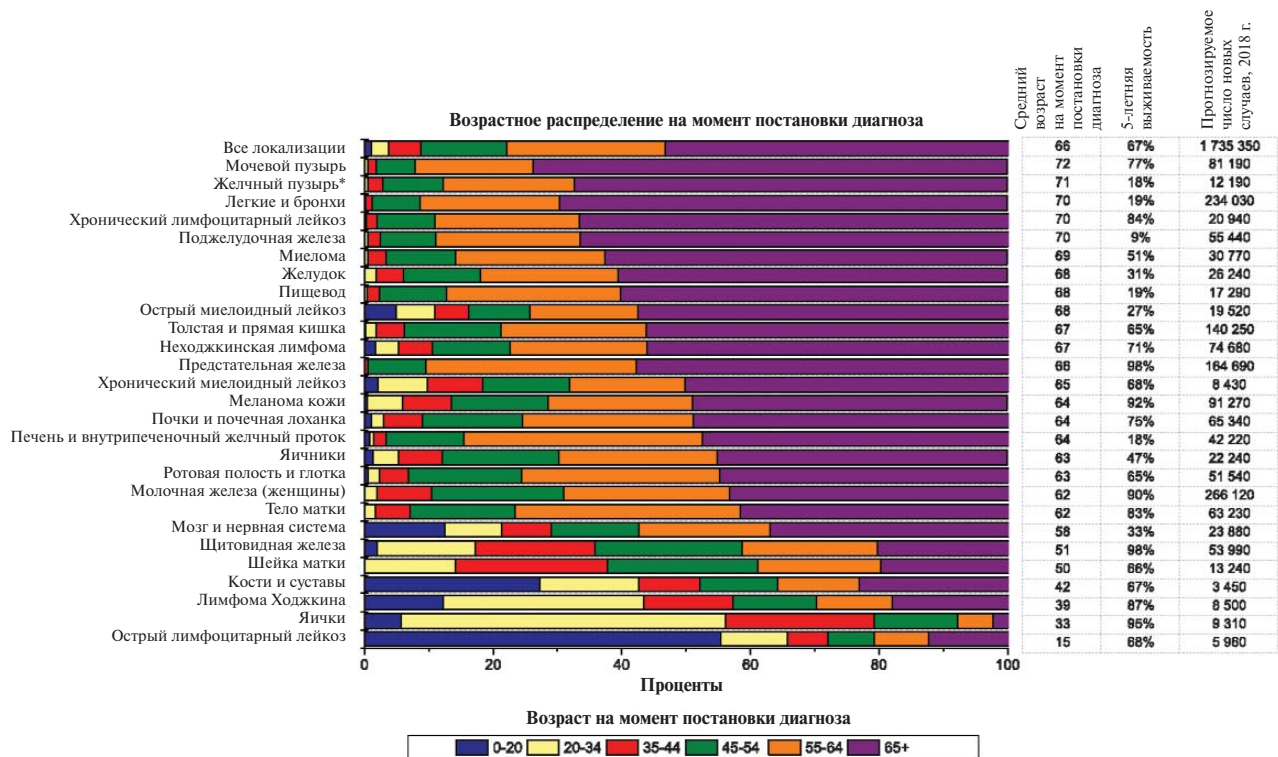


Рис. 1. Возрастное распределение (%); средний возраст на момент постановки диагноза; 5-летняя относительная выживаемость; прогнозируемое число новых случаев в зависимости от вида рака. Виды рака даны в порядке убывания среднего возраста на момент постановки диагноза. Возрастное распределение и возраст на момент постановки диагноза основаны на данных пациентов, которым диагноз был поставлен в период с 2011 по 2015 г. (данные программы SEER – Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты). Данные о 5-летней выживаемости взяты из базы данных SEER и включают пациентов, у которых рак был диагностирован в период с 2008 по 2014 г.; все пациенты наблюдались до 2015 г. включительно.^{1,2}

Демографические изменения в ближайшем будущем могут существенно повлиять на эту картину. По мере роста населения и его старения число американцев с диагнозом «рак» в анамнезе может увеличиться до 20,3 млн в 2026 г. и до 26,1 млн к 2040 г.⁵ Кроме того, старение населения приведет к увеличению числа именно пожилых людей, перенесших рак: 73% из них к 2040 г. будут составлять люди от 65 лет и старше, по сравнению с 62% в 2016 г.⁵ Увеличение числа пациентов старших возрастных групп предполагает особый подход к оказанию им онкологической помощи и последующему наблюдению с учетом множества сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом.⁵

Социально-демографический состав пациентов, перенесших рак, по-видимому, также изменится. Численность представителей расовых и этнических меньшинств в США, по прогнозам, увеличится с 125 млн в 2016 г. до 157 млн в 2030 г., при этом численность белого населения останется стабильной.⁶ Следовательно, ежегодное число новых случаев рака среди представителей этих расовых и этнических групп будет увеличиваться более быстрыми темпами, по сравнению с белыми американцами.⁷ Пациенты, перенесшие рак, в том числе представители малообеспеченных слоев и некоторых расовых/этнических групп; иммигранты, не имеющие меди-

цинской страховки, представители сексуальных меньшинств, сталкиваются с информационными, организационными, финансовыми и другими барьерами на пути к получению своевременного и качественного лечения, включая недостаточную коммуникацию между врачом и пациентом, нехватку средств, ограниченный доступ к современным онкологическим центрам и информационным ресурсам.⁸ Хотя различия в показателях онкологической смертности в зависимости от расовых и этнических групп в последнее время сократились для пожилых людей, пользующихся программой Medicare, различия все еще остаются существенными для представителей национальных меньшинств моложе 65 лет.¹ Будущий демографический сдвиг повысит потребность в специальных мерах, направленных на охват тех групп населения, которые сейчас не получают достаточной медицинской помощи и, следовательно, являются наиболее уязвимыми, в особенности людей моложе 65 лет.²

Вопросы, связанные с увеличением продолжительности жизни при онкологических заболеваниях

Увеличение численности и продолжительности жизни пациентов, перенесших онкологические заболевания,

вызвало интерес к изучению вопросов, связанных с их дальнейшим медицинским обслуживанием, а также обеспечением надлежащего ухода.

Исследования показали, что период времени с момента постановки диагноза до завершения первого курса лечения связан с наибольшим стрессом для пациентов. Боль, слабость и психоэмоциональные расстройства являются наиболее частыми симптомами, сопровождающими постановку онкологического диагноза,⁹ наряду со снижением физических возможностей и ухудшением качества жизни.⁹ Исследователи установили, что онкологический диагноз и лечение влияют на все сферы жизни человека: физическую, эмоциональную, социальную и духовную.⁹ На физическое состояние оказывают влияние симптомы болезни и побочные эффекты лечения, такие как боль, утомляемость, плохой сон, не позволяющие нормально выполнять повседневные обязанности. Эмоциональное и психологическое состояние характеризуется тревожностью, депрессией, страхом развития рецидивов и осложнений, проблемами с памятью и концентрацией внимания. На социальную жизнь влияют изменения в отношениях с членами семьи и друзьями, в том числе проблемы в интимной и сексуальной сфере, а также проблемы с работой, медицинской страховкой и финансовые трудности. Изменения в духовной сфере связаны с ощущением неуверенности в будущем и переоценкой общечеловеческих ценностей и приоритетов на основе пережитого опыта. Те, кому диагноз «рак» был поставлен в детородном возрасте, сталкиваются с дополнительными проблемами и выбором между решением о прохождении необходимого курса лечения и сохранении фертильной функции, часто несовместимой с радио- и химиотерапией.¹⁰

Проблемы в этих сферах влияют на способность людей с онкологическим диагнозом нормально выполнять свои производственные и социальные роли: 37% пациентов сообщили об ограничениях в основных видах повседневной деятельности, а 55% оказались неспособны справляться с обычными домашними делами без посторонней помощи.¹¹ Последствия онкологического диагноза для общего состояния гораздо более ощутимы для пожилых пациентов, 67% из которых сообщили о серьезных функциональных ограничениях, влияющих на их подвижность и способность справляться с повседневными делами.¹² Пациенты с низким социально-экономическим статусом оказываются особенно уязвимыми из-за ограниченного доступа к медицинской помощи.^{13,14} Оставленные без внимания, эти проблемы быстро приводят к снижению производительности труда,^{15,16} ухудшению качества жизни^{12,17} и уменьшению ее продолжительности.¹⁸ Пациенты, у которых рак был диагностирован на поздней стадии,^{19–22} также сообщают о скором нарастании симптомов и снижении физических возможностей, что существенно ухудшает качество жизни.^{23,24} Проведенные исследования привели к разработке рекомендаций по максимально раннему получению паллиативной помощи²⁵ и реабилитационных услуг,^{26,27} что может помочь улучшить качество жизни.

Пациенты, завершившие курс активного лечения, часто чувствуют себя неподготовленными к тому, что их ждет в дальнейшем.^{28,29} Пример тех, кто прошел через аналогичные испытания, и психологические консультации могут помочь справиться с проблемами тем, кто пока не готов вернуться к прежней жизни.³⁰ Тем не менее некоторая часть пациентов, прошедших лечение, жалуются на постоянные физические и психологические симптомы и функциональные трудности;^{9,31} более 25% сообщают о наличии симптомов через год после постановки диагноза.³¹ Чаще всего таких пациентов беспокоит страх рецидива,⁹ иногда настолько выраженный, что требует медицинского вмешательства и негативно влияет на поведение и отношение к собственному здоровью.^{32,33} Другие частые жалобы включают тревожность, утомляемость, лимфедему, депрессию, боль, когнитивные нарушения и чувство одиночества.^{9,31,34} Хотя 25% пациентов, прошедших лечение, сообщают о снижении качества жизни из-за физических проблем и 10% испытывают психологические и эмоциональные проблемы,³⁵ бремя этих проблем распределяется неравномерно. Онкологические больные с низкими доходами, низким уровнем образования, представители расовых/этнических меньшинств, безработные и лица, не имеющие медицинской страховки, а также с наличием сопутствующих заболеваний испытывают гораздо более серьезные проблемы.^{31,36,37}

Часто помимо сохраняющихся симптомов и функциональных ограничений пациенты, успешно прошедшие курс лечения, сталкиваются и с рядом других проблем, связанных с онкологическим диагнозом. Для многих уже после первого курса лечения наступает выздоровление.⁴ Тем не менее люди с диагнозом «рак» в анамнезе чаще подвержены риску развития других опухолей, по сравнению с общей популяцией,³⁸ что зависит от локализации первичной опухоли, вида лечения, индивидуальных факторов (например, возраст на момент постановки диагноза), личного и семейного анамнеза, генетической предрасположенности (синдром Линча), статуса курения, наличия избыточной массы тела и т. д.³⁸ Развитие рецидивов и вторых опухолей представляют особую проблему для тех, у кого рак был диагностирован в детском или подростковом возрасте, из-за более высокой ожидаемой продолжительности жизни и возможных последствий лечения детских видов рака на формирующиеся органы и ткани. Так, например, результаты одного крупного американского когортного исследования свидетельствуют, что у 7,9% пациентов с диагностированной в детском возрасте злокачественной опухолью, проживших более 5 лет после лечения, в течение первых 30 лет после первоначального диагноза развились вторые опухоли.³⁹ Помимо вторых опухолей, отдаленные последствия лечения могут проявиться у пациентов годы спустя в виде снижения минеральной плотности кости, эндокринных или сердечно-сосудистых нарушений, проблем с опорно-двигательным аппаратом и т. д.⁹ Например, взрослые пациентки, у которых был диагностирован рак молочной железы, обычно получают гормональную

Оценка распространенности коморбидных нарушений (%) среди пациентов, перенесших рак в детстве, по возрастным группам^а

Коморбидные нарушения	Возраст, годы		
	20–29	30–39	40–49
Нарушение когнитивной функции	40	34	33
Снижение качества жизни (психические проблемы)	20	18	16
Нарушение психического здоровья	18	17	16
Тревожность	13	13	14
Функциональные нарушения	13	13	17
Ограничения активности	12	14	21
Плохое общее состояние здоровья	11	14	17
Снижение качества жизни (физические проблемы)	10	16	23
Боль	10	12	15

Примечание. ^а – пациенты, прожившие по крайней мере 5 лет после постановки диагноза на 1 января 2011 г. Данные опубликованы с разрешения авторов – S.M. Phillips и соавт.⁵⁵

терапию в течение нескольких лет, что связано с появлением «приливов», повышенным риском снижения минеральной плотности кости, частыми переломами, болью в суставах, риском тромбообразования и инсульта, а также риском развития рака эндометрия.⁴⁰ При раке предстательной железы часто назначают длительную андрогенную депривацию, вызывающую «приливы», мышечную атрофию, саркопению, когнитивные проблемы, повышенный риск метаболического синдрома и диабета и высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.⁴¹ Химиотерапия антрациклинами или облучение грудной клетки при некоторых видах рака также повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.⁴²

Кумулятивный эффект этих хронических проблем и отдаленных последствий лечения может ускорить процессы старения пациентов и развития сопутствующих заболеваний в более раннем возрасте, по сравнению с общей популяцией.^{43,44} Значительное число тех, кто прожил более 5 лет после постановки диагноза и проведенного лечения, в особенности если лечение было инвазивным и агрессивным, сообщают о более низком, в целом, качестве жизни, чем у их ровесников без онкологических диагнозов.⁴⁵ Более 50% взрослых⁴⁶ и более 65% людей старших возрастных групп,¹² прошедших лечение от рака, испытывают постоянные функциональные ограничения многие годы спустя после лечения. Это влияет на их работоспособность,^{47–51} увеличивает обращаемость к врачам, и, соответственно, растут затраты здравоохранения.⁵²

Особые проблемы, связанные с пациентами, перенесшими рак в детском и подростковом возрасте

В отличие от взрослых пациентов с онкологическим диагнозом, дети (до 15 лет) и подростки, перенесшие рак (от 15 до 19 лет), сталкиваются с особыми проблемами на

протяжении всей жизни. Таких людей в 2015 г. в США насчитывалось 429 тыс., большинство из которых (70%) уже вышли из подросткового возраста (20 лет и старше).² Для детских видов рака 5-летняя выживаемость приближается к 85%,² однако доля сопутствующих заболеваний, которые переносятся во взрослую жизнь, является значительной^{53,54} и существенно превышает коморбидность взрослых пациентов. По оценкам, около 70% пациентов, перенесших рак в детском возрасте, имеют легкие или умеренно выраженные хронические заболевания, а 33% – тяжелые заболевания, приводящие впоследствии к инвалидности, а иногда и угрожающие жизни.⁵⁵ Большинство хронических заболеваний, связанных с детским и подростковом раком, являются результатом лечения.⁵⁶ И хотя 15-летняя суммарная частота тяжелых, инвалидизирующих, угрожающих жизни и фатальных хронических заболеваний снизилась с 12,7% среди тех, кому онкологический диагноз был поставлен в 1970-е годы, до 8,9% в 1990-х годах, они остаются серьезной проблемой.⁵⁷ Это снижение в значительной мере произошло благодаря улучшению методов лечения таких заболеваний, как опухоль Вилмса, саркома Юинга, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, астроцитомы и острый лимфобластный лейкоз, в то же время частота осложнений, связанных с лечением острого миелоидного лейкоза, нейробластомы, сарком мягких тканей и остеосарком, не изменилась.⁵⁵ В таблице представлена распространенность специфических коморбидных состояний, встречающихся у пациентов, перенесших детский или подростковый рак, по возрастным группам.⁵⁵ Высокая частота когнитивных и функциональных нарушений, а также сохраняющееся чувство тревожности и болевые ощущения ограничивают их возможности в получении образования⁵⁸ и работы⁵⁹ на долгие годы после окончания лечения.

В июне 2018 г. президент США подписал закон о доступной помощи пациентам, перенесшим рак в детском или подростковом возрасте, — Childhood Cancer Survivorship, Treatment, Access and Research (STAR), наиболее подробный из всех законов, касающихся детского и подросткового рака. Этот закон направлен на стимулирование и усовершенствование исследований видов рака, встречающихся в детском и подростковом возрасте, обеспечение качественного лечения и последующего наблюдения этой категории больных, а также предусматривает выделение на это специальных ресурсов. Этот закон также содержит положения о поощрении исследований долгосрочных последствий этих видов рака, в том числе изучения возможностей страхового покрытия и оплаты медицинских услуг для таких пациентов; об улучшении взаимодействия между врачами различных специальностей с целью обеспечения надлежащей медицинской помощи на протяжении их жизни, а также о создании новой пилотной программы для изучения инновационных моделей медицинской помощи пациентам, перенесшим рак в детском или подростковом возрасте.

Уход за онкологическими больными, осуществляемый непрофессионалами

Диагноз онкологического заболевания влияет не только на самого пациента, но, разумеется, и на всю его семью. Лица, ухаживающие за больным, являются для него основным источником помощи и поддержки и, как правило, не получают платы за свой труд. Чаще всего это члены семьи и близкие друзья, не имеющие специального медицинского образования. Тенденция перехода от стационарного лечения к амбулаторному и сокращение срока пребывания в лечебных учреждениях перекладывают большую часть заботы о больном на плечи родных и близких, что повышает их роль в качестве отдельного звена в структуре оказания онкологической помощи.^{60,61} Обычно им приходится выполнять множество задач по комплексному уходу за онкологическим больным,⁶² сочетая это с домашними и служебными обязанностями, при этом они ощущают огромный груз лежащей на них ответственности.^{63,64} Они могут чувствовать себя неподготовленными к выполнению медицинских процедур и часто не знают, к кому обратиться за помощью. Кроме того, лица, осуществляющие уход за онкологическими больными, имеют повышенный риск психологического дискомфорта, депрессии, тревожности и социальной изоляции.⁶²

Лица, ухаживающие за больными, отмечают постоянные психосоциальные, медицинские, финансовые и бытовые проблемы, зачастую не находящие разрешения, которые могут сопровождать их в течение нескольких лет после того, как близкому человеку был поставлен диагноз «рак».⁶⁵ Психосоциальные проблемы связаны с их попытками помочь человеку, пережившему тяжелый стресс, справиться с эмоциональным расстройством и найти новый смысл в жизни. Медицинские проблемы включают получение необходимой информации о забо-

левании, его лечении, побочных эффектах и обеспечение наилучшего ухода за больным. Бытовые проблемы связаны с необходимостью сочетать собственные потребности с нетипичными обязанностями по уходу за больным и обычно преобладают в течение первых двух лет после постановки диагноза.⁶⁵ Кроме того, переход на домашнее лечение и сокращение контактов с медицинским персоналом могут способствовать развитию у членов семьи пациента чувства неуверенности в будущем и страха рецидива.^{66,67} Все это особенно тяжело для тех, кому приходится ухаживать за пациентами с поздними стадиями рака.⁶⁸

Обеспечение оптимального ухода за онкологическими пациентами требует, чтобы люди, осуществляющие этот уход, обладали физическим и психическим здоровьем и получали необходимую информационную и иную поддержку. Данные метаанализов⁶⁹ и системных обзоров⁷⁰ интервенционных исследований с участием лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными, показывают, что психологические консультации помогают им лучше справляться со своими обязанностями, снижают эмоциональную нагрузку и улучшают общее качество жизни. В 2015 г. Национальный институт рака и Национальный институт изучения сестринского дела на совместной встрече определили основные направления исследований и приоритеты в обеспечении ухода за онкологическими больными. Рекомендации включали четыре направления: 1) оценка масштабов ухода за онкологическими больными, осуществляемого непрофессионалами, и нагрузки на лиц, осуществляющих уход; 2) разработка мероприятий, направленных на достижение лучших результатов, как для больных, так и для лиц, ухаживающих за ними, а также для тандемов больной — лицо, осуществляющее уход; 3) разработка и тестирование стратегий, позволяющих интегрировать уход, осуществляемый непрофессионалами, в систему здравоохранения; 4) расширение использования современных технологий для поддержки лиц, осуществляющих такой уход за онкологическими больными.⁷¹

Повышение роли лиц, осуществляющих домашний уход за больными (не только с онкологическими, но и с другими заболеваниями, например с деменцией), и включение их в систему здравоохранения является национальным приоритетом. В 2018 г. в отчете Национального альянса по уходу за больными были определены четкие директивы для руководителей системы здравоохранения по созданию специальных программ и выработке единой политики для поддержки лиц, осуществляющих уход за больными, как части государственной системы здравоохранения.⁷²

Политика будущего: совершенствование ухода за онкологическими больными и поддержка лиц, осуществляющих уход

Десять лет спустя после опубликования доклада Института медицины «Рак: от болезни к выживанию. Труд-

ности перехода»⁹ многочисленные исследования привели к существенному прогрессу в понимании хронических и отдаленных последствий лечения и создали возможности для прогнозирования и удовлетворения потребностей различных групп пациентов, перенесших онкологические заболевания.⁷³ Принимая во внимание меняющийся и обновляющийся арсенал доступных терапевтических средств, и особенно появление таргетных препаратов и иммунотерапии, изучение долговременных эффектов лечения рака необходимо продолжать. В то же время предстоит решить проблемы, связанные с усовершенствованием онкологической помощи на всем пути от постановки диагноза до минимизации отдаленных последствий лечения и обеспечения пациентам максимально полноценного функционирования, приемлемого качества жизни и возможности выполнять свои производственные и социальные роли, а также предоставления необходимой поддержки лицам, осуществляющим уход за больными вне медицинских учреждений. Переход системы здравоохранения США к ценностно-ориентированной модели означает, что онкологическая помощь должна быть организована таким образом, чтобы удовлетворять потребности и больных, и ухаживающих за ними лиц, обеспечивая при этом клиническую эффективность и оптимизацию затрат.

Форум по национальной онкологической политике Национальной академии науки, техники и медицины (National Cancer Policy Forum of the National Academy of Sciences, Engineering and Medicine) в 2017 г. провел семинар, посвященный длительной выживаемости онкологических больных после проведенного лечения, для того чтобы оценить прогресс, достигнутый в этой области.

В итоговом документе этого семинара предложения участников были сведены к 9 основным пунктам:

- 1) обеспечение пациентам, перенесшим рак, равного доступа к лечению и уходу;
- 2) уменьшение страданий и снижение смертности, а также помощь в возвращении к нормальной жизни, работе, учебе;
- 3) тестирование моделей оказания медицинской помощи с учетом стратификации риска и общего состояния здоровья пациента и социальных условий, в дополнение к факторам, связанным с онкологическим заболеванием;
- 4) совершенствование образовательных программ для клиницистов и пациентов;
- 5) удовлетворение потребностей лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными;
- 6) привлечение к исследованиям более разнообразных групп пациентов, перенесших рак;
- 7) включение психолого-социальных консультаций в программы онкологической помощи;
- 8) устранение неэффективных и бесполезных медицинских вмешательств;
- 9) разработка и внедрение системы оценок качества медицинской помощи, оказываемой пациентам.⁷⁴

Для достижения этих целей мы выделили три первоочередные задачи, решение которых позволит провести необходимые преобразования для обеспечения равнодоступной высококачественной медицинской помощи для данной категории пациентов (рис. 2). Главной целью является повышение способности системы здравоохранения предоставлять качественную персонализированную помощь больным и поддержку лицам, которые осуществляют уход



Рис. 2. Проект приоритетных направлений для улучшения и выравнивания клинических исходов среди различных групп пациентов, перенесших рак, и поддержки лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными вне медицинских учрежде-

за ними. Прецизионная медицина,⁷⁵ позволяющая понять, что именно нужно конкретному пациенту в данный период времени, коренным образом изменила подход к лечению рака. Этот подход необходимо распространить за пределы изучения геномных характеристик опухоли и назначения адекватной противоопухолевой терапии; его следует использовать для комплексного понимания биологических особенностей больного, его поведения, психосоциального контекста и ресурсов, чтобы иметь возможность не только правильно выбирать лечение, но также прогнозировать и смягчать его хронические и отдаленные последствия.⁷⁶ Персонализированный уход, позволяющий найти баланс между потребностями больного и имеющимися ресурсами, должен способствовать достижению оптимальных результатов при минимальных затратах. Аналогичным образом, предоставление адресной поддержки лицам, осуществляющим уход за больными, позволит наиболее эффективно использовать имеющиеся ресурсы.

Приоритет 1. Регулярная оценка потребностей и функциональных возможностей пациентов, перенесших рак, а также потребностей лиц, осуществляющих уход за ними

Оценить тяжесть симптомов и функциональных ограничений больного можно только посредством эффективного общения с самим пациентом, членами его семьи и лицом, осуществляющим домашний уход. Это необходимо для продуктивного обсуждения больным и его близкими, с одной стороны, и врачом — с другой, всех вопросов, касающихся его заболевания, начиная от постановки диагноза и далее во время лечения и последующего наблюдения. Чтобы этот процесс стал более эффективным, Американское противораковое общество (American Cancer Society — ACS) создало экспертную группу для разработки модели проспективного наблюдения онкологических больных,⁷⁷ которая позволила бы постоянно оценивать их потребности, начиная с прохождения первичного курса лечения и заканчивая обеспечением ухода на терминальной стадии болезни. Чтобы учитывать потребности пациентов, эта модель должна включать оценку различных физических и психосоциальных симптомов и функциональных нарушений, которые могут потребовать направления к специалистам из мультидисциплинарной онкологической команды и различных медицинских вмешательств.⁷⁸ Регулярная оценка позволяет принимать своевременные меры для предотвращения проблем или лечения симптомов и нарушений на той стадии, когда они еще не вышли из-под контроля. Это помогает улучшить функциональный статус и качество жизни больных на протяжении лечения, снизить нагрузку на лиц, ухаживающих за ними, а также сократить число проблем, которые могут возникнуть после окончания лечения.

Информация о состоянии здоровья, получаемая от самих пациентов (patient-reported outcomes — PROs), все чаще используется в исследованиях⁷⁹ и в клинической практике⁸⁰ для оценки симптомов и потребностей больных.

Как показывает практика, использование электронных анкет (electronic PROs — ePROs) для регулярного мониторинга симптоматики, связанной с химиотерапией, значительно улучшает качество жизни больных, сокращает число экстренных госпитализаций, позволяет проходить более длительные курсы химиотерапии и увеличивает выживаемость.^{81,82} Эти результаты позволили Американскому обществу клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) поставить использование PRO в ряд важнейших достижений онкологической практики в 2018 г.,⁸³ а по данным опроса, проведенного Инициативой за качественную онкологическую практику (Quality Oncology Practice Initiative — QOPI), 79% респондентов — медицинских работников сообщили, что сбор PRO является одним из приоритетов в их онкологической клинике.⁸⁰ Положительные результаты использования ePROs были отмечены в тех случаях, когда данные электронных анкет, свидетельствующие об ухудшении состояния пациентов, заставляли врачей принимать быстрые меры по купированию симптомов.^{81,82} Обзоры более ранних исследований использования PROs в онкологической практике показали, что, хотя они и являлись полезным инструментом для оценки симптомов и коммуникации между врачом и пациентом, доказательства их связи с улучшением клинических исходов не были достаточно убедительными.⁸⁴ Эта оценка в более ранних исследованиях говорит о том, что использование PRO в онкологической практике эволюционирует, и подчеркивает необходимость интегрирования PRO в обычную клиническую практику с целью более быстрого реагирования на запросы пациентов.⁸⁵ Для эффективной реализации преимуществ PRO необходимы следующие составляющие: заинтересованное участие врача и пациента; сбор и обработка данных PROs с минимальными трудностями для персонала и больных; представление результатов в формате, удобном для врача и пациента; алгоритмы действий, помогающие врачам связывать симптомы и функциональные нарушения с определенными медицинскими вмешательствами. Пассивный сбор информации с помощью датчиков и переносных устройств может помочь снизить дополнительную нагрузку на персонал и больных, особенно если есть возможность передавать данные с них непосредственно в лечебное учреждение. Растущее число систем ePROs, внедряемых в клиническую практику,⁸⁰ имеет большой потенциал для улучшения лечения и клинических исходов в будущем.^{86,87}

Аналогичные системы проспективного наблюдения необходимы для оценки потребностей лиц, осуществляющих уход за больными. Используемые в клиниках системы ePRO можно было бы расширить, включив в них отдельные вопросы для лиц, осуществляющих уход, чтобы определить оптимальные возможности и ресурсы для их поддержки. Эксперты предлагают оценивать потребности лиц, ухаживающих за больными, так же, как и потребности самих больных, поскольку эти понятия неразрывно связаны и качество жизни больных во многом определяется качеством ухода.⁸⁸ Результаты опросов лиц, осуществ-

вляющих уход за больными, могут использоваться для следующих целей: предоставления им необходимой информации и инструктажа; наделение их правами членов медицинской команды, отвечающей за состояние больного; предоставления помощи в осуществлении их обязанностей, а также удовлетворения их собственных потребностей.⁸⁸

Данные PRO могут также использоваться для оценки качества медицинской помощи и эпидемиологических исследований. Оценка качества предоставляемой помощи на основе PRO (PRO-based performance measurement – PRO-PM) является удобным инструментом обеспечения обратной связи с пациентами.^{89,90} Такие организации, как Национальный форум качества (National Quality Forum),⁹¹ Американская медицинская ассоциация (American Medical Association),⁹² Центры предоставления услуг Medicaid и Medicare (Centers for Medicaid and Medicare Services),⁹³ поощряют разработку и внедрение PRO-PMs. Хотя требуются дальнейшие исследования для разработки PRO-PM специально для онкологических заболеваний, первоначальные попытки их создания свидетельствуют о том, они вполне приемлемы как для пациентов, так и для врачей.^{85,94,95} Для эпидемиологической оценки влияния рака на здоровье популяции перед центральными раковыми регистрами стоит задача оценивать долю заболевших и выживших в общенациональном и региональном масштабе. Объединение данных раковых регистров с данными PRO на популяционном уровне может улучшить наше понимание клинических исходов онкологических заболеваний, таких как качество жизни, функциональный статус, общее состояние здоровья пациентов,⁹⁶ предоставить информацию о существующих проблемах и помочь обеспечить лучший поддерживающий уход за больными.

Приоритет 2. Предоставление пациентам и ухаживающим за ними лицам персонализированной информации, адресной помощи и направлений в соответствии с их потребностями; предоставление помощи на местах (амбулаторно)

Хотя современным онкологам под силу успешно справляться со многими проблемами своих пациентов, их широкий спектр может потребовать направления на определенные процедуры или обращения к другим специалистам. Для того чтобы обеспечить доступ пациентов к этим услугам, с учетом небольшого числа узких специалистов, а также дополнительных затрат, направления должны быть строго персонализированными и отвечать потребностям данного пациента.⁹⁷ Чтобы упростить предоставление адресной помощи, можно использовать данные PRO для оценки степени серьезности проблемы, ее влияния на функциональный статус больного, необходимости и формата медицинского вмешательства и ресурсов пациента.

Больные со слабовыраженными симптомами, не влияющими на их функциональный статус, могут ограничиться процедурами, выполняемыми самостоятельно. Про-

граммы самостоятельного лечения помогают пациентам справляться с симптомами и последствиями хронических заболеваний,⁹⁸ формируя у них навыки принятия решения, использования ресурсов, создания связей с медицинскими учреждениями/работниками и планирования своих действий,⁹⁹ иногда совместно с другими больными. Самостоятельно выполняемые процедуры могут проводиться по мере необходимости¹⁰⁰ вне лечебного учреждения, например с использованием бесплатного интернет-ресурса для онкологических больных Springboard Beyond Cancer (survivorship.cancer.gov/ с октября 2018 г.), созданного Национальным институтом рака (NCI) и ACS. Лица, осуществляющие уход, также могут использовать интернет-ресурсы; например, тот же Springboard Beyond Cancer имеет специальные модули для лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными. Использование интернета может помочь снизить нагрузку на членов семьи больного жителям удаленных местностей (сельской местности, горных районов и т. д.), тем, кто имеет ограниченные финансовые ресурсы, а также трудности, связанные с передвижением.

Пациенты из группы более высокого риска, которым необходимы более серьезные вмешательства, однако не требуется специализированная помощь, могут получать направления на медицинские процедуры в поликлиники по месту жительства или по месту работы. Примером могут служить программы физических упражнений/фитнеса, предназначенные специально для онкологических больных (например, LIVESTRONG) или для населения в целом (например, Silver Sneakers), которые можно посещать по месту жительства. Такой подход помогает не только решить проблему нехватки специалистов, но и избежать вынужденных транспортных расходов для поездки в отдаленно расположенную специализированную клинику.

И наконец, пациенты с выраженными симптомами и функциональными нарушениями, которые могут получить необходимую помощь только в специализированных клиниках, должны иметь такую возможность. Английский пилотный проект, который предусматривал максимально возможный перенос лечебных мероприятий из клиник на дом с обеспечением необходимой поддержки, показал, что такой подход освобождает время и место в онкологических клиниках для новых пациентов, отвечает интересам больных и повышает эффективность работы всей системы здравоохранения.¹⁰¹ Предполагается, что этот подход поможет Великобритании сэкономить около 90 млн фунтов стерлингов за 5 лет.¹⁰¹ Хотя организация и инфраструктура здравоохранения в США и Великобритании имеют существенные различия, эти результаты являются многообещающими и оправдывают проведение исследований, посвященных возможности использования такого подхода в США.

Для той категории онкологических больных, которые нуждаются в специализированной помощи, жизненно важным является получение своевременного направления к специалистам из мультидисциплинарных онколо-

гических команд, обеспечивающим реабилитацию, паллиативный уход, психологическую помощь, физиотерапию, диетотерапию, помощь в отказе от курения, а также уход в хосписе на терминальной стадии болезни. Реабилитационные мероприятия, паллиативный уход и психологические консультации помогают справляться с симптомами заболевания и повышают качество жизни.¹⁰²⁻¹⁰⁷ Программы реабилитации могут помочь пациентам сохранить работу,¹⁶ что способствует поддержанию определенного материального уровня. Паллиативный уход также может снизить расходы,¹⁰⁸ к тому же, как показывают исследования, и паллиативная,¹⁰⁹ и психологическая помощь¹¹⁰ улучшает выживаемость онкологических больных. Направления к специалистам по лечебной физкультуре и диетологии способствуют отказу от вредных привычек и переходу к более здоровому образу жизни, что помогает снизить риск развития сопутствующих заболеваний, свести к минимуму проявления таких симптомов, как, например, утомляемость и депрессия, и тем самым улучшить общее состояние пациентов.¹¹¹⁻¹¹⁶ И, наконец, реальная возможность своевременного помещения пациента в хоспис и оказания ему там оптимальной и адекватной помощи и ухода в самом конце жизни помогают членам семьи больного подготовиться к предстоящей потере.¹¹⁷

Персонализированный, адресный подход необходимо поддерживать не только на протяжении лечения, но и в период последующего наблюдения. Клинические руководства ACS по ведению пациентов с такими диагнозами, как рак молочной железы,^{40,118} рак предстательной железы,⁴¹ колоректальный рак,¹¹⁹ рак органов головы и шеи,¹²⁰ дают подробное описание ухода за больными после прохождения курса лечения, включая выявление возможных рецидивов, скрининг других видов рака, оценку физических и эмоциональных последствий болезни и лечения, в том числе отдаленных, пропаганду и поощрение здорового образа жизни и поддержание контактов с врачами. Многие пациенты, перенесшие рак, предпочитают и после лечения наблюдаться у своего онколога.¹²¹ Однако регулярные визиты таких пациентов в онкологические клиники отнимают много времени и ограничивают возможности приема новых пациентов, даже при передаче некоторых функций среднему медперсоналу, создавая необходимость открытия большего числа вакансий для онкологов и повышения их пенсионного возраста.¹²² В то же время не все пациенты после перенесенных онкологических заболеваний могут наблюдаться только у врачей первичного звена, которые, как часто случается, имеют ограниченные знания о долговременных и отдаленных последствиях рака.¹²³ Простой инструктаж врачей первичного звена по этим вопросам вряд ли принесет успех. У них множество обязанностей, включая лечение острых состояний, целого ряда хронических болезней и обеспечение профилактической помощи. Хотя врачи первичного звена играют определенную роль в дальнейшем наблюдении онкологических больных и лечении сопутствующих заболеваний, их опыт и компетентность в вопросах онкологии значи-

тельно варьируют,¹²³ к тому же большинство из них, даже те, кто работает в современных, хорошо оснащенных лечебных учреждениях, не имеют возможности оказывать любую требующуюся таким пациентам помощь.¹²⁴

Персонализированный, стратифицированный по уровню риска подход к наблюдению больных, перенесших онкологические заболевания, применяется в Великобритании и вводится в Австралии и других странах.^{125,126} Пациенты с высоким риском рецидива, отдаленными последствиями лечения и сопутствующими заболеваниями должны наблюдаться специалистами-онкологами или мультидисциплинарной командой врачей, в то время как пациенты с минимальными остаточными проявлениями и относительно низким риском отдаленных побочных последствий лечения могут наблюдаться у врачей первичного звена, при этом самостоятельно выполняя необходимые лечебные процедуры; пациенты со средним уровнем риска и сохраняющимися симптомами должны получать медицинскую помощь у врачей общей практики, имеющих опыт лечения онкологических больных. Проведенное в Северной Ирландии тестирование такого подхода к наблюдению больных, перенесших рак молочной железы, показало, что он на 20% улучшил соблюдение пациентками графика прохождения маммографии, при этом освободив их от дополнительных визитов к онкологу; сократил время ожидания приема в онкологических клиниках на 34% и позволил специалистам уделять больше времени тем пациентам, которые действительно в этом нуждаются.¹²⁷

И наконец, такой персонализированный подход может использоваться в отношении лиц, осуществляющих уход за онкологическими больными. Таким же образом можно оказывать им адресную помощь на основании оценки их потребностей по электронным анкетам. Например, если им нужны некие инструкции или информационные материалы, их можно связать с соответствующими интернет-ресурсами. Если они нуждаются в помощи, которую можно оказать на местном уровне, например в группе поддержки лиц, ухаживающих за больными, или если они хотят сделать небольшую передышку, они могут получить направление в соответствующие программы. И наконец, если они сами нуждаются в медицинской помощи, например страдают от тревожности или депрессии, они могут получить своевременное направление к соответствующему специалисту.

Приоритет 3. Популяризация и содействие внедрению новых методов предоставления медицинских услуг

Здравоохранения в США имеет разнообразную и сложную систему финансирования, и любые изменения этой системы происходят труднее, чем в странах, где здравоохранение финансируется из одного источника (как, например, в Великобритании). Очевидно, что переход к ценностно-ориентированному здравоохранению, внедрение новых методов и способов предоставления медицинских услуг пройдет легче, если у нас будут данные, подтверждающие, что с помощью этих методов мы сможем предоста-

влять пациентам, перенесшим рак, высококачественное, эффективное и недорогое медицинское обслуживание. Успешные изменения в системе потребуют соответствующей подготовки врачей, пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, и предоставления им информации о новых методах, например об оказании медицинских услуг с учетом стратификации риска, а также об отмене лишних и неэффективных услуг (например, ненужных анализов или слишком частых визитов к врачу). Внедрение этих методов также потребует создания инструментов, интегрирующих результаты ePROs, алгоритмы лечения и другие данные в электронные информационные системы, которые позволят лучше осуществлять коммуникацию между врачом и пациентом, будут стимулировать адекватные и своевременные медицинские назначения, обеспечивать помощь при самостоятельном лечении и проведении несложных процедур, там и тогда, когда это необходимо пациенту или ухаживающему лицу; а также производить контроль за влиянием этих новых компонентов системы здравоохранения на здоровье населения. Важно, чтобы эти новые методы способствовали устранению неравенства в получении медицинской помощи между отдельными группами населения, а не усугубляли существующие несоответствия. Необходимо приложить усилия, чтобы обеспечить всем равный доступ к новым важным элементам предоставления медицинской помощи. Это может включать создание службы телемедицины или других эффективных моделей предоставления медицинских услуг онкологическим пациентам по месту жительства с минимальными затратами. Кроме того, система навигации пациентов может помочь лучше координировать медицинскую помощь, в том числе среди социально неблагополучных слоев населения, не получающих полноценного медицинского обслуживания.^{128,129}

Необходима также работа со страховыми организациями для изучения новых моделей возмещения расходов и финансирования таких компонентов онкологической помощи, как система навигации пациентов, составление плана медицинских вмешательств, лечебная гимнастика, инструктаж лиц, осуществляющих уход за больными. Сотрудничество со страховыми компаниями также необходимо для тестирования и внедрения новых моделей онкологической помощи, например оказания онкологической помощи врачами первичного звена и средним медперсоналом, поскольку, по данным результатов исследований, финансовая конкуренция с приоритетными направлениями страховых компаний является барьером для внедрения этих новых моделей в клиническую практику.¹³⁰

Выводы: необходимы новые усилия

Рост числа людей с диагнозом онкологического заболевания в анамнезе ставит перед национальной системой здравоохранения новые задачи, связанные с удовлетворением специфических потребностей не только этой категории населения, но и лиц, осуществляющих уход за ними. Оказываемая им помощь не может быть одинаковой для

всех, напротив, она должна стать персонализированной и адресной. Нехватка онкологов, врачей первичного звена, медсестер,^{131–134} в сочетании с растущим числом пациентов (особенно людей пожилого возраста и представителей расовых и этнических меньшинств), увеличивающаяся стоимость онкологического лечения и ухода^{135,136} являются вызовом для американской системы здравоохранения. С переходом от «оплаты за визит» к ценностно-ориентированной системе медицинского обслуживания для предоставления полноценной и качественной онкологической помощи, не зависящей от нехватки врачей и не увеличивающей расходы системы здравоохранения, самих пациентов и их семей, потребуются определенные изменения. Согласованные усилия во всех сферах (клинической практике, исследованиях, образовании и политике) направленные на поддержку трех обозначенных приоритетных направлений: 1) регулярная оценка специфических потребностей пациентов и ухаживающих за ними лиц; 2) упрощение реализации адресного подхода на протяжении всего периода лечения и последующего наблюдения, предоставление помощи амбулаторно там, где это возможно; 3) распространение и поддержка новых методов, — могут коренным образом повлиять на здоровье и качество жизни людей с онкологическим диагнозом, а также лиц, осуществляющих уход за ними.

Онкологическое сообщество уже мобилизовано и продемонстрировало готовность к переменам. Благодаря усилиям всех заинтересованных участников уже началась работа по внедрению новых стратегий. Для ускорения прогресса в использовании ePROs в качестве инструмента для оценки потребностей и функционального статуса пациентов в 2017 г. Американский конгресс по реабилитационной медицине, Национальный институт рака (NCI) и еще 25 заинтересованных организаций попытались выработать консенсус относительно оптимальных способов оценки симптомов и функциональных возможностей пациентов, позволяющих своевременно принимать адресные меры. В неопубликованном пока докладе перечислено несколько мер и шагов, необходимых для внедрения системы таких оценок в онкологических клиниках.

Одним из примеров продолжающейся работы по совершенствованию оценок влияния рака на здоровье населения является совместный проект NCI и Департамента энергетики, направленный на быстрое получение необходимой информации из историй болезни пациентов и повышение эффективности обработки данных для онкологических регистров и эпидемиологических исследований.¹³⁷ Этот опыт можно в дальнейшем распространить на изучение влияния рака при помощи ePROs, что позволит выявить и проследить имеющиеся несоответствия и недочеты.

Несколько разработок также направлены на создание системы онкологической помощи, основанной на стратификации риска. ACS и ASCO провели в январе 2018 г. саммит, на котором наметили стратегии исследований, клинической работы и политики, направленные на внедре-

ние персонализированного, адресного подхода к ведению пациентов с онкологическими диагнозами в США. В сентябре 2018 г. ACS провело дополнительную встречу с целью определить приоритетные направления исследований, необходимых для внедрения моделей онкологической помощи, основанных на стратификации риска. Кроме того, на совещании NCI, запланированном на конец 2018 г., будут определены критерии качества онкологической помощи. Они должны базироваться на соотношении затрат и клинической ценности предоставляемых услуг. Если нация борется за повышение качества медицинской помощи, критерии качества должны быть четко определены, протестированы, оценены и внедрены в новые модели предоставления услуг здравоохранения.

Все организации и многие национальные лидеры, заинтересованные в повышении качества здравоохранения, должны определить наиболее эффективные пути сотрудничества в этих вопросах для обеспечения гарантии того, что все полезные инициативы будут поддерживаться, воплощаться в жизнь и надлежащим образом финансироваться. Больше внимания следует уделять злокачественным опухолям как хроническому заболеванию с отдаленными последствиями и различными побочными эффектами. Наша система здравоохранения должна быть сориентирована именно на такой подход. Инвестиции в новые методы лечения рака являются жизненно важными; новые методы лечения способствуют тому, что рак превращается из смертельного в хроническое заболевание, с которым все больше людей живут многие годы, и это, в свою очередь, приносит новые проблемы и осложнения, с ко-

торыми они вынуждены справляться. Недостаточное финансирование исследований, направленных на изучение отдаленных последствий рака, с которыми сталкиваются пациенты и лица, ухаживающие за ними, является попросту неэтичным. План научных исследований должен быть сбалансированным и отражать все проблемы противораковой борьбы от профилактики и ранней диагностики до лечения и изучения его последствий, вплоть до конца жизни больного.

И наконец, проект плана, представленный в этой статье, выявил многочисленные факторы, связанные с неодинаковыми исходами заболевания в различных группах населения. Многие из этих факторов коррелируют с социально-экономическими детерминантами болезни, например разницей в доходах, неравными возможностями получения образования и медицинской помощи, дискриминацией. Необходимо признать, что некоторые расовые и этнические сообщества и социальные группы, лица с низкими доходами сталкиваются с серьезными барьерами при получении медицинской помощи, в которой они нуждаются, и в результате их состояние здоровья не находится на желаемом уровне. Преодоление этих барьеров потребует адресного подхода на основании специфических потребностей этих групп населения, если мы хотим улучшить статистику онкологической выживаемости. Включение голосов онкологических больных и членов их семей в общенациональный диалог о причинах болезни и неравенства может быть мощным средством, которое поможет мобилизовать нацию и найти эффективные решения существующих проблем.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018. seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed August 22, 2018.
3. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer.* 2018;124:2785-2800.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:271-289.
5. Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the «Silver Tsunami»: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:1029-1036.
6. Vespa J, Armstrong DM, Medina L. Demographic Turning Points for the United States: Population Projections for 2020 to 2060. Current Population Reports, P25-1144. Washington, DC: US Census Bureau; 2018.
7. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27:2758-2765.
8. Lee Smith J, Hall IJ. Advancing health equity in cancer survivorship: opportunities for public health. *Am J Prev Med.* 2015;49(6 suppl 5):S477-S482.
9. Institute of Medicine, National Research Council; Hewitt M, Greenfield S, Stoval E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
10. Flink DM, Kondapalli LA, Kellar-Guenther Y. Priorities in fertility decisions for reproductive-aged cancer patients: Fertility Attitudes and Cancer Treatment Study. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017;6:435-443.
11. Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. Disability in activities of daily living among adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;61:94-106.
12. Pergolotti M, Deal AM, Lavery J, Reeve BB, Muss HB. The prevalence of potentially modifiable functional deficits and the subsequent use of occupational and physical therapy by older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6:194-201.
13. Naughton MJ, Weaver KE. Physical and mental health among cancer survivors: considerations for long-term care and quality of life. *NC Med J.* 2014;75:283-286.
14. Clauser SB, Arora NK, Bellizzi KM, Haffer SC, Topor M, Hays RD. Disparities in HRQOL of cancer survivors and non-cancer managed care enrollees. *Health Care Financ Rev.* 2008;29:23-40.
15. van Muijen P, Duijts SF, Bonefaas-Groenewoud K, van der Beek AJ, Anema JR. Factors associated with work disability in employed cancer survivors at 24-month sick leave [serial online]. *BMC Cancer.* 2014;14:236.
16. Alfano CM, Kent EE, Padgett LS, Grimes M, de Moor JS. Making cancer rehabilitation services work for cancer patients: recommendations for research and practice to improve employment outcomes. *PM R.* 2017;9:S398-S406.
17. Penttinen HM, Saarto T, KellokumpuLehtinen P, et al. Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. *Psychooncology.* 2011;20:1211-1220.

18. Braithwaite D, Satariano WA, Sternfeld B, et al. Long-term prognostic role of functional limitations among women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1468-1477.
19. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: a global patient and caregiver survey. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16:e411-e419.
20. Grotmol KS, Lie HC, Hjermstad MJ, et al. Depression—a major contributor to poor quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:889-897.
21. Poort H, Peters M, Bleijenberg G, et al. Psychosocial interventions for fatigue during cancer treatment with palliative intent [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD012030.
22. Kim Y, Yen IH, Rabow MW. Comparing symptom burden in patients with metastatic and nonmetastatic cancer. *J Palliat Med.* 2016;19:64-68.
23. Lam K, Zeng L, Zhang L, et al. Predictive factors of overall well-being using the EORTC QLQ-C15-PAL extracted from the EORTC QLQ-C30. *J Palliat Med.* 2013;16:402-408.
24. Cramarossa G, Chow E, Zhang L, et al. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2013;21:1709-1716.
25. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35:96-112.
26. Padgett LS, Asher A, Cheville A. The intersection of rehabilitation and palliative care: patients with advanced cancer in the inpatient rehabilitation setting. *Rehabil Nurs.* 2018;43:219-228.
27. Wittry SA, Lam NY, McNalley T. The value of rehabilitation medicine for patients receiving palliative care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2018;35:889-896.
28. Leach CR, Troeschel AN, Wiatrek D, et al. Preparedness and cancer-related symptom management among cancer survivors in the first year post-treatment. *Ann Behav Med.* 2017;51:587-598.
29. Stanton AL. Psychosocial concerns and interventions for cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2006;24:5132-5137.
30. Stanton AL, Ganz PA, Kwan L, et al. Outcomes from the Moving Beyond Cancer psychoeducational, randomized, controlled trial with breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:6009-6018.
31. Shi Q, Smith TG, Michonski JD, Stein KD, Kaw C, Cleeland CS. Symptom burden in cancer survivors 1 year after diagnosis: a report from the American Cancer Society's Studies of cancer survivors. *Cancer.* 2011;117:2779-2790.
32. Simard S, Thewes B, Humphris G, et al. Fear of cancer recurrence in adult cancer survivors: a systematic review of quantitative studies. *J Cancer Surviv.* 2013;7:300-322.
33. Butow P, Sharpe L, Thewes B, Turner J, Gilchrist J, Beith J. Fear of cancer recurrence: a practical guide for clinicians. *Oncology (Williston Park).* 2018;32:32-38.
34. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14:721-732.
35. Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, et al. Mental and physical health-related quality of life among US cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:2108-2117.
36. Zeltzer LK, Lu Q, Leisenring W, et al. Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:435-446.
37. Pergolotti M, Deal AM, Williams GR, et al. Activities, function, and health-related quality of life (HRQOL) of older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8:249-254.
38. Mariotto AB, Rowland JH, Ries LA, Scoppa S, Feuer EJ. Multiple cancer prevalence: a growing challenge in longterm survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:566-571.
39. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1083-1095.
40. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:43-73.
41. Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:225-249.
42. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anti-cancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:309-325.
43. Alfano CM, Peng J, Andridge RR, et al. Inflammatory cytokines and comorbidity development in breast cancer survivors versus noncancer controls: evidence for accelerated aging? *J Clin Oncol.* 2017;35:149-156.
44. Hurria A, Jones L, Muss HB. Cancer treatment as an accelerated aging process: assessment, biomarkers, and interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e516-e522.
45. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer.* 2015;121:758-765.
46. Ness KK, Mertens AC, Hudson MM, et al. Limitations on physical performance and daily activities among longterm survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med.* 2005;143:639-647.
47. Stein KD, Syrjala KL, Andrykowski MA. Physical and psychological longterm and late effects of cancer. *Cancer.* 2008;112:2577-2592.
48. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77:109-130.
49. Stergiou-Kita M, Grigorovich A, Tseung V, et al. Qualitative meta-synthesis of survivors' work experiences and the development of strategies to facilitate return to work. *J Cancer Surviv.* 2014;8:657-670.
50. Islam T, Dahlui M, Majid HA, et al. Factors associated with return to work of breast cancer survivors: a systematic review [serial online]. *BMC Public Health.* 2014;14(suppl 3):S8.
51. Sun Y, Shigaki CL, Armer JM. Return to work among breast cancer survivors: a literature review. *Support Care Cancer.* 2017;25:709-718.
52. Chang S, Long SR, Kutikova L, et al. Estimating the cost of cancer: results on the basis of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999 to 2000. *J Clin Oncol.* 2004;22:3524-3530.
53. Ness KK, Krull KR, Jones KE, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol.* 2013;31:4496-4503.
54. Henderson TO, Ness KK, Cohen HJ. Accelerated aging among cancer survivors: from pediatrics to geriatrics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014;2014:e423-e430.
55. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:653-663.
56. Bhatia S, Armenian SH, Armstrong GT, et al. Collaborative research in childhood cancer survivorship: the current landscape. *J Clin Oncol.* 2015;33:3055-3064.w.
57. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton K, Barnea D, Chow EJ, Donaldson SS. Temporal trends in chronic disease among survivors of childhood cancer diagnosed across three decades: a report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(18 suppl):LBA10500.
58. Zheng DJ, Krull KR, Chen Y, et al. Long-term psychological and educational outcomes for survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2018;124:3220-3230.
59. Crom DB, Ness KK, Martinez LR, et al. Workplace experiences and turnover intention among adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 2018;12:469-478.
60. Bredart A, Kop JL, Efficace F, et al. Quality of care in the oncolo-

- gy outpatient setting from patients' perspective: a systematic review of questionnaires' content and psychometric performance. *Psychooncology*. 2015;24:382-394.
61. National Alliance for Caregiving in Partnership with the National Cancer Institute and the Cancer Support Community. *Cancer Caregiving in the US. An Intense, Episodic, and Challenging Care Experience*. Bethesda, MD: National Alliance for Caregiving; 2016.
 62. Applebaum AJ, Breitbart W. Care for the cancer caregiver: a systematic review. *Palliat Support Care*. 2013;11:231-252.
 63. Kim Y, Baker F, Spillers RL, Wellisch DK. Psychological adjustment of cancer caregivers with multiple roles. *Psychooncology*. 2006;15:795-804.
 64. Williams AL, Bakitas M. Cancer family caregivers: a new direction for interventions. *J Palliat Med*. 2012;15:775-783.
 65. Kim Y, Kashy DA, Spillers RL, Evans TV. Needs assessment of family caregivers of cancer survivors: three cohorts comparison. *Psychooncology*. 2010;19:573-582.
 66. Mellon S, Kershaw TS, Northouse LL, Freeman-Gibb L. A family-based model to predict fear of recurrence for cancer survivors and their caregivers. *Psychooncology*. 2007;16:214-223.
 67. Given BA, Sherwood P, Given CW. Support for caregivers of cancer patients: transition after active treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2015-2021.
 68. Kim Y, Carver CS, Spillers RL, LoveGhaffari M, Kaw CK. Dyadic effects of fear of recurrence on the quality of life of cancer survivors and their caregivers. *Qual Life Res*. 2012;21:517-525.
 69. Northouse LL, Katapodi MC, Song L, Zhang L, Mood DW. Interventions with family caregivers of cancer patients: meta-analysis of randomized trials. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:317-339.
 70. Waldron EA, Janke EA, Bechtel CF, Ramirez M, Cohen A. A systematic review of psychosocial interventions to improve cancer caregiver quality of life. *Psychooncology*. 2013;22:1200-1207.
 71. Kent EE, Rowland JH, Northouse L, et al. Caring for caregivers and patients: research and clinical priorities for informal cancer caregiving. *Cancer*. 2016;122:1987-1995.
 72. National Alliance for Caregiving. *From Insight to Advocacy: Addressing Family Caregiving as a National Public Health Issue*. Bethesda, MD: National Alliance for Caregiving; 2018.
 73. Nekhlyudov L, Ganz PA, Arora NK, Rowland JH. Going beyond being lost in transition: a decade of progress in cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2017;35:1978-1981.
 74. National Academies of Sciences Engineering and Medicine. *Long-Term Survivorship Care After Cancer Treatment: Proceedings of a Workshop*. Washington, DC: The National Academies Press; 2018.
 75. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372:793-795.
 76. Alfano CM, Zucker DS, Pergolotti M, et al. A precision medicine approach to improve cancer rehabilitation's impact and integration with cancer care and optimize patient wellness. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2017;5:64-73.
 77. Stout NL, Binkley JM, Schmitz KH, et al. A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer*. 2012;118:2191-2200.
 78. Alfano CM, Cheville AL, Mustian K. Developing high-quality cancer rehabilitation programs: a timely need. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:241-249.
 79. Gondek K, Sagnier PP, Gilchrist K, Woolley JM. Current status of patient-reported outcomes in industry-sponsored oncology clinical trials and product labels. *J Clin Oncol*. 2007;25:5087-5093.
 80. Zhang B, Lloyd W, Jahanzeb M, Hassett MJ. Use of patient-reported outcome measures in quality oncology practice initiative-registered practices: results of a national survey [published online ahead of print September 12, 2018]. *J Oncol Pract*. doi: <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00088>
 81. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:557-565.
 82. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*. 2017;318:197-198.
 83. Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. *Clinical cancer advances 2018: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*. 2018;36:1020-1044.
 84. Chen J, Ou L, Hollis SJ. A systematic review of the impact of routine collection of patient reported outcome measures on patients, providers and health organisations in an oncologic setting [serial online]. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:211.
 85. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q*. 2014;92:754-775.
 86. Jensen RE, Snyder CF, Abernethy AP, et al. Review of electronic patient-reported outcomes systems used in cancer clinical care. *J Oncol Pract*. 2014;10:e215-e222.
 87. Jensen RE, Rothrock NE, DeWitt EM, et al. The role of technical advances in the adoption and integration of patient-reported outcomes in clinical care. *Med Care*. 2015;53:153-159.
 88. Berry LL, Dalwadi SM, Jacobson JO. Supporting the supporters: what family caregivers need to care for a loved one with cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13:35-41.
 89. Cella D, Hahn EA, Jensen SE, et al. *Patient-Reported Outcomes in Performance Measurement*. Research Triangle Park, NC: RTI Press; 2015.
 90. Basch E, Snyder C, McNiff K, et al. Patient-reported outcome performance measures in oncology. *J Oncol Pract*. 2014;10:209-211.
 91. National Quality Forum. *Patient Reported Outcomes (PROs) in Performance Measurement*. Washington, DC: National Quality Forum; 2013.
 92. Basch E, Spertus J, Dudley RA, et al. Methods for developing patient-reported outcome-based performance measures (PRO-PMs). *Value Health*. 2015;18:493-504.
 93. Centers for Medicare & Medicaid Services. *Blueprint for the CMS Measures Management System. Version 12.0*. Washington, DC: Centers for Medicare & Medicaid Services. 2016.
 94. Troeschel A, Smith T, Castro K, et al. The development and acceptability of symptom management quality improvement reports based on patient-reported data: an overview of methods used in PROSSES. *Qual Life Res*. 2016;25:2833-2843.
 95. Hildon Z, Neuburger J, Allwood D, van der Meulen J, Black N. Clinicians' and patients' views of metrics of change derived from patient reported outcome measures (PROMs) for comparing providers' performance of surgery [serial online]. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:171.
 96. Smith TG, Castro KM, Troeschel AN, et al. The rationale for patient-reported outcomes surveillance in cancer and a reproducible method for achieving it. *Cancer*. 2016;122:344-351.
 97. Cheville AL, Mustian K, Winters-Stone K, Zucker DS, Gamble GL, Alfano CM. Cancer rehabilitation: an overview of current need, delivery models, and levels of care. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2017;28:1-17.
 98. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ Couns*. 2002;48:177-187.
 99. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med*. 2003;26:1-7.
 100. Kim KK, Bell JF, Reed SC, Whitney R. Coordination at the point of need. In: *Oncology Informatics, 1st edn*. Hesse BW, Ahern D, Beckjord E (eds). London, UK: Academic Press; 2016: pp. 81-100.
 101. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). *Stratified Cancer Pathways: Redesigning Services for Those Living With or Beyond Cancer*. London, UK: NHS Improvement; 2013. nice.org.uk/savingsandproductivityandlocalpracticeresource?id=2632. Accessed August 22, 2018.
 102. Lee YJ, Hyun MK, Jung YJ, Kang MJ, Keam B, Go SJ.

- Effectiveness of education interventions for the management of cancer pain: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:4787-4793.
103. Meneses-Echavez JF, Gonzalez-Jimenez E, Ramirez-Velez R. Effects of supervised exercise on cancer-related fatigue in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis [serial online]. *BMC Cancer*. 2015;15:77.
 104. Shao Y, Zhong DS. Manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema [serial online]. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:e12517.
 105. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD005001.
 106. Huang HP, He M, Wang HY, Zhou M. A meta-analysis of the benefits of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on psychological function among breast cancer (BC) survivors. *Breast Cancer*. 2016;23:568-576.
 107. Zeng Y, Cheng AS, Chan CC. Meta-analysis of the effects of neuropsychological interventions on cognitive function in non-central nervous system cancer survivors. *Integr Cancer Ther*. 2016;15:424-434.
 108. Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C. Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: a literature review. *Palliat Med*. 2014;28:130-150.
 109. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:733-742.
 110. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26:31-43.
 111. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD008465.
 112. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD007566.
 113. Morey MC, Snyder DC, Sloane R, et al. Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1883-1891.
 114. Demark-Wahnefried W, Colditz GA, Rock CL, et al. Quality of life outcomes from the Exercise and Nutrition Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY)-randomized weight loss trial among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154:329-337.
 115. Swisher AK, Abraham J, Bonner D, et al. Exercise and dietary advice intervention for survivors of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Support Care Cancer*. 2015;23:2995-3003.
 116. McCarroll ML, Armbruster S, Frasure HE, et al. Self-efficacy, quality of life, and weight loss in overweight/ obese endometrial cancer survivors (SUCCEED): a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2014;132:397-402.
 117. Cagle JG, Kovacs PJ. Informal care-givers of cancer patients: perceptions about preparedness and support during hospice care. *J Gerontol Soc Work*. 2011;54:92-115.
 118. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:611-635.
 119. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society colorectal cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:428-455.
 120. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:203-239.
 121. Hudson SV, Miller SM, Hemler J, et al. Adult cancer survivors discuss follow-up in primary care: 'not what I want, but maybe what I need'. *Ann Fam Med*. 2012;10:418-427.
 122. American Association of Medical Colleges (AAMC) Center for Workforce Studies. Forecasting the Supply of and Demand for Oncologists: A Report to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) From the AAMC Center for Workforce Studies. Washington, DC: American Association of Medical Colleges; 2007. d14a.org/uploads/pdf/Oncology%20Workforce%20Report%20FINAL.pdf. Accessed August 22, 2018.
 123. Potosky AL, Han PK, Rowland J, et al. Differences between primary care physicians' and oncologists' knowledge, attitudes and practices regarding the care of cancer survivors. *J Gen Intern Med*. 2011;26:1403-1410.
 124. Rubinstein EB, Miller WL, Hudson SV, et al. Cancer survivorship care in advanced primary care practices: a qualitative study of challenges and opportunities. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1726-1732.
 125. Richards M, Corner J, Maher J. The National Cancer Survivorship Initiative: new and emerging evidence on the ongoing needs of cancer survivors. *Br J Cancer*. 2011;105(suppl 1):S1-S4.
 126. Jefford M, Rowland J, Grunfeld E, Richards M, Maher J, Glaser A. Implementing improved post-treatment care for cancer survivors in England, with reflections from Australia, Canada and the USA. *Br J Cancer*. 2013;108:14-20.
 127. Macmillan Cancer Support. Evaluation of the Transforming Cancer Follow-Up Programme in Northern Ireland. Final Report. London, UK: MacMillan Cancer Support; 2015. macmillan.org.uk/_images/transforming-cancer-follow-up-programme_tcm9-283698.pdf. Accessed August 22, 2018.
 128. Post DM, McAlearney AS, Young GS, Krok-Schoen JL, Plascak JJ, Paskett ED. Effects of patient navigation on patient satisfaction outcomes. *J Cancer Educ*. 2015;30:728-735.
 129. Pratt-Chapman M, Simon MA, Patterson AK, Risendal BC, Patierno S. Survivorship navigation outcome measures: a report from the ACS patient navigation working group on survivorship navigation. *Cancer*. 2011;117:3575-3584.
 130. O'Malley D, Hudson SV, Nekhyudov L, et al. Learning the landscape: implementation challenges of primary care innovators around cancer survivorship care. *J Cancer Surviv*. 2017;11:13-23.
 131. Hortobagyi GN, American Society of Clinical Oncology. A shortage of oncologists? The American Society of Clinical Oncology workforce study. *J Clin Oncol*. 2007;25:1468-1469.
 132. Erikson C, Salsberg E, Forte G, Bruinooge S, Goldstein M. Future supply and demand for oncologists: challenges to assuring access to oncology services. *J Oncol Pract*. 2007;3:9-86.
 133. Association of American Medical Colleges. The Complexities of Physician Supply and Demand: Projections from 2016 to 2030. 2018 Update. Washington, DC: Association of American Colleges; 2018. aamc-black.global.ssl.fastly.net/production/media/filer_public/85/d7/85d7b689-f417-4ef097fb-ecc129836829/aamc_2018_workforce_projections_update_april_11_2018.pdf. Accessed August 22, 2018.
 134. American Society of Clinical Oncology. The state of cancer care in America, 2014: a report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract*. 2014;10:119-142.
 135. 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.
 136. Zheng Z, Yabroff KR, Guy GP Jr et al. Annual medical expenditure and productivity loss among colorectal, female breast, and prostate cancer survivors in the United States [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djv382.
 137. National Cancer Institute. National Language Processing to Support Cancer Surveillance. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. surveillance.cancer.gov/blog/node/4. Accessed August 22, 2018.

Оптимальное лечение боли у пациентов с онкологическими диагнозами на современном этапе

Бетанн М. Скарборо, MD¹; Кардинале Б. Смит, MD, PHD^{2,3}

¹Доцент, отделение гериатрии и паллиативной помощи Брукдейл, Медицинская школа Икана Медицинского центра Маунт-Синай, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк; ²доцент, отделение гематологии и медицинской онкологии, отделение гериатрии и паллиативной помощи Брукдейл, Медицинская школа Икана Медицинского центра Маунт-Синай, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк; ³директор по качеству онкологической помощи, Система здравоохранения Маунт-Синай, Онкологический институт Тиша, Медицинская школа Икана Медицинского центра Маунт-Синай, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin. 2018;68:182-196. © 2018 American Cancer Society

Резюме. Боль является одним из основных симптомов у пациентов с онкологическим диагнозом. Адекватная оценка и лечение боли имеют решающее значение для улучшения качества жизни и клинических исходов в этой категории больных. Авторы описывают современный подход к безопасному и эффективному лечению боли, вызванной онкологическим заболеванием, обобщая данные о важности контроля над этим симптомом, существующих препятствиях, наиболее эффективных методах обезболивания, использовании опиоидных анальгетиков у пациентов с высоким риском развития наркотической зависимости, а также о лечении боли у пациентов, перенесших рак.

Ключевые слова: зависимость, адъюванты, рак, опиоиды, оценка боли, лечение боли.

Введение

Недавний обзор публикаций за последние 40 лет показал, что 64% пациентов с поздними стадиями рака страдают от боли; 59% больных, получающих лечение от рака в настоящее время, сообщают о том, что испытывают боль и около 30% пациентов продолжают испытывать боль даже после завершения курса лечения.¹ Хотя в большинстве стран мира основным препятствием на пути эффективной борьбы с этим симптомом является недостаточная доступность опиоидных анальгетиков,² даже в тех странах, где они доступны, боль остается одной из основных проблем и оказывает существенное влияние на клинические исходы. Наличие и тяжесть болевого синдрома имеют важные клинические последствия, поскольку боль является одной из составляющих качества жизни, связанного с состоянием здоровья (health-related quality of life – HRQOL), и имеет прогностическое значение для выживаемости.^{3,4} Кроме того, наличие этого симптома может как положительно, так и отрицательно повлиять на результат лечения. Недооценка врачом его важности может привести к снижению удовлетворенности пациента полученным лечением.⁵ Недостаточный контроль боли также связан с состоянием психоэмоционального дискомфорта и снижением социальной активности.⁶ И наоборот, адекватное лечение и постоянный контроль болевого синдрома повышают HRQOL, снижают количество дополнительных обращений за медицинской помощью и улучшают соблюдение пациентами режима противоопухолевой терапии.⁷ Однако, несмотря на то что влияние боли на клинические исходы общепризнанно, ее лечение у онкологических пациентов часто бывает недостаточным. Проведенные исследования показали, что нам есть к чему стремиться: несмотря на то что, по оценкам, неадекватное обезболивание снизилось на 25% за период с 2007 по 2013 г., примерно треть онкологических больных все еще не получают достаточного лечения.⁸ Хотя распространенность болевого синдрома варьирует в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания,¹ исследования не продемонстрировали значительных различий в этом аспекте между солидными и гематологическими злокачественными опухолями,^{9,10} отражая тот факт, что боль является универсальным симптомом в онкологии. Это означает, что все врачи, чьими пациентами являются онкологические больные, должны обладать определенными знаниями, понимать основные принципы лечения боли

и возможные препятствия для его успешного осуществления, особенно с учетом роли и распространенности этого симптома.

Барьеры на пути адекватного лечения боли

Существующие барьеры можно разделить на несколько категорий: 1) отношение к обезболиванию в обществе; 2) системные и законодательные барьеры; 3) барьеры, связанные с некомпетентностью врачей; 4) барьеры, связанные с отношением пациентов; 5) расовое и социально-экономическое неравенство в оценке и лечении боли.

Изменения в обществе

Произошедшие в обществе изменения коснулись не только онкологических больных: они повлияли и на пациентов, испытывающих хронические боли, не связанные со злокачественными опухолями. В 1980-х – начале 1990-х годов появились первые публикации, в которых поднимались вопросы о том, насколько адекватно врачи лечат боль,¹¹ как пациенты, живущие с хронической болью, оценивают качество лечения¹² и следует ли рекомендовать анальгетики при хронической боли.¹³ В 1996 г. произошел качественный сдвиг в этом вопросе, поскольку Американское общество по изучению боли (American Pain Society) предложило рассматривать боль как «пятый жизненный показатель» и всячески поощрять измерение и активное лечение боли.¹⁴ К началу 1999 г. Управление по вопросам здоровья ветеранов (Veterans Health Administration) внедрило инициативу «Боль как пятый жизненный показатель» и стало требовать оценки боли по числовой шкале при каждом визите к врачу.¹⁵ Эта новая концепция боли как объективного признака (а не как субъективного симптома), требующего лечения, т. е. снижения его числового показателя, должна была бы сопровождаться более активной организацией мультидисциплинарных семинаров по обезболиванию. Однако недостаточное возмещение затрат на такие семинары при существующей модели здравоохранения, увеличение стоимости лечения и финансового давления в медицинских центрах, а также нацеленность на обеспечение обезбоживания только во время проведения медицинских вмешательств помешали расширению этой полезной практики. Недостаток мультидисциплинарных семинаров по обезболиванию, ограниченное понимание клиницистами разницы между острой и хронической болью и два небольших исследования, сообщивших о низком риске возможного привыкания, привели к тому, что врачи стали более свободно использовать опиоиды для лечения боли, независимо от ее этиологии.¹⁶ Однако с того времени накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что у 50–70% пациентов с хронической болью, не связанной со злокачественными заболеваниями, отсутствует ответ на опиоидные анальгетики; кроме того, данные о безопасности и эффективности использования опиоидов в этой категории больных свыше 4 мес ограничены.¹⁷ К 2006 г. стало ясно, что включение боли в список жизненных по-

казателей не повлияло на качество ее лечения.¹⁵ Одновременно было признано, что лечение хронической неонкологической боли должно быть направлено на улучшение качества жизни и функциональных исходов, а не просто на снижение ее количественных показателей. Понимание того, что длительное использование опиоидов не позволяет достичь этих целей,^{18,19} заставило маятник качнуться в противоположную сторону: опиоиды стали прописывать реже, и в 2016 г. Американская медицинская ассоциация (American Medical Association) отказалась от рекомендаций контролировать боль так же, как другие жизненные признаки.²⁰ Однако подход к лечению боли, принятый в 1990-е годы, привел к увеличению использования опиоидных препаратов, и сейчас в США все еще наблюдаются последствия их бесконтрольного назначения, начавшегося более 15 лет назад. С 1992 по 2003 г. число американцев, получавших обезболивающие препараты по назначению врачей, удвоилось – с 7,5 млн до 15,1 млн человек,²¹ а с 2000 по 2010 г. количество рецептов на опиоиды увеличилось почти в 4 раза.²² Эпидемия злоупотребления обезболивающими сложна и охватывает, помимо назначаемых врачами препаратов (часть из них приобретается незаконно у друзей или родственников²³), также нелегальный оборот опиоидных анальгетиков²⁴ и их использование в сочетании с другими лекарствами.²⁵ Эта эпидемия привела к введению некоторых мер регулирования: многие штаты приняли Программы контроля рецептурных препаратов (Prescription Drug Monitoring Programs – PDMPs),²⁶ чтобы предотвратить злоупотребление опиоидными анальгетиками. В 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США (Food and Drug Administration – FDA) потребовало от производителей препаратов, содержащих опиоиды длительного действия, финансировать постоянное обучение врачей их правильному назначению и оценке их эффекта.²⁷ Более того, недавно было выдвинуто требование отозвать с рынка препарат Opana Extended Release (оксиморфона гидрохлорид пролонгированного действия), поскольку появились обоснованные сомнения в том, что его польза превышает риск.²⁸ Хотя онкологические больные – это не та категория населения, которая в первую очередь страдает от злоупотребления опиоидными анальгетиками, все эти изменения могут коснуться и их и усугубить препятствия на пути к адекватному лечению боли. Кроме того, онкологи должны знать, чем клинические руководства по лечению хронической неонкологической боли отличаются от руководств по обезболиванию онкологических больных, и учитывать это при выборе стратегии лечения, поскольку пациенты с хронической болью в отсутствие активного злокачественного процесса могут получать такое же обезбоживание, как и больные без злокачественных опухолей.

Системные и законодательные барьеры

В свете изменившегося отношения к использованию опиоидов были приняты меры для обеспечения прозрач-

ности их назначения, в частности, разработка и внедрение PDMP, усиление требований к выдаче предварительного разрешения и повышение квалификации клиницистов в вопросах обезбоживания. PDMP могут предоставить врачам важную информацию о том, назначались ли ранее пациенту рецептурные обезболивающие, какие именно препараты он принимал и какой врач назначал эти препараты. По состоянию на август 2017 г. все 50 штатов и округ Колумбия имели подобные программы, хотя в штате Миссури PDMP не применялась повсеместно.²⁹ Кроме того, многие страховые компании включили в свои программы требование предварительного разрешения на опиоиды. В начале этого года страховая компания Cigna объявила о том, что ограничит количество впервые назначаемых опиоидов немедленного действия и будет требовать предварительного разрешения на использование опиоидов длительного действия в том случае, если они не назначаются для лечения серповидноклеточной анемии, рака или для лечения больных в хосписах.³⁰ Интересно, что эта же компания несколькими месяцами ранее отказалась от требования предварительного разрешения на лечение опиоидной зависимости.³¹ Компания CVS Health также ввела подобные ограничения в своей аптечной сети.

Хотя на онкологических больных — в особенности на тех, кто получает паллиативное лечение или находится в хосписе, — часто не распространяются такие строгие требования, эти нововведения создают «эффект просачивания», увеличивая количество бумаг и телефонных звонков, необходимых для объяснения клинической необходимости назначения опиоидных анальгетиков пациентам, страдающим от рака. И наконец, хотя и наметился сдвиг в обучении врачей надлежащему лечению боли, образовательные программы часто фокусируют внимание на неадекватном поведении пациентов, требующих необоснованного назначения обезболивающих, а также на лечении боли, не связанной с онкологическими заболеваниями.³² Естественно, такой подход не может соответствовать принципам обучения врачей безопасному и эффективному использованию опиоидов для лечения боли, сопровождающей активный злокачественный процесс.

Барьеры, связанные с некомпетентностью врачей

Недостаток специалистов, нежелание врачей назначать опиоидные препараты и существующие законодательные ограничения часто называют в качестве барьеров на пути к эффективному лечению боли, однако наиболее важной причиной остается все же некомпетентность врачей в этом вопросе.^{33–35} Недостаток знаний о лечении боли — распространенное явление среди клиницистов. Молодые специалисты, интерны и ординаторы, часто даже не имеют представления о том, как справиться с болевым синдромом, и эта ситуация незначительно меняется к моменту окончания их обучения.³⁶ Это и неудивительно, если учесть, как мало времени уделяется по-

добным вопросам в медицинском вузе и на протяжении всей дальнейшей карьеры врача. Лечение боли не входит в обязательные требования, установленные для врачей Аккредитационным советом по высшему медицинскому образованию (Accreditation Council for Graduate Medical Education),³⁷ а опрос американских онкологов показал, что среднее время, отводимое ежегодно на программу обучения по обезболиванию, составляет примерно 1,3 ч.³⁵ Врачи не всегда понимают общие принципы обезбоживания (например, титрование эквивалентных доз опиоидов) и не всегда знают разницу между псевдозависимостью, привыканием, физиологической зависимостью и наркоманией³³ (табл. 1),^{38–42} что является исключительно важным при использовании обезболивающих препаратов. Опрос онкологов выявил, что они часто даже не подозревают о пробелах в своих знаниях. По результатам этого же опроса обнаружилось несоответствие между тем, как онкологи оценивали свое умение лечить боль, и тем, как они решали предложенную клиническую задачу.³⁵ Дополнительный опрос также показал, что врачи хотели бы получать больше информации по оценке и лечению боли. Ряд проблем связан также опиоидными анальгетиками, а также с консультированием пациентов по поводу безопасности приема подобных препаратов.²⁷

Барьеры, связанные с отношением пациентов

Ряд проблем связан также с отношением пациентов к вопросам обезбоживания. Часто пациенты обеспокоены тем, что боль может иметь плохое прогностическое значение и означает прогрессирование болезни.³³ Кроме того, больные могут быть озабочены отношением врача к данному симптому, его оценкой степени проявления боли и/или необходимостью назначения опиоидных анальгетиков.²⁶ Это может способствовать нежеланию пациента сообщать врачу о наличии боли или усиливать изначальное предубеждение против приема наркотических препаратов. Существуют также финансовые барьеры, которые могут повлиять на доступность опиоидных анальгетиков для многих пациентов.³³ Врачи должны всегда учитывать стоимость препаратов, которые они назначают. Цены на опиоиды, как рыночные, так и покрываемые страховкой, растут примерно на 5–9% в год⁴³, что значительно опережает инфляцию. Это может привести к тому, что общая стоимость лечения от рака (куда входят и цены на анальгетики) станет непосильной для больных.⁴⁴

Расовое и социально-экономическое неравенство

В США существует расовое и этническое неравенство в отношении оценки и лечения боли, при этом доступ к опиоидным препаратам в различных расовых и этнических группах значительно варьирует.⁴⁵ Часто препятствием к получению адекватного обезбоживания представителями национальных меньшинств служит предвзятость врачей.^{46,47} Представители этих групп населения чаще, чем

Таблица 1. Терминология и дефиниции

Термин	Определение	Источник
Привыкание	Потеря эффекта вследствие длительного употребления препарата; требуется более высокая доза для достижения такого же анальгезирующего эффекта	Anghelescu, 2013 ³⁸
Физиологическая зависимость	Развитие синдрома отмены при внезапном прекращении приема препарата или назначении его антагониста	Anghelescu, 2013 ³⁸
Псевдозависимость	У пациента развивается дистресс, он пытается получить препарат, поскольку контроль боли неадекватен; обычно псевдозависимость исчезает при достижении адекватного контроля боли	Weissman, 2009 ³⁹
Наркомания	В «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим заболеваниям» (5-е изд.) приводится полный перечень критериев для слабой, умеренной и тяжелой наркозависимости; отдельные критерии включают: прием опиоидов в больших количествах, чем назначено, или дольше, чем назначено; желание сократить прием препарата, но невозможность это сделать; непреодолимая тяга к препарату; снижение социальной и профессиональной активности	Американская психиатрическая ассоциация, 2013 ⁴⁰
Соотношение эквивалентных доз	Соотношение доз двух опиоидов, требующихся для достижения одинакового анальгезирующего эффекта	Pereira, 2001 ⁴¹
Тотальная боль	Боль, которая включает не только физическое, но и психическое, психологическое, эмоциональное и душевное страдание; концепция «тотальной боли» была разработана Сесили Сондерс в 1960-е годы	Clark, 1999 ⁴²

белые американцы, испытывают сильные боли уже во время постановки онкологического диагноза, и тем не менее их шансы на получение адекватного лечения боли гораздо ниже. Врачи склонны недооценивать боль у представителей национальных меньшинств: две трети латиноамериканцев и почти 75% афроамериканцев имеют гораздо более высокий уровень боли, чем считают их врачи.⁴⁸ Афроамериканцам реже, чем белым американцам, прописывают опиоиды,^{45,49} и даже если опиоиды назначаются, многие пациенты сообщают о том, что продолжают испытывать сильную боль.⁴⁹ Хотя это неравенство сохраняется во всех социальных слоях общества, в целом опиоиды чаще прописывают пациентам с более высоким социоэкономическим статусом.⁵⁰ Но даже если врач назначил обезболивающие, на местном уровне существуют барьеры для получения таких препаратов в аптеках. Исследование, проведенное более 15 лет назад, продемонстрировало, что только 25% аптек в районах, где проживает преимущественно небелое население, продавали опиоиды, по сравнению с 75% в районах, населенных белыми.⁵¹ Последующие исследования показали отсутствие прогресса в искоренении этого неравенства: в 2005 г. анализ деятельности аптек в штате Мичиган также продемонстрировал, что возможность приобретения опиоидов в аптеках, расположенных в районах проживания национальных меньшинств, в 50 раз меньше, чем в аптеках, расположенных в соседних «белых» районах. Хотя эти исследования не учитывали уровень дохода, есть данные о том, что в аптеках, расположенных в бедных районах, практически невозможно купить обезболивающие.⁵² Эти «аптеч-

ные пустыни» в районах компактного проживания национальных меньшинств, где аптек либо не хватает,⁵³ либо они не продают обезболивающие по рецептам,⁵⁴ лишают население доступа к необходимым препаратам и возможности получать адекватное лечение боли. Несмотря на многочисленные инициативы, предпринятые за последние 15 лет для ликвидации этого неравенства,⁵⁵ проблема по-прежнему остается актуальной для всей страны. В свете существования всех перечисленных законодательных, социальных, образовательных и межкультурных барьеров, препятствующих надлежащему использованию опиоидов для лечения боли, очевидно, насколько важным является для практикующих врачей, которым придется иметь дело с тяжелыми больными, понимание того, как правильно производить оценку боли и разработать план ее безопасного и эффективного лечения.

Оценка боли

Многочисленные онкологические сообщества подтверждают важность скрининга и лечения боли. Национальная всеобщая онкологическая сеть (The National Comprehensive Cancer Network) разработала рекомендации по лечению боли у взрослых пациентов с онкологическими диагнозами. Полная оценка боли включает оценку ее интенсивности, этиологии и патофизиологии, а также установление целевого показателя боли или функционального результата, к которому стремится пациент.⁵⁶ Подчеркивая важность стратегий адекватного лечения боли, Инициатива за качественную онкологическую практику (Quality Oncology Practice Initiative)

включила документальную оценку боли в список показателей качества предоставляемой медицинской помощи.⁵⁷ Кроме того, врачи должны оценивать изменения в показателях боли (наивысшее значение, низшее значение, среднее значение за прошедшую неделю) и ответ на анальгетики, чтобы видеть, как изменяется боль со временем, а не только оценивать боль, испытываемую пациентом во время визита.⁵⁸ Это может быть сделано путем опроса пациента или с помощью ведения «дневника боли»; можно использовать оба способа. В основном, боль, не связанная с угрозой жизни и чрезвычайными ситуациями в онкологии (такими как компрессия спинного мозга, угроза перелома, синдром верхней полой вены и т. д.), может успешно лечиться в амбулаторных условиях.

Значение боли

Боль — это сложное, многомерное состояние; на физическую боль оказывают влияние многие факторы, что отражено в концепции «тотальной боли» (см. табл. 1).^{38–42} Предшествующий болевой опыт пациента, межкультурные и религиозные представления о боли, экзистенциальное страдание, личное (или сформированное в семье) отношение к боли, использование анальгетиков влияют на возможности врача эффективно лечить боль. Все эти факторы должны быть соответственно оценены и изучены для правильного выстраивания взаимоотношений с пациентом и для преодоления барьеров на пути к эффективному лечению боли.⁶

Оценка боли у психически здоровых пациентов

Существует несколько способов оценки и измерения интенсивности боли. Пациент в ясном сознании способен оценить боль по числовой шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (невыносимая боль). В качестве альтернативы пациент может использовать категориальную или визуальную аналоговую шкалу (отсутствие боли, незначительная боль, умеренная боль, сильная боль).^{56,59} Врач должен постараться найти шкалу, наиболее удобную для конкретного пациента, и использовать ее при каждом его визите для отслеживания изменений интенсивности боли с течением времени.

Оценка боли у пациентов с когнитивными нарушениями

Пациенты со сниженной когнитивной функцией не всегда способны описать боль, тем не менее врач может получить необходимые данные для составления плана лечения. Необходимо обратить внимание на невербальные признаки дискомфорта (такие как возбуждение, раздражительность, беспокойство, гримасы, смущение). Пациенты, способные к вербальному общению, но имеющие нарушения памяти, могут не вспомнить, что они чувствовали раньше, поэтому врач должен сосредоточиться на ощущениях пациента во время визита. У пациентов с серьезными когнитивными нарушениями могут отсутствовать характерные внешние про-

явления боли. В таких случаях врач должен использовать свой опыт, чтобы решить, сообщил бы психически здоровый пациент с таким же диагнозом о том, что испытывает боль в аналогичной ситуации, и если это так, начать симптоматическое лечение и отслеживать реакцию.⁶⁰ Когда в исследовании пациентов с ослабленными когнитивными функциями, находившихся в возбужденном состоянии, были эмпирически применены анальгетики с последующим титрованием дозы, врачи отметили снижение возбуждения после начала обезболивающей терапии; это подтверждает предположение о том, что возбуждение может быть одним из проявлений боли у пациентов с нарушениями когнитивной функции.⁶¹ Врачи не должны исключать наличие боли только на том основании, что пациент не способен описать ее словами.

Характеристика боли

Характеристика боли помогает выяснить ее причину и выбрать необходимую тактику лечения. Классические составляющие описания боли включают провоцирующие факторы, факторы, приносящие облегчение, сопутствующие симптомы (тошноту, рвоту, запор и т. д.), иррадиацию боли в другие части тела и ее локализацию (а также соответствует ли локализация боли расположению установленного патологического очага или отражает клиническую эволюцию пациента). Описание боли помогает выяснить, является ли она соматической (обычно соматическую боль описывают как ноющую, колющую или давящую), висцеральной (грызущая или спастическая боль) или нейропатической (жгучая, покалывающая или стреляющая боль).⁵⁶ Все эти различия необходимо учитывать, так как именно характер болевого синдрома предполагает разные алгоритмы лечения.

Ответ на обезболивание

Ответ на обезболивание, зафиксированный со слов пациента с учетом используемого режима, должен быть далее разбит на количественные составляющие: *степень* облегчения (т. е. вызывает ли каждая доза *pro re nata* [PRN; принимаемая по необходимости], значительное облегчение боли, умеренное облегчение, или совсем не приносит облегчения) и длительность обезболивающего эффекта (т. е. принимается ли доза по необходимости каждые 2 или 4 ч).⁵⁶ Типичная доза PRN рассчитывается как 10% или 20% от суточной дозы опиоида длительного действия (т. е. пациенту, получающему перорально 300 мг морфина пролонгированного действия в сутки, может быть прописана доза морфина немедленного действия 30 мг каждый час, если это необходимо).⁵⁶ Короткое, но целенаправленное описание ощущения боли может помочь отличить боль, связанную с основным заболеванием, от случайной или «прорывной» боли. Прорывная боль определяется как «временное обострение боли, происходящее либо спонтанно, либо под действием прогнозируемого или непрогнозируемого провоцирующего фактора,

несмотря на стабильный контроль обычной боли». ⁶² Прорывная боль может возникать по трем причинам: 1) обычная доза опиоида недостаточна для контроля ежедневной боли; 2) доза PRN недостаточна; 3) пациент не принял дозу PRN заранее, перед каким-либо действием, провоцирующим боль. Существуют специальные инструменты для оценки частоты и степени прорывной боли у онкологических пациентов. ⁶³ Врач может сам решить, стоит ли применять стандартные методы оценки или разработать перечень вопросов, ответы на которые помогут определить наличие, частоту и интенсивность прорывной боли у пациента и степень ее влияния на качество жизни и функциональный статус.

Использование «дневников боли»

Следует рассмотреть внедрение в клиническую практику «дневников боли», ⁶⁴ поскольку они предоставляют ценную информацию о соблюдении пациентом режима обезболивающей терапии. ⁶⁴ В дневнике предлагается отмечать частоту приема препарата, время приема, любые побочные эффекты, сопутствующие симптомы и влияние боли на функциональный статус. На основании этой информации врач может внести соответствующие изменения в план лечения. Тщательный подсчет таблетированных препаратов может быть еще одним полезным инструментом, особенно в тех случаях, когда из-за когнитивных нарушений пациент сам не может сообщить необходимую информацию. Использование «дневников боли» и подсчет препаратов помогают пациентам и ухаживающим за ними лицам во время очередного посещения врача вспомнить важные моменты, касающиеся эпизодов боли, за период, прошедший с предыдущего визита. Ведение «дневников боли» позволяет пациенту принимать более активное участие в процессе своего лечения ⁶⁵ и дает врачу возможность понять, что именно побуждает пациента принимать обезболивающие (т. е. является ли причиной приема опиоидов физическая или душевная боль).

Лечение боли

После завершения всесторонней оценки боли можно приступить к разработке мультимодального плана лечения. Прежде всего следует определить ожидаемый пациентом результат. Причина боли влияет на вероятный результат, возможность снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционального статуса. Например, боль, вызванная локальной опухолью или острым переломом, будет предсказуемо уменьшаться в процессе лечения заболевания, в то время как боль при хронической нейропатии имеет совершенно иное течение. Обсуждение с пациентом его ожиданий и вероятных исходов будет способствовать большей удовлетворенности пациента ⁵ и более ответственному отношению к соблюдению режима приема назначений.

Выбор лечения часто начинается с так называемой «лестницы обезболивания ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения)». Эта лестница (см. рисунок) ⁶⁶ предпо-

лагает ступенчатый подход, при котором выбор анальгетика определяется интенсивностью боли: по мере ее увеличения, используются все более сильные препараты. На *Ступени 1* для контроля боли рекомендуется использовать безрецептурные анальгетики. *Ступень 2* — переход к использованию препаратов, традиционно относимых к группе «слабых» опиоидов (например, кодеина). *Ступень 3* — более сильные опиоиды. И наконец, *Ступень 4* предполагает возможность использования нефармакологических методов. ⁶⁷ Первоначально «лестница ВОЗ» была разработана, чтобы помочь врачам осуществлять системный подход к лечению боли. Хотя она оказалась эффективной для большинства онкологических больных, споры по поводу того, является ли она оптимальной для лечения боли у всех пациентов, продолжаются. ⁶⁸ Новые данные свидетельствуют, что у онкологических пациентов с умеренной болью ответ на низкие дозы морфина лучше, чем на кодеин, что вызывает вопрос о необходимости использования «слабых» опиоидов (*Ступень 2*) для контроля умеренной боли перед переходом к морфину, тем более что побочные эффекты этих двух групп препаратов практически не различаются. ⁶⁹ Хотя адьювантные анальгетики, интегративная терапия и другие вмешательства не включены в «лестницу ВОЗ», их следует рассматривать на каждой ступени лечения боли. Последние данные подтверждают, что нефармакологические методы могут быть более эффективными, если назначать их на ранних этапах, а не откладывать до того момента, когда стандартное фармакологическое лечение не будет работать. ^{70,71}

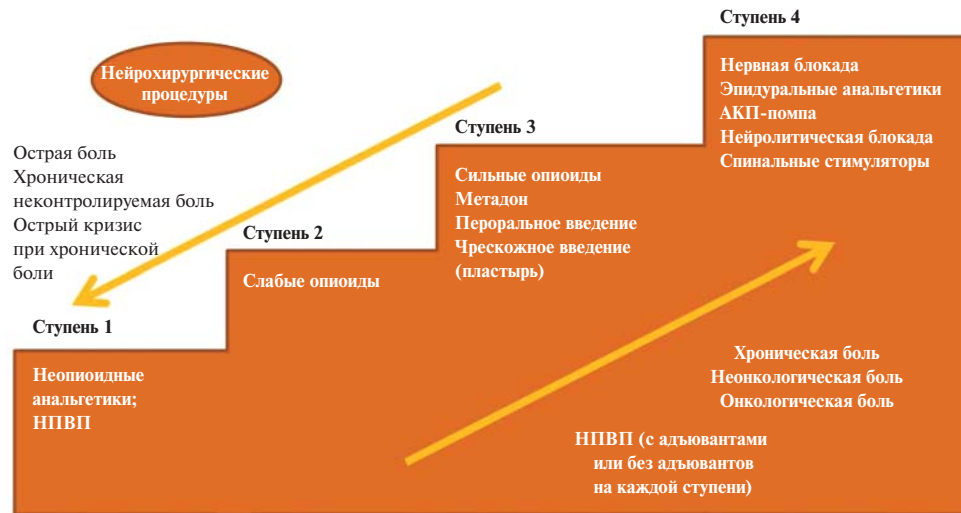
Итак, есть несколько приемлемых терапевтических опций, которые можно предложить пациентам для лечения боли. Они включают безрецептурные анальгетики, неопиоидные рецептурные обезболивающие, нефармакологические и дополнительные методы лечения и системные опиоиды.

Лечение боли: неопиоидные анальгетики

Хотя опиоиды являются основным средством лечения умеренной и сильной боли, связанной с опухолевыми заболеваниями, существует несколько других доступных фармакологических и нефармакологических методов.

Ацетаминофен

Ацетаминофен может использоваться в качестве терапии первой линии у онкологических пациентов со слабой болью, которым не требуются опиоиды или которые по ряду причин не хотят их принимать. Пик концентрации препарата в плазме наступает через 30–60 мин, а максимальная суточная доза зависит от возраста и функционального состояния печени пациента. ⁶⁸ Ацетаминофен может использоваться в комбинации с опиоидами; некоторые препараты содержат ацетаминофен и опиоид в одной пилюле для удобства приема. Однако систематический обзор данных по использованию ацетаминофена в сочетании с опиоидами не обнаружил преимуществ добавления ацетаминофена в четырех из пяти исследований,



Модифицированная «лестница обезболивания ВОЗ». НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АКП – анальгезия, контролируемая пациентом. Перепечатано из: G. Vargas-Schaffer⁶⁶

включенных в обзор. В единственном исследовании, подтвердившем преимущества такой комбинации, суточная доза ацетаминофена составляла 5 г, что выше рекомендованной; кроме того, пациентов наблюдали только в течение 4 дней.⁷² Следовательно, хотя пациенты могут начать с использования ацетаминофена при слабой боли, врач должен предусмотреть возможность быстрого перехода на опиоиды, если ацетаминофен не обеспечивает адекватного обезболивания. Кроме того, применение ацетаминофена у онкологических больных может быть ограничено его гепатотоксичностью, особенно у пациентов с заболеваниями печени, а также необходимостью постоянного контроля температуры тела у пациентов с нейтропенией.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Этот класс препаратов характеризуется максимальной суточной дозой, а также многочисленными противопоказаниями и побочными проявлениями (кровотечения, почечная недостаточность, риск развития почечной недостаточности у пациентов с множественной миеломой, повышенный риск гипертонии). НПВП могут применяться отдельно или в комбинации с опиоидами. Данные об использовании НПВП в сочетании с опиоидами противоречивы: некоторые исследования показали преимущества такой комбинации,⁷³ другие не выявили различий между совместным применением НПВП с опиоидами и использованием каждого класса препаратов в отдельности.^{74,75}

Адьювантные лекарственные средства

Адьюванты – это препараты, используемые для лечения ноцицептивной боли, которые могут оказывать дополнительный эффект при совместном использовании с

опиоидами, а также применяться отдельно при нейропатической боли. Нейропатической болью страдают от 20 до 40% больных раком,⁷⁶ и она чаще связана с поражением сенсорных, нежели моторных волокон.⁷⁷ Хотя распространенность периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, варьирует в зависимости от препарата, по данным систематического обзора, примерно у 68% пациентов периферическая нейропатия развивалась в пределах 30 дней после любой химиотерапии и через 6 мес все еще наблюдалась у 30% пациентов.⁷⁸ Важно отметить, что в настоящее время нет препаратов, рекомендованных для предотвращения развития периферической нейропатии,⁷⁹ поэтому понимание того, как ее лечить, является чрезвычайно важным, особенно с учетом ее распространенности и хронического характера у онкологических больных и лиц, перенесших рак. Врачи должны понимать, каким образом максимально использовать неопиоидные анальгетики и минимизировать использование опиоидов, особенно у пациентов, которые могут прожить десятилетия с хронической болью при отсутствии опухолевого заболевания. Два класса адьювантных лекарственных средств включают антидепрессанты и противосудорожные препараты.

Антидепрессанты

Патофизиология нейропатии – это сложный процесс, в который вовлечены рецепторы к норадреналину, серотонину, опиоидам и N-метил-D-аспарагиновой кислоте (NMDA-рецепторы). Следовательно, некоторые антидепрессанты, воздействующие на эти рецепторы, могут использоваться для лечения нейропатической боли⁸⁰.

Дулоксетин

Дулоксетин продемонстрировал большую эффективность по сравнению с плацебо при периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. В одном исследова-

нии 59% пациентов, получавших дулоксетин, сообщили об общем снижении боли, по сравнению с 38% в группе плацебо; относительный риск при 30% снижении боли составил 1,96 при приеме дулоксетина по сравнению с плацебо. Авторы также установили, что пациенты с оксалиплатин-ассоциированной нейропатией лучше реагировали на дулоксетин, чем пациенты с таксан-ассоциированной нейропатией. Вторичные исходы (снижение боли, препятствующей выполнению повседневных дел, снижение ощущения онемения/покалывания, повышение качества жизни) также были лучше у пациентов, получавших лечение дулоксетином.⁸¹ Хотя при лечении нейропатии трудно снизить числовой показатель боли, улучшение вторичных исходов может быть клинически значимым для повышения качества жизни пациентов.

Венлафаксин

Исследования показали, что венлафаксин более эффективен, чем плацебо, при лечении периферической нейропатии, вызванной препаратами таксана и оксалиплатина. По результатам исследований, 75% пациентов сообщили об уменьшении симптомов; максимальный ответ наблюдался у пациентов, получавших таксаны и сообщавших о таких симптомах, как жжение, покалывание или резь, а также у пациентов, получавших оксалиплатин, которые жаловались на боль, вызываемую холодом.⁸²

Трициклические антидепрессанты

Амитриптилин — наиболее изученный препарат из группы трициклических антидепрессантов (ТЦА). Кохрановский обзор исследований эффективности амитриптилина при нейропатии показал, что он эффективен для лечения нейропатической боли, однако не всегда действует на нейропатическую боль, вызванную противоопухолевой терапией.⁸³ Тем не менее Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) отмечает в своем клиническом руководстве, что ввиду ограниченных возможностей ТЦА могут быть рекомендованы некоторым пациентам после тщательного обсуждения возможных побочных эффектов и пользы в каждом индивидуальном случае.⁷⁷ Кроме того, ТЦА могут помочь пациентам с нейропатией, вызванной сопутствующими заболеваниями (например, диабетической нейропатией, нейропатией при множественной миеломе и т. д.). Хотя в большинстве исследований изучались эффекты амитриптилина, в клинической практике часто используются и другие ТЦА с менее выраженными антихолинэргическими побочными эффектами.⁸⁴

Противосудорожные препараты

Габапентин

Эффективность габапентина была продемонстрирована при различных нейропатических болях у неонкологических больных.⁸⁵ Исследования, в которых изучалось его применение для лечения периферической нейропатии,

вызванной химиотерапией, показали слабый или нулевой эффект.^{86,87} Тем не менее ASCO отмечает возможность его применения для некоторых категорий пациентов ввиду ограниченности терапевтических методов лечения.⁷⁷ Кроме того, некоторые страховые компании все еще требуют документы о попытках использования габапентина, прежде чем дать одобрение на лечение прегабалином.

Прегабалин

Прегабалин более эффективен, чем габапентин и амитриптилин, при лечении нейропатической боли у онкологических больных. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов, получавших прегабалин, болевые ощущения были менее выражены, они реже нуждались в PRN дозе морфина и имели лучший функциональный статус, по сравнению с пациентами, получавшими габапентин или амитриптилин.⁸⁶

Лучевая терапия

Лучевая терапия может являться составной частью лечения боли при онкологических заболеваниях. Поскольку лучевая терапия может способствовать облегчению боли и представляет собой часть общего плана лечения, детали ее применения в каждом индивидуальном случае обсуждаются совместно онкологом и лучевым терапевтом и не рассматриваются в данной статье. Если брать все виды злокачественных опухолей, лучевая терапия примерно в 50% случаев рассматривается скорее как паллиативная, а не куративная. Длительность лечения определяется с учетом множества клинических факторов, хотя наблюдается некоторая вариативность в зависимости от географического региона, уровня доходов и расовой принадлежности пациентов, аналогичная той, которая прослеживается и в других областях медицинской помощи. Еще один факт, на который стоит обратить внимание: исследования показали, что примерно 20–25% пациентов умирают в течение 2 нед после завершения лучевой терапии и примерно 20% пациентов, получавших лучевую терапию в течение последних 30 дней жизни, потратили 10 из этих 30 дней на лечение.⁸⁸ С учетом временного интервала между облучением и улучшением состояния пациента решение о назначении паллиативного курса лучевой терапии должно приниматься после тщательного обсуждения прогноза заболевания и целей лечения.

Различные медицинские вмешательства

Возможность использования таких методов должна рассматриваться на любом этапе болезни, но особенно полезными они могут быть в том случае, когда системные анальгетики не обеспечивают адекватный контроль боли, имеют серьезные побочные эффекты или существуют иные противопоказания к использованию опиоидов. Две основные категории вмешательств — это эпидуральное или интратекальное введение анальгетиков и нервная блокада.

Эпидуральные и интратекальные анальгетики

Эти процедуры позволяют одновременно вводить различные классы лекарственных средств и использовать препараты, недоступные для перорального применения.⁸⁹ Решение об использовании подобных вмешательств требует оценки прогноза заболевания и рисков, связанных с этими процедурами (противопоказаниями являются высокая вероятность кровотечений, инфекция или локальные опухоли), в сравнении с их потенциальной пользой. Большинство имеющихся данных о результатах этих вмешательств получено в неконтролируемых исследованиях, и поэтому их эффективность и безопасность требуют дальнейшего изучения.⁹⁰

Нервная блокада

Хотя исторически нервная блокада является *Ступенью 4* на «лестнице обезболивания ВОЗ», последние исследования показали, что ее более раннее применение дает лучший результат. Рандомизированное контролируемое исследование, сравнивавшее раннее и позднее использование нейролитической симпатэктомии для лечения боли, вызванной опухолями органов брюшной полости или таза, продемонстрировало, что пациенты, которым блокада выполнялась на более ранней стадии, реже использовали пероральные анальгетики, сообщали о снижении боли и улучшении качества жизни.⁷¹ Следовательно, врач при необходимости должен рассмотреть возможность применения нервной блокады на более ранних стадиях болезни.

Интегративная терапия

Хотя интегративная терапия обычно не является первой линией лечения боли при онкологических заболеваниях, некоторые пациенты могут быть заинтересованы в нефармакологических методах обезболивания, либо в качестве дополнения к приему лекарственных препаратов, либо в качестве альтернативы традиционным методам. Медицинские центры могут предлагать различные варианты интегративной терапии, мы приводим только некоторые из них.

Акупунктура

По оценкам, около 31% пациентов с онкологическими диагнозами используют акупунктуру.⁹¹ Результаты этого вмешательства противоречивы, поскольку в литературе описаны разные виды боли (хроническая, нейропатическая, постоперационная, боль после торакотомии и т. д.);⁹¹ кроме того, освещение этих результатов может звучать несколько тенденциозно.⁹² Одно пилотное исследование по применению акупунктуры предложило пациентам 10 сеансов лечения и выяснило, что числовой показатель боли снизился с 6 (до процедур) до 3,8 (после процедур); кроме того, пациенты реже и в меньших дозах использовали обезболивающие препараты.⁹³ Другие исследования не выявили существенной разницы между акупунктурой в сочетании с обычным лечением и обычным

лечением без акупунктуры, в также между подлинной акупунктурой и ее имитацией.⁹⁴ С учетом этих противоречивых данных, врачи должны обсуждать возможные риски и пользу такого лечения с каждым пациентом индивидуально.

Медитация

Медитацию описывают как практику «контроля сознания, управления эмоциями, переоценки ценностей и экзистенциального суждения».⁹⁵ Хотя некоторые ранние публикации рассматривали пользу медитации только для лечения хронической неонкологической боли, сейчас метод медитации все больше изучается как способ лечения боли и других симптомов у онкологических больных. Принимая во внимание количество и сложность факторов, влияющих на общее состояние пациента и его «болевого анамнез», медитация может стать важным инструментом контроля боли в дополнение к фармакологическим методам. Пациент может сам решить, где и когда использовать метод медитации. Сейчас появляется все больше данных о том, что медитация положительно влияет на биомаркеры, связанные с состоянием стресса.⁹⁶

Конопля (каннабис), или «медицинская марихуана»

Сейчас в 29 штатах США, округе Колумбия, Гуаме и Пуэрто-Рико действует программа медицинского использования марихуаны.⁹⁷ При обсуждении с пациентами возможности назначения каннабиса важно провести четкую грань между попытками легализовать употребление марихуаны в рекреационных целях и ее использованием в качестве обезболивающего у пациентов с серьезными заболеваниями. Врач должен уметь отличать растительные каннабиноиды от синтетических продуктов, поскольку считается, что первые содержат многочисленные вещества, обеспечивающие синергическое действие, которое может не воспроизводиться в синтетических препаратах.⁹⁸ В исследованиях, оценивающих пользу каннабиса в лечении болевого синдрома, часто не проводятся различия между онкологическими и неонкологическими симптомами; кроме того, во многих из них используются препараты, недоступные на территории США. Общим у всех этих исследований является наличие методологических недостатков, включая дизайн и риск не всегда адекватного представления результатов. В большинстве исследований наблюдаются четко задокументированные побочные эффекты: повышенный риск головокружения, тошнота, усталость, сонливость, дезориентация и спутанность сознания,⁹⁹ которые могут иметь важное значение, если принять во внимание общее состояние онкологических больных, наличие симптомов, связанных с основным диагнозом, а также сопутствующие заболевания у многих пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Одно из исследований, сравнивавшее использование тетрагидроканнабинола (ТГК) в сочетании с каннабидиолом (КБД)

Таблица 2. Примеры клинических случаев*

Клинический случай	Проблема	Следующий шаг
Пациенту назначен морфин перорально q4h PRN; он принимает его 6 раз в день. Каждая доза снижает боль на 60%, не вызывая побочных эффектов; каждую ночь пациент просыпается, чтобы принять PRN дозу	Требуется опиоид пролонгированного действия	Пациент получает суточную дозу морфина 90 мг. Морфин пролонгированного действия доступен в дозировке 15, 30, 60, 100 и 200 мг (в таблетках). Врач может назначить перорально морфин пролонгированного действия 45 мг q12h (это полностью заменит используемую пациентом суточную дозу – 90 мг, но потребует приема двух таблеток – 30 и 15 мг). Вместо этого врач может назначить этот же препарат в дозе 30 мг q12h (это заменит используемую пациентом дозу на две трети, но снизит количество таблеток в день); через 1–2 нед необходимо провести оценку эффекта
Пациенту назначен оксикодон перорально 5 мг q6h PRN; пациент использует все 4 дозы в день. Каждая доза снижает боль на 70%, но эффект длится только 3 ч. К моменту приема очередной дозы боль становится невыносимой. Печеночная и почечная функция не нарушена	Раннее прекращение действия препарата из-за неадекватного интервала между приемами препарата	Пациент с нормальной функцией почек и печени должен получать опиоид немедленного действия q4h. Правильный режим приема для такого пациента – 5 мг оксикодона перорально q4h, а не q6h. Может потребоваться добавление опиоида пролонгированного действия, но сначала необходимо попробовать уменьшить интервалы между приемами, а затем рассчитать суточную дозу опиоида для назначения адекватной дозы препарата пролонгированного действия
Пациенту назначен морфин пролонгированного действия перорально 200 мг q12h и морфин немедленного действия 7,5 мг перорально q4h PRN. Пациент принимает 3 PRN дозы, но сообщает, что каждая доза снижает боль с 9 баллов по 10-балльной шкале до 8	Неадекватная PRN доза	Обычная PRN доза опиоида рассчитывается как 10–20% от суточной. Пациент, использующий морфин 200 мг q12h (400 мг в сутки), должен получать PRN дозу морфина немедленного действия примерно 40 мг. Поскольку морфин немедленного действия не выпускается в такой дозировке, можно начать с приема одной таблетки 30 мг и оценить ответ

Примечание. PRN Р по мере необходимости; q4h, q6h, q12h Р каждые 4, 6, 12 ч. асм. Goldberg & Smith 2013.¹⁰²

(ТГК+КБД), только ТГК и плацебо у онкологических больных, показало, что сочетание ТГК+КБД обеспечивало гораздо лучший контроль боли по сравнению с плацебо.¹⁰⁰ В опубликованный в 2017 г. обзор, посвященный использованию каннабиноидов для лечения боли, вызванной злокачественными опухолями, были включены всего 8 исследований, качество которых было оценено «от низкого до умеренного» (исследования проводились с 1970-х годов по 2014 г.). Эти исследования сравнивали каннабиноиды с плацебо или кодеином и пришли к выводу, что «невозможно продемонстрировать очевидное терапевтическое преимущество» каннабиноидов, поскольку их терапевтическая польза была ограничена из-за многочисленных побочных эффектов.¹⁰¹ Можно заключить, что число высококачественных исследований, посвященных использованию каннабиноидов для лечения боли у онкологических пациентов, слишком мало и, ввиду недостатка данных, врачи должны тщательно обсуждать с пациентами возможные побочные эффекты, прежде чем назначить марихуану для лечения боли, вызванной злокачественной опухолью.

Лечение боли: опиоиды

Для безопасного и эффективного лечения боли опиоидами врачи должны правильно оценивать их фармакологическое действие, уметь титровать дозу препаратов немедленного или длительного действия, а также прогнозировать и лечить возможные побочные эффекты терапии опиоидами. Примеры клинических случаев даны в табл. 2.¹⁰²

Фармакология опиоидных анальгетиков

Основой правильного применения опиоидных анальгетиков является знание их фармакологии. В организме человека есть три основные группы опиоидных рецепторов – мю, каппа и дельта,^{103,104} – и генетические вариации этих рецепторов являются причиной разных ответов на опиоиды.¹⁰⁵ За исключением быстродействующего фентанила, проникающего через слизистую оболочку, максимальный обезболивающий эффект типичного перорального опиоидного анальгетика немедленного действия достигается в течение 60–90 мин, у пациентов без нарушения функций почек и печени этот эффект сохраняется в течение 4 ч.¹⁰² Необходимо объяснять пациентам,

когда нужно ожидать максимального эффекта при каждой дозе препарата, чтобы они могли планировать его прием заранее с учетом его действия. Так, если пациенту предстоит сеанс физиотерапии или он знает, что определенный вид деятельности может усилить боль, следует проинструктировать его о правильном приеме препарата, например примерно за час до начала этой деятельности, чтобы обеспечить максимальный контроль боли в это время.

Выбор опиоидного анальгетика для пациента, ранее не принимавшего опиоиды

Если боль пациента не контролируется безрецептурными анальгетиками, врач может назначить опиоиды *Ступени 2* или начать с препаратов, рекомендуемых на *Ступени 3* (морфин, гидроморфон, оксикодон) в соответствии с «лестницей ВОЗ». Пероральная форма морфина немедленного действия при назначении адекватных начальных доз пациентам, ранее не принимавшим опиоиды, может обеспечить более эффективное обезболивание, чем традиционные опиоиды *Ступени 2*.⁷³ Так как не отмечается существенной разницы между морфином, оксикодоном и гидроморфоном в качестве препаратов первой линии для лечения умеренной и сильной боли у онкологических пациентов,⁷⁵ при выборе препарата следует руководствоваться такими соображениями, как цена, наличие в аптеках, страховое покрытие и способ приема.

Первоначальная доза опиоида

При назначении первоначальной дозы опиоидного анальгетика немедленного действия врач должен учитывать предшествующий опыт использования опиоидов пациентом, возможность взаимодействия с другими препаратами, которые принимает пациент и которые могут усилить эффект опиоида, а также функциональное состояние организма больного. Часто первым назначают морфин из-за его низкой стоимости и простоты приема. Первоначальная доза для пациентов, ранее не принимавших опиоиды, составляет 5 мг каждые 4 ч по мере необходимости для морфина немедленного действия и от 2,5 до 5 мг оксикодона каждые 4 ч.^{106,107} Однако возможны и отклонения от указанных дозировок и временных интервалов с учетом индивидуальных особенностей пациента и общей клинической картины. Например, если пациент беспокоится по поводу возможных побочных эффектов и боль не такая выраженная, врач может назначить первоначальную дозу оксикодона немедленного действия 2,5 мг вместо 5 мг. Важно оценить действие лекарства в течение 24 ч, поскольку, если оно неэффективно, необходимо сразу же провести корректировку дозы.

Титрование опиоидных анальгетиков

Если не удается облегчить боль адекватными дозами опиоидов, необходимо определить причины такой резистентности. Существуют две причины неэффективности опиоидов немедленного действия. Во-первых, дозировка

препарата может быть недостаточной. Если единичная доза опиоида немедленного действия не приносит облегчения и не вызывает побочных эффектов, она может быть увеличена на 100%. Если же наступает умеренное облегчение боли, то дозировку следует увеличить на 50%.¹⁰² Второй причиной отсутствия эффекта при приеме PRN дозировки опиоида может быть слишком большой временной интервал между приемами, вследствие чего у пациента может развиваться прорывная боль.¹⁰⁸ Обычно опиоид немедленного действия оказывает эффект в течение 4 ч, однако длительность варьирует от 2 до 4 ч в зависимости от скорости метаболизма. Частой ошибкой при назначении опиоида является слишком большой интервал между приемами (обычно 6 ч). Если опиоид не комбинируется с другими препаратами (например, с ацетаминофеном), выбор 6-часового интервала оправдан только в случае нарушения у пациента функций почек или печени. Если пациент сообщает о том, что опиоид немедленного действия полностью купирует боль, однако его эффект продолжается только 2 ч, следующим шагом должна быть либерализация PRN дозировки на один-два дня, чтобы определить общую суточную потребность в препарате, прежде чем добавить опиоид пролонгированного действия. Это обычно более эффективно, чем увеличение PRN дозировки, поскольку в данном случае пациент испытывает боль не из-за недостаточного количества препарата, а из-за кратковременности его действия. Следует заметить, что, по соображениям безопасности, пациент должен достигать стабильного состояния при определенной дозировке препарата, прежде чем произойдет следующая ее корректировка. Обычно требуется от 4 до 5 периодов полужизни препарата, чтобы пациент достиг стабильного облегчения боли;¹⁰⁹ таким образом, при приеме опиоидов немедленного действия стабилизация достигается за 24 ч, в то время как для опиоидов пролонгированного действия этот период составляет 2–3 дня. При приеме метадона для достижения стабильного состояния требуется по крайней мере 5 дней. Корректировка дозировки опиоидов пролонгированного действия никогда не осуществляется до достижения стабильного состояния.

Использование опиоидных анальгетиков при дисфункции органов-мишеней

Морфин и кодеин образуют активные метаболиты, выводимые почками, поэтому их использование противопоказано пациентам с различной степенью почечной недостаточности.¹¹⁰ Пациентам с нарушенной функцией почек в качестве терапии первой линии часто назначают гидроморфон, хотя есть данные о том, что он также образует активные метаболиты, которые накапливаются в организме при почечной недостаточности.¹¹¹ В таких случаях врач должен уменьшить разовую дозу опиоида и использовать более длительные временные интервалы между приемами препарата (6–8 ч). И наоборот, метадон не дает активных метаболитов и выводится фекальным путем, поэтому его назначение считается безопасным для пациентов с почеч-

ной недостаточностью.^{110,112} Однако назначение и титрование дозы метадона для лечения онкологической боли из-за его сложной фармакологии обычно осуществляется только специалистом.

Включение опиоидных анальгетиков пролонгированного действия в схему лечения

Если PRN дозировки опиоидов немедленного действия неэффективны или если пациенту регулярно требуется более 4 PRN доз в день для контроля боли и поддержания функционального статуса, врач должен рассмотреть возможность применения опиоидов пролонгированного действия. Дозировка таких опиоидных анальгетиков рассчитывается исходя из суммы разовых PRN дозировок за сутки, которая затем делится примерно пополам. Например, разовая дозировка морфина немедленного действия 15 мг используется 5 раз в день, следовательно, суточная доза 75 мг может быть рекомендована в виде двух пероральных приемов морфина пролонгированного действия по 30 мг каждые 12 ч. Если такой режим не обеспечивает адекватный контроль боли, пациент может добавлять PRN дозировки в течение дня и, исходя из этого, врач может подобрать необходимую дозировку опиоида длительного действия для достижения желаемого анальгезирующего эффекта. Врач должен по-прежнему обращать внимание пациента на прием PRN дозировок опиоида перед началом любой деятельности, провоцирующей боль, чтобы предотвратить ее нарастание до неконтролируемого уровня.¹⁰²

Побочные эффекты опиоидных анальгетиков

Побочные эффекты опиоидов можно разделить на две большие группы: 1) типичные, прогнозируемые, поддающиеся профилактике и лечению; 2) неожиданные, которые могут потребовать изменения схемы лечения. Легкая тошнота, запоры и небольшая сонливость в начале приема препарата являются обычными и предсказуемыми. Следует предупредить пациента о возможности таких реакций при первом назначении препарата, чтобы он не проявлял беспокойство и не прекратил прием препарата самостоятельно.

Тошнота/рвота

Тошнота при приеме опиоидов наблюдается примерно у 40% онкологических больных.⁷³ При необходимости врач может назначить противорвотные препараты, однако их регулярный прием требуется редко. Обычно тошнота проходит в течение недели.¹⁰²

Запор

Запор, вызванный приемом опиоидов, определяется как «изменение привычной функции кишечника (в течение более чем 7 дней), которое характеризуется любым из следующих признаков: уменьшение частоты позывов, дополнительные усилия при дефекации, ощущение неполноты опорожнения кишечника, более плот-

ная консистенция стула».¹¹³ Пациентам, которые начинают принимать опиоиды, следует также начать прием слабительных. Данные о преимуществах одних слабительных над другими отсутствуют; самое важное — начать прием слабительных одновременно с приемом опиоидов для предотвращения запоров.⁷³ Докузат размягчает стул, но его добавление к препаратам сенны не дает особых преимуществ по сравнению с приемом только препаратов сенны, которые эффективно предотвращают запор.¹¹⁴

Сонливость

Важно различать легкую сонливость, которая наблюдается часто и обычно проходит в течение нескольких дней после начала приема опиоидов и постоянной заторможенностью, которая требует уменьшения дозировки препарата.⁷³ Заторможенность обычно предшествует угнетению дыхания и является предупредительным знаком о том, что необходимо снизить дозировку во избежание нанесения серьезного вреда пациенту. Врачи должны контролировать побочные эффекты опиоидов, в том числе заторможенность, при каждом визите пациента, а также перед любой количественной корректировкой препарата.

Неврологические эффекты

Возбуждение или делирий чаще вызываются неадекватным контролем боли, нежели самими опиоидами. Хотя данные о распространенности подобных эффектов недостоверны, в редких случаях опиоиды вызывают нервное возбуждение⁷³ или недержание мочи.¹¹⁵ Эти эффекты обычно непредсказуемы, и если они возникают, то пациенту требуется замена препарата. Врач должен понимать, что такие симптомы могут встречаться; в этих случаях необходимо сразу же направлять больного к специалисту для оценки адекватности схемы лечения и внесения необходимых изменений.

Замена одного опиоидного анальгетикана другой

Для многих врачей безопасная замена одного опиоидного препарата на другой и расчет эквивалентной дозы представляют некоторые сложности.¹¹⁶ Поскольку многие побочные эффекты, которые наблюдаются в начале лечения опиоидами или при корректировке дозы, со временем исчезают, то не стоит, в случае их незначительности, производить замену препарата.¹¹⁷ Замена одного опиоидного препарата на другой может потребоваться в следующих случаях: невозможность обеспечить пациента назначенным опиоидным анальгетиком; побочные эффекты слишком сильны; опиоид не обеспечивает адекватный контроль боли, несмотря на корректировку дозы; существует риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий; необходимо изменить способ введения препарата (например, пероральный на чрескожный), или изменения функций органов-мишеней не позволяют продолжать прием данного опиоида. При переводе пациента на новый препарат врач должен рассчитать эквивалентную дозу нового опио-

Таблица 3. Средства оценки, используемые для скрининга и мониторинга неадекватного поведения, связанного с приемом лекарств^а

Средство оценки	Цель и способ	Валидность	Индекс конкордантности; чувствительность и специфичность
Руководство по скринингу и оценке использования опиоидов пациентами с болевым синдромом (пересмотренное) (Screener and Opioid Assessment Measure for Patients with Pain – Revised [SOAPP-R])	Оценка риска злоупотребления у пациентов с хронической болью	Взрослые пациенты, неонкологическая боль	>17; чувствительность 0,83; специфичность 0,65
	Шкалы самооценки ^б	Высокая прогностическая ценность; достоверность; интервальное постоянство	>18; чувствительность 0,81; специфичность 0,68 >19; чувствительность 0,77; специфичность 0,75
Анкета для оценки риска опиоидной зависимости (Opioid Risk Tool)	Оценивает риск неадекватного поведения при терапии опиоидами	Взрослые пациенты, неонкологическая боль	Индекс конкордантности учитывает чувствительность и специфичность Для мужчин с=0,82; для женщин с=0,85
	Анкета для самозаполнения ^б		
Анкета об использовании обезболивающих препаратов (Pain Medication Questionnaire – PMQ)	Оценивает риск неправильного использования опиоидов	Взрослые пациенты, неонкологическая боль	>25; чувствительность 0,36; специфичность 0,78
	Предназначена для использования в начале и на протяжении курса терапии опиоидами	Есть данные о самостоятельной и совокупной валидности	>30; чувствительность 0,92; специфичность 0,80
	Шкалы самооценки ^{б,в}	Приемлемая достоверность; высокая достоверность при повторе	
Анкета об использовании назначенных препаратов (Prescription Drug Use Questionnaire – PDUQ)	Позволяет установить опиоидную зависимость у пациентов с хронической болью	Взрослые пациенты, неонкологическая боль	>20; чувствительность 0,67; специфичность 0,60
	Доступен формат интервью и анкет для самозаполнения ^{б,в}	Умеренная достоверность Высокая прогностическая ценность	
Опросный лист для установления наркотической зависимости (Addiction Behavior Checklist – ABC)	Длительное отслеживание поведения, характерного для опиоидной зависимости	Ветераны, хроническая неонкологическая боль	>3; чувствительность 0,87; специфичность 0,86
	Формат интервью плюс данные наблюдений	Высокая взаимная достоверность и совокупная валидность	
Измеритель опиоидной зависимости (Current Opioid Misuse Measure – COMM)	Мониторинг неадекватного поведения пациентов, длительно принимающих опиоиды	Взрослые пациенты, неонкологическая боль	>9; чувствительность 0,77; специфичность 0,66
	Шкалы самооценки ^в	Высокое интервальное постоянство и достоверность при повторе Есть данные о совокупной валидности и прогностической ценности	

Примечание. ^аПерепечатано с разрешения из: D.L. Anghelescu и соавт.³⁸

^бИспользуется для скрининга до начала длительной терапии опиоидами.

^вИспользуется для мониторинга пациентов во время терапии опиоидами.

ида, затем снизить эту дозу на 25–50%, учитывая неполную перекрестную толерантность; это рекомендовано в качестве механизма безопасности,¹¹⁸ поскольку существует индивидуальная вариабельность опиоидных рецепторов.

Скрининг на опиоидную зависимость

В свете общенациональной эпидемии злоупотребления опиоидами и учитывая возможность длительного их использования онкологическими больными, важно понимать, как наркотическая зависимость влияет на лечение боли. Наркозависимость осложняет лечение и ограничивает возможности врача адекватно контролировать боль и другие симптомы. Кроме того, наркозависимость в настоящем или в прошлом может повлиять на желание и возможности врача помогать пациенту справляться с болью в амбулаторных условиях.¹¹⁹ Факторы риска развития опиоидной зависимости включают:⁵⁶

- предшествующий опыт злоупотребления наркотическими и другими веществами (алкоголь, некоторые другие лекарственные препараты);
- случаи наркозависимости в семейном анамнезе;
- психические и неврологические заболевания и симптомы (тревожность, депрессия, гиперактивность / дефицит внимания);
- сексуальное насилие в детском или подростковом возрасте.

Есть несколько доступных методов (табл. 3),³⁸ которые могут использоваться для скрининга пациентов на риск развития опиоидной зависимости. Скрининг не имеет целью лишить пациентов возможности получать лечение, его задача — выявить пациентов с высоким риском злоупотребления опиоидами и подобрать фармакологические и нефармакологические методы, которые позволят снизить этот риск и обеспечить безопасность и эффективный контроль лечения.³⁸ Хотя контроль безопасного и адекватного использования опиоидов должен осуществляться у всех пациентов, к пациентам с высоким риском следует относиться с повышенным вниманием и осторожностью, поскольку, как было показано, такой контроль снижает риск злоупотреблений и несанкционированного использования опиоидов, в том числе другими лицами.³⁸ Клинические руководства также рекомендуют заключать соглашения, касающиеся лечения опиоидами. Хотя такие соглашения чаще используются специалистами по лечению боли, они могут упростить разговор между пациентом и врачом относительно ожиданий обоих: пациента (например, телефонный звонок в случае неадекватного контроля боли при назначенной схеме лечения, личный визит для получения нового рецепта) и врача (например, сообщения пациента об усилении боли, предложения различных вариантов лечения). В некоторых соглашениях оговариваются условия, при которых пациента могут попросить пройти консультацию еще одного специалиста, например психиатра, психолога или нарколога, если это необходимо для безопасного назначения опиоидных препаратов. Такие соглашения могут помочь с самого начала лечения устано-

вить правильные отношения между врачом и пациентом, основываясь на ожиданиях обоих; они не должны рассматриваться как карательные или дискриминационные по отношению к пациентам с высоким риском злоупотребления опиоидными анальгетиками.¹⁰² Врачи должны сами решать, какой метод скрининга и контроля наиболее приемлем в их клинической практике.

Обезболивание после завершения лечения от рака

Американское общество клинической онкологии разработало рекомендации по лечению боли у пациентов, прошедших лечение от рака. Боль у таких пациентов может означать рецидив заболевания и служить сигналом для прохождения нового тщательного обследования. Однако для тех пациентов, у которых хронический болевой синдром развивается после окончания лечения и в отсутствие активного злокачественного процесса, врач должен подобрать оптимальную схему обезболивания. Опиоиды могут быть назначены отдельным пациентам, для которых польза превышает риск, однако только в том случае, если они не отвечают на более консервативные методы и продолжают испытывать дискомфорт или функциональные трудности. Если принято решение провести пробное использование опиоидов, врач должен установить его длительность и объективные показатели улучшения и не назначать опиоиды на неопределенный срок. Также необходимо оценить риск возможных побочных реакций. Врач должен понимать разницу между привыканием, физиологической зависимостью, злоупотреблением и наркозависимостью, чтобы минимизировать неоправданное использование опиоидов и его тяжелые последствия.¹²⁰

Резюме и выводы

Неадекватное лечение боли продолжает оставаться серьезной проблемой для онкологических пациентов, несмотря на существование многочисленных безопасных и эффективных методов обезболивания. Хотя существует немало барьеров, препятствующих адекватному лечению боли, врачи должны быть вооружены необходимыми знаниями для разрушения мифов и неправильных представлений о боли, связанной с онкологическим диагнозом, и об использовании опиоидов для ее лечения. Боль должна оцениваться при каждом визите к врачу, и, хотя пациенты могут не избавиться от нее полностью, врач и пациент совместно должны выработать план, который позволит пациенту жить самостоятельной, функциональной жизнью с приемлемым уровнем боли. Мультиmodalный подход с использованием опиоидов, адьювантных лекарственных средств и нефармакологических методов может применяться в сочетании с лечением основного заболевания. Принимая во внимание существующие регуляторные проблемы в отношении опиоидов, для онкологов сейчас как никогда важно обеспечить безопасное и эффективное лечение боли у пациентов, живущих с онкологическим диагнозом.

Дополнительные информационные ресурсы:

- Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN): «Практическое клиническое руководство по онкологии: Боль у взрослых пациентов» (nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf);
- ASCO: «Информация для пациентов о боли, вызванной злокачественными опухолями» (cancer.net/navigating-cancer-care/side-effects/pain);

- Центр современной паллиативной помощи: онлайн-курсы по назначению опиоидов (доступен кредит для непрерывного медицинского образования; caps.org);
- SCOPE of pain: курсы по безопасному и компетентному назначению опиоидов (доступен кредит для непрерывного медицинского образования; scopeofpain.com/).

Литература

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18:1437-1449.
2. Krakauer EL, Wenk R, Buitrago R, Jenkins P, Scholten W. Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24:239-243.
3. Quinten C, Coens C, Maurer M, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10:865-871.
4. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol.* 2006;17:1698-1704.
5. Beck SL, Towsley GL, Berry PH, Lindau K, Field RB, Jensen S. Core aspects of satisfaction with pain management: cancer patients' perspectives. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:100-115.
6. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:526-542.
7. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:557-565.
8. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:4149-4154.
9. Fadul NA, El Osta B, Dalal S, Poulter VA, Bruera E. Comparison of symptom burden among patients referred to palliative care with hematologic malignancies versus those with solid tumors. *J Palliat Med.* 2008;11:422-427.
10. Bandieri E, Sichetti D, Luppi M, et al. Ispain in patients with haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey. *Leuk Res.* 2010;34:e334-e335.
11. Ruddick W. Do doctors undertreat pain? *Bioethics.* 1997;11:246-255.
12. Goldman B. Chronic-pain patients must cope with chronic lack of physician understanding. *Can Med Assoc J.* 1991;144:1492,1494-1495,1497.
13. Boisaubin EV. The assessment and treatment of pain in the emergency room. *Clin J Pain.* 1989;5(suppl 2):S19-S24; discussion S24-S25.
14. Campbell JN. APS. 1995 Presidential Address. *Pain Forum.* 1996;5:85-88.
15. Mularski RA, White-Chu F, Overbay D, Miller L, Asch SM, Ganzini L. Measuring pain as the 5th vital sign does not improve quality of pain management. *J Gen Intern Med.* 2006;21:607-612.
16. Tompkins DA, Hobelmann JG, Compton P. Providing chronic pain management in the «fifth vital sign» era: historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug Alcohol Depend.* 2017;173(suppl 1):S11-S21.
17. Sehgal N, Colson J, Smith HS. Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Rev Neurother.* 2013;13:1201-1220.
18. Lee TH. Zero pain is not the goal. *JAMA.* 2016;315:1575-1577.
19. Krebs EE, Lorenz KA, Bair MJ, et al. Development and initial validation of the PEG, a three-item scale assessing pain intensity and interference. *J Gen Intern Med.* 2009;24:733-738.
20. American Medical Association. AMA Annual Report, June 11-15, 2016. PM&R Highlights 2016. Chicago, IL: American Medical Association; 2016. aapmr.org/docs/default-source/advocacy/final-ama-annualjune-2016-meeting-report-copy.pdf?sfvrsn=50. Accessed May 16, 2017.
21. National Center on Addiction and Substance Abuse. Controlled prescription drug abuse at epidemic level. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2006;20:61-64.
22. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend.* 2013;131:263-270.
23. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Survey on Drug Use and Health September 2016. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, US Department of Health and Human Services; 2016. samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR22015/NSDUH-FFR2-2015.htm. Accessed December 3, 2017.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Drug Overdose Death Data December 2016. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html. Accessed December 3, 2017.
25. Kandel DB, Hu MC, Griesler P, Wall M. Increases from 2002 to 2015 in prescription opioid overdose deaths in combination with other substances. *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:501-511.
26. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the United States: an update. *Am J Psychiatry.* 2016;173:18-26.
27. Cushman PA, Liebschutz JM, Hodgkin JG, et al. What do providers want to know about opioid prescribing? A qualitative analysis of their questions. *Subst Abuse.* 2017;38:222-229.
28. US Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA requests removal of Opana ER for risks related to abuse June 8, 2017. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2017. fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm562401.htm. Accessed July 19, 2017.
29. Prescription Drug Monitoring Program Training and Technical Assistance Center (PDMP TAC). Waltham, MA: The Heller School for Social Policy and Management, Brandeis University; 2017. pdmpassist.org/pdf/PDMP_Program_Status_20170824.pdf. Accessed December 3, 2017.
30. Healthcare Finance. Cigna to implement prior authorization policy for opioid prescriptions. New York: HIMSS Media; 2017. healthcarefinancenews.com/news/cigna-implement-prior-authorization-policy-opioid-prescriptions. Accessed July 20, 2017.
31. Castellucci M. Modern Healthcare. Cigna ends prior authorization policy for opioid addiction treatment. Detroit, MI: Crain Communications, Inc; 2016. modernhealthcare.com/article/20161021/NEWS/161029981. Accessed July 20, 2017.
32. Alford DP, Carney BL, Brett B, Parish SJ, Jackson AH. Improving residents' safe opioid prescribing for chronic pain using an objective structured clinical examination. *J Grad Med Educ.* 2016;8:390-397.
33. Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2014;32:1727-1733.
34. Rhiner MI, von Gunten CF. Cancer breakthrough pain in the presence of cancer-related chronic pain: fact versus perceptions of healthcare providers and patients. *J Support Oncol.* 2010;8:232-238.

35. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol.* 2011;29:4769-4775.
36. Chen JT, Fagan MJ, Diaz JA, Reinert SE. Is treating chronic pain torture? Internal medicine residents' experience with patients with chronic nonmalignant pain. *Teach Learn Med.* 2007;19:101-105.
37. Yanni LM, McKinney-Ketchum JL, Harrington SB, et al. Preparation, confidence, and attitudes about chronic noncancer pain in graduate medical education. *J Grad Med Educ.* 2010; 2:260-268.
38. Angheluescu DL, Ehrentraut JH, Faughnan LG. Opioid misuse and abuse: risk assessment and management in patients with cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:1023-1031.
39. Weissman DE. Fast Facts and Concepts #68: Is it Pain or Addiction? Madison, WI: Palliative Care Network of Wisconsin; 2009. mypcnow.org/blank-xn311. Accessed July 20, 2017.
40. American Psychiatric Association, ed. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
41. Pereira J, Lawlor P, Viganò A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22:672-687.
42. Clark D. 'Total pain,' disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958-1967. *Soc Sci Med.* 1999;49:727-736.
43. Craig BM, Strassels SA. Out-of-pocket prices of opioid analgesics in the United States, 1999-2004. *Pain Med.* 2010;11:240-247.
44. Ramsey S, Blough D, Kirchoff A, et al. Washington State cancer patients found to be at greater risk for bankruptcy than people without a cancer diagnosis. *Health Aff (Millwood).* 2013;32:1143-1152.
45. Cintron A, Morrison RS. Pain and ethnicity in the United States: a systematic review. *J Palliat Med.* 2006;9:1454-1473.
46. Anderson KO, Green CR, Payne R. Racial and ethnic disparities in pain: causes and consequences of unequal care. *J Pain.* 2009;10:1187-1204.
47. Hoffman KM, Trawalter S, Axt JR, Oliver MN. Racial bias in pain assessment and treatment recommendations, and false beliefs about biological differences between blacks and whites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:4296-4301.
48. Anderson KO, Mendoza TR, Valero V, et al. Minority cancer patients and their providers: pain management attitudes and practice. *Cancer.* 2000;88:1929-1938.
49. Dickason RM, Chauhan V, Mor A, et al. Racial differences in opiate administration for pain relief at an academic emergency department. *West J Emerg Med.* 2015;16:372-380.
50. Joynt M, Train MK, Robbins BW, Halterman JS, Caiola E, Fortuna RJ. The impact of neighborhood socioeconomic status and race on the prescribing of opioids in emergency departments throughout the United States. *J Gen Intern Med.* 2013;28:1604-1610.
51. Morrison RS, Wallenstein S, Natale DK, Senzel RS, Huang LL. «We don't carry that» - failure of pharmacies in predominantly nonwhite neighborhoods to stock opioid analgesics. *N Engl J Med.* 2000;342:1023-1026.
52. Green CR, Ndao-Brumblay SK, West B, Washington T. Differences in prescription opioid analgesic availability: comparing minority and white pharmacies across Michigan. *J Pain.* 2005;6:689-699.
53. Qato DM, Daviglus ML, Wilder J, Lee T, Qato D, Lambert B. 'Pharmacy deserts' are prevalent in Chicago's predominantly minority communities, raising medication access concerns. *Health Aff (Millwood).* 2014;33:1958-1965.
54. Amstislavski P, Matthews A, Sheffield S, Maroko AR, Weedon J. Medication deserts: survey of neighborhood disparities in availability of prescription medications [serial online]. *Int J Health Geogr.* 2012;11:48.
55. Meghani SH, Polomano RC, Tait RC, Vallerand AH, Anderson KO, Gallagher RM. Advancing a national agenda to eliminate disparities in pain care: directions for health policy, education, practice, and research. *Pain Med.* 2012;13:5-28.
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 2.2016. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf. Accessed March 6, 2017.
57. Campion FX, Larson LR, Kadlubek PJ, Earle CC, Neuss MN. Advancing performance measurement in oncology: quality oncology practice initiative participation and quality outcomes. *J Oncol Pract.* 2011;7(3 suppl):31s-35s.
58. Jensen MP, Castarlenas E, Tome-Pires C, de la Vega R, Sanchez-Rodriguez E, Miro J. The number of ratings needed for valid pain assessment in clinical trials: replication and extension. *Pain Med.* 2015;16:1764-1772.
59. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101:17-24.
60. Chai E, Meier D, Morris J, Goldhirsch S, eds. Geriatric Palliative Care: A Practical Guide for Clinicians. New York: Oxford University Press; 2014.
61. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial [serial online]. *BMJ.* 2011;343:d4065.
62. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain.* 2009;13:331-338.
63. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:619-631.
64. Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2001;19:4275-4279.
65. Lovell MR, Lockett T, Boyle FM, Phillips J, Agar M, Davidson PM. Patient education, coaching, and self-management for cancer pain. *J Clin Oncol.* 2014;32:1712-1720.
66. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010;55:514-517.
67. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
68. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol.* 2014;32:1677-1690.
69. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol.* 2016;34:436-442.
70. de Oliveira R, dos Reis MP, Prado WA. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain.* 2004;110(1-2):400-408.
71. Amr YM, Makharita MY. Neurolytic sympathectomy in the management of cancer pain-time effect: a prospective, randomized multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:944-956, e942.
72. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med.* 2012;26:305-312.
73. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-e68.
74. Abernathy AP, Kamal A, Currow DC. When should nonsteroidal antiinflammatories be used to manage pain? In: Goldstein NE, Morrison RS, eds. Evidence-Based Practice of Palliative Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:49-53.
75. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2004;22:1975-1992.
76. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain.* 2012;153:359-365.
77. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in

- survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:1941-1967.
78. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155:2461-2470.
 79. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol*. 2014;32:2654-2661.
 80. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9:807-819.
 81. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1359-1367.
 82. Kus T, Aktas G, Alpak G, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2016;24:2085-2091.
 83. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD008242.
 84. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *The APP Textbook of Psychopharmacology*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2017:305-306.
 85. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007938.
 86. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyaya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012;29:177-182.
 87. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007;110:2110-2118.
 88. Murphy JD, Nelson LM, Chang DT, MellLK, Le QT. Patterns of care in palliative radiotherapy: a population-based study. *J Oncol Pract*. 2013;9:e220-e227.
 89. Bobb BT, Smith TJ. When should epidural or intrathecal opioid infusions and pumps be considered for pain management? In: Nathan E, Goldstein NE, Morrison RS, eds. *Evidence-Based Practice of Palliative Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:93-98.
 90. Kurita GP, Kaasa S, Sjogren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: a systematic review: a European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25:560-577.
 91. Lu W, Dean-Clover E, Doherty-Gilman A, Rosenthal DS. The value of acupuncture in cancer care. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:631-648, viii.
 92. Garcia MK, McQuade J, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013;31:952-960.
 93. Garcia MK, Driver L, Haddad R, et al. Acupuncture for treatment of uncontrolled pain in cancer patients: a pragmatic pilot study. *Integr Cancer Ther*. 2014;13:133-140.
 94. Wu X, Chung VC, Hui EP, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews [serial online]. *Sci Rep*. 2015;5:16776.
 95. Zeidan F, Grant JA, Brown CA, McHaffie JG, Coghill RC. Mindfulness meditation-related pain relief: evidence for unique brain mechanisms in the regulation of pain. *Neurosci Lett*. 2012;520:165-173.
 96. Rouleau CR, Garland SN, Carlson LE. The impact of mindfulness-based interventions on symptom burden, positive psychological outcomes, and biomarkers in cancer patients. *Cancer Manag Res*. 2015;7:121-131.
 97. National Conference of State Legislatures. *State Medical Marijuana Laws*. 2017. Washington, DC: National Conference of State Legislatures; 2017. nsl.org/research/health/state-medical-marijuanalaws.aspx. Accessed December 2, 2017.
 98. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011;163:1344-1364.
 99. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-2473.
 100. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:167-179.
 101. Tateo S. State of the evidence: cannabinoids and cancer pain—a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29:94-103.
 102. Goldberg GR, Smith CB. How should opioids be started and titrated in routine outpatient settings? In: Goldstein NE, Morrison RS, eds. *Evidence-Based Practice of Palliative Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013:2-7.
 103. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 suppl):S3-S13.
 104. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. 2012;6:11-16.
 105. Hajj A, Khabbaz L, Laplanche JL, Peoc'h K. Pharmacogenetics of opiates in clinical practice: the visible tip of the iceberg. *Pharmacogenomics*. 2013;14:575-585.
 106. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:242-247.
 107. Ripamonti CI, Campa T, Fagnoni E, et al. Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin J Pain*. 2009;25:386-390.
 108. Hjerstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, et al. Characteristics of breakthrough cancer pain and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6:344-352.
 109. Hernandez MA, Rathinavelu A. *Basic Pharmacology: Understanding Drug Actions and Reactions*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017.
 110. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:497-504.
 111. Lee KA, Ganta N, Horton JR, Chai E. Evidence for neurotoxicity due to morphine or hydromorphone use in renal impairment: a systematic review. *J Palliat Med*. 2016;19:1179-1187.
 112. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5:127-138.
 113. Camilleri M, Drossman DA, Becker G, Webster LR, Davies AN, Mawe GM. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1386-1395.
 114. Tarumi Y, Wilson MP, Szafran O, Spooner GR. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral docusate in the management of constipation in hospice patients. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45:2-13.
 115. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 suppl):S105-S120.
 116. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med*. 2012;13:562-570.
 117. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011;25:494-503.
 118. Fine PG, Portenoy RK. Establishing «best practices» for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38:418-425.
 119. Passik SD, Theobald DE. Managing addiction in advanced cancer patients: why bother? *J Pain Symptom Manage*. 2000;19:229-234.
 120. Paice JA, Lachetti C, Bruera E. Management of chronic pain in

Правильное периоперационное ведение пациенток после мастэктомии может способствовать уменьшению болевых ощущений

«Если мы сможем заранее определить, кто из пациенток будет страдать от хронической боли после операции, мы будем лучше использовать все наши возможности и ресурсы для их лечения».

Кристин Л. Шрайбер

В недавнем проведенном проспективном обсервационном исследовании, результаты которого опубликованы в журнале *Annals of Surgical Oncology* (2018;25:2917–2924), проанализирована связь между хирургическими факторами, психоэмоциональными и физическими характеристиками пациенток и хронической болью после операции по поводу рака молочной железы.

В предыдущих исследованиях сообщалось о том, что от 20 до 30% женщин испытывают послеоперационную боль и это существенно снижает качество их жизни.

Кристин Шрайбер, профессор анестезиологии в Гарвардской медицинской школе в Бостоне, штат Массачусетс, и один из соавторов опубликованной статьи, полагает, что новое исследование поможет пролить свет на эту проблему: «Хотя мы и не первые, кто затрагивает этот вопрос, его изучение в проспективном исследовании является относительно новым решением. Я считаю, что это изменит взгляды многих хирургов, которые традиционно фокусируют внимание на хирургических аспектах и деталях и на том, как они в дальнейшем повлияют на боль, и не рассматривают индивидуальные особенности пациенток, ко-

торые также влияют на риск развития хронической послеоперационной боли».

Доктор Шрайбер, также работающая неврологом в отделении анестезиологии и периоперативной медицины в Женской больнице Бригхэма в Бостоне, и ее коллеги задались вопросом, являются ли депрессия и тревожность, испытываемые пациентками в периоперационный период, факторами риска развития послеоперационной хронической боли (которая в этом исследовании определяется как боль интенсивностью ≥ 4 баллов по шкале от 0 до 10 через 6 мес после операции). «Зная это, мы сможем использовать психосоциальные особенности женщин в качестве маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития хронической боли, и, возможно, будем применять другой подход к лечению в периоперационный период».

Авторы исследования также попытались проанализировать, какие из хирургических процедур связаны с развитием хронической послеоперационной боли.

Детали исследования

В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 80 лет, имеющие злокачественные (или предположительно злокачественные) опухоли молочной железы, которым была назначена плановая операция. Пациентки набирались в отделении предоперационной анестезии в Женской больнице Бригхэма в период с 2014 по 2017 г. Из 216 участниц исследования 86,4% были представительницами европеоидной расы.

Пациентки заполняли анкеты с вопросами, касающимися интенсивности боли и некоторых психосоци-

Ключевые положения

- Хроническая боль после операции на молочной железе зависит от хирургических, демографических и психосоциальных факторов.
- Более молодые пациентки и пациентки с более высоким индексом массы тела имеют повышенный риск развития хронической послеоперационной боли.
- В группе риска находятся также пациентки с повышенной предоперационной тревожностью, депрессией и склонностью к катастрофизации боли.
- В этом исследовании единственным хирургическим фактором, связанным с повышенным риском боли спустя 6 мес после операции, являлась резекция подмышечных лимфатических узлов.

альных факторов, включая Шкалу катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale), которая оценивает такие проявления, как склонность к преувеличению боли, постоянные переживания и ощущение беспомощности перед болью, а также короткие анкеты для оценки тревожности и депрессии по системе PROMIS (Информационная система оценки результатов лечения на основании опросов пациентов).

Хирургические процедуры, которые проводились участницам исследования, включали органосохраняющую операцию, мастэктомию, мастэктомию с реконструкцией, биопсию сигнальных лимфатических узлов и удаление подмышечных лимфатических узлов. Операции были выполнены 11 разными хирургами-маммологами.

Исследователи использовали Индекс болевого бремени (Pain Burden Index – PBI) для оценки хро-

нической боли, испытываемой пациентами через 6 мес после хирургического вмешательства. РВІ рассчитывался следующим образом: интенсивность боли по шкале от 0 до 10 оценивалась в четырех анатомических локализациях (молочная железа, подмышечная область, грудная стенка и плечо), полученные значения складывались и умножались на частоту боли в каждой локализации. Постоянная ежедневная боль оценивалась в 5 баллов, ежедневная боль — в 4 балла, боль время от времени — в 3 балла, боль раз в неделю — в 2 балла, раз в месяц — в 1 балл; ответу «никогда» соответствовало значение 0 баллов.

Для оценки основных характеристик пациенток в начале исследования и РВІ спустя 6 мес после операции использовались однофакторный дисперсионный анализ, дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса и ранговая корреляция Спирмена.

Результаты исследования

Исследователи не обнаружили различий РВІ спустя 6 мес после операции между группами пациенток в зависимости от типа хирургического вмешательства (органосохраняющая операция, мастэктомия, мастэктомия с реконструкцией); не было также выявлено связи между РВІ и длительностью операции. Однако резекция подмышечных лимфатических узлов ассоциировалась с более высоким РВІ, по сравнению с биопсией сигнальных лимфатических узлов и

отсутствием вмешательства в подмышечной области ($p < 0,001$).

Характеристики пациенток, которые были связаны с более высоким РВІ, включали более молодой возраст ($p < 0,001$), более высокий индекс массы тела ($p = 0,010$), а также повышенную тревожность перед операцией ($p = 0,017$), депрессию ($p < 0,001$) и сумму баллов по Шкале катастрофизации боли ($p = 0,005$).

Сильные и слабые стороны исследования

Туомо Меретойя, хирург-консультант в крупном онкологическом центре и отделении маммологической хирургии в Университетской больнице в Хельсинки, Финляндия, считает, что это исследование дополняет существующие данные относительно факторов, связанных с развитием хронической послеоперационной боли, однако имеет ряд недостатков. «Эти недостатки включают сравнительно небольшой размер выборки, не позволяющий провести многомерный анализ, имеющий в данном случае важное значение, поскольку многие переменные, касающиеся боли, тесно взаимосвязаны».

По словам доктора Шрайбер, популяционная группа, включенная в исследование, отражает демографические характеристики пациенток в предоперационном отделении Женской больницы Бригхэма, и в число ее целей входит увеличение количества и расширение демографического разнообразия пациенток в дальней-

ших исследованиях. «В данном исследовании преобладали белые женщины, но в дальнейшем мы постараемся устранить это неравенство».

Доктор Меретойя также считает, что 6 мес — слишком короткий срок, особенно если пациентки после операции получали адъювантную химиотерапию или лучевую терапию. «Обычно через 6 мес адъювантная терапия еще продолжается или только что завершилась», — говорит он. Он также полагает, что химиотерапия и лучевая терапия должны быть включены в последующие анализы в качестве переменных.

Доктор Меретойя отмечает, что персистирующая послеоперационная боль обычно многомерна и трудно поддается лечению, и соглашается с тем, что в этом уравнении не последнюю роль играют психологические факторы. «Важно выявлять пациентов с хронической послеоперационной болью как можно раньше и лечить их в специализированных отделениях с участием мультидисциплинарных медицинских бригад».

Доктор Шрайбер выражает надежду, что это исследование послужит толчком к лучшему пониманию предрасположенности пациенток к хронической боли. «Если мы сможем заранее определить, кто из пациенток будет страдать от хронических болей после операции, мы будем лучше использовать наши возможности и ресурсы для их лечения».

doi: 10.3322/саас.21465

Необходимость совершенствования клинических рекомендаций по наблюдению за больными, перенесшими рак

«...стандартизированный, “рассчитанный на всех” 5-летний срок наблюдения пациентов с солидными опухолями на самом деле подходит далеко не всем».

Анил К. Соод

Новое исследование посвящено наболевшему вопросу, с которым сталкиваются клиницисты, а именно — возможно ли установить стандартные сроки, когда наблюдение за пациентами, перенесшими рак, должно перейти от онкологов или других специалистов к врачам первичного звена?

Поскольку точных ответов или установленных сроков никогда не существовало, авторы недавно проведенного лонгитудинального observational исследования проанализировали объективные критерии, позволяющие определить, когда, в идеале, ответственность за этих пациентов, в том числе и финансовая, должна перейти от химиотерапевтов, радиологов, онкохирургов и других специалистов к терапевтам — врачам общей практики (*JAMA Oncol*; doi:10.1001/jamaoncol.2018.2761 [опубликовано онлайн до выхода в печатном виде 2 июня 2018 г.]).

«Это исследование является первым, однозначно установившим, что стандартизированный, “рассчитанный на всех” срок 5-летнего наблюдения пациентов с солидными опухолями на самом деле подходит далеко не всем, — говорит автор исследования Анил К. Соод, профессор и вице-президент отдела трансляционных исследований отделения онкогинекологии Онкологического цент-

ра им. М.Д. Андерсона Техасского университета. — Так, например, пациенты с определенными типами опухолей быстро достигают средних показателей риска смерти в общей популяции, в то время как пациентам с другими видами рака может потребоваться дальнейшее наблюдение специалистом-онкологом, превышающее 5-летний срок».

Детали исследования

Всего было проанализировано 2 317 185 историй болезни пациентов с 66 видами первичных злокачественных опухолей, взятых из базы данных программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results — Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты) Национального института рака. Средний возраст пациентов составлял 63 года, 50% из них были женщинами. Добавочный риск смерти, рассчитанный как ежегодный риск смерти выше среднего в общей популяции, был соотнесен со временем.

Продолжительность периода наблюдения с учетом высокого риска развития осложнений варьировала от менее чем 1 года для рака молочной железы, предстательной железы, губы, структур глаза и паразитовидной железы до 19 лет для гастроинтестинальных опухолей. Ежегодная разница показателей смертности, представляющая собой избыточную смертность в стабильный период, варьировала от 0,26% (для рака щитовидной железы) до 9,33% (для рака гипофаринкса).

Хотя для каждого типа опухоли характерен свой определенный период выживаемости, их все можно сгруппировать в 6 кластеров. «Кластер самого низкого риска быстро достигает стабильных показателей смертности,

Ключевые положения

- Стандартизированный 5-летний период наблюдения оказывается недостаточным для одних видов опухолей и избыточным для других.
- Наблюдение за пациентами, перенесшими онкологические заболевания, должно базироваться на таких факторах, как локализация опухоли, стадия заболевания и гистологический тип опухоли.
- Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить принципы наблюдения за группами пациентов, которые имеют общие характеристики, влияющие на прогноз.

незначительно превышающих общепопуляционные, — говорит доктор Соод, — в то время как в кластерах высокого риска картина абсолютно противоположная».

Шесть кластеров опухолей выглядят следующим образом:

- Группа 1: медиана выживаемости — 16,2 года, медиана периода высокого риска — 2,5 года.
- Группа 2: медиана выживаемости — 8,3 года, медиана периода высокого риска — 2,5 года.
- Группа 3: медиана выживаемости — 2,8 года, медиана периода высокого риска — 7,0 года.
- Группа 4: медиана выживаемости — 1,6 года, медиана периода высокого риска — 6,0 года.
- Группа 5: медиана выживаемости — 0,8 года, медиана периода высокого риска — 0,8 года.
- Группа 6: медиана выживаемости — 0,5 года, медиана периода высокого риска — 12,0 года.

По сообщению исследователей, анализ отдельных типов опухолей в этих группах позволил установить,

что в результате стратификации, основанной на стадии заболевания и гистологическом типе опухоли, в кластерах риска и рекомендациях по ведению пациентов иногда происходили весьма существенные изменения. Например, для мужчин с локализованным раком предстательной железы длительность периода высокого риска составляет менее 1 года, а разница в смертности, по сравнению с общепопуляционной, не превышает 1%; в то же время при наличии отдаленных метастазов соответствующие значения составляют 16 лет и 9,4%. Аналогичным образом, для женщин с локализованным и метастатическим раком молочной железы период высокого риска составляет менее 1 года и 17 лет соответственно.

Сильные и слабые стороны исследования

Кевин Эффингер, директор-основатель Центра первичной онкологической помощи Онкологического института Дьюка и директор Центра поддерживающей терапии и выживаемости Онкологического института Дьюка в Дареме, Северная Каролина, горячо одобрил интерес ученых к этому важному вопросу и отметил несколько сильных сторон исследования. «Во-первых, данные о показателях смертности от определенных видов рака позволяют провести различие между группами, в которых высокий риск смерти связан с рецидивом (или прогрессированием) данного конкретного заболевания, и группами, в которых высокий риск смерти обусловлен развившимися другими злокачественными опухолями или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Использование базы данных SEER позволило охватить значительную часть населения. И, нако-

нец, применение кластерного анализа было новым способом разграничить группы онкологических пациентов».

Тем не менее профессор Эффингер отмечает несколько ограничений исследования, которые могли повлиять на его клиническую ценность; кроме того, он не считает, что онкологи должны использовать стратификацию риска в той форме, в которой она представлена в исследовании, для принятия решения о передаче своих пациентов под наблюдение врача первичного звена. «Как сообщают авторы, их анализ не включал гематологические виды опухолей и... предоставляет рекомендации только по солидным опухолям».

Более важным ограничением исследования доктор Эффингер считает включение в него пациентов, которым онкологический диагноз был поставлен между 1973 и 1993 гг. «Пациенты, составляющие примерно половину выборки, лечились в ту эпоху, когда широко использовалась лучевая терапия с более широкими полями облучения и более высокими дозами, т. е. еще до введения риска-адаптированного подхода и крупных успехов поддерживающей терапии. Лица, у которых рак был диагностирован в эти два десятилетия, в отличие от тех, кто лечился более современными методами, имели более высокий риск рецидива, прогрессирования болезни и смерти от инфекций, а также риск развития второго рака вследствие облучения».

Еще один недостаток, по мнению доктора Эффингера, состоит в том, что «...хотя разделение по типу опухоли с учетом стадии заболевания полезно для оценки риска смерти от первичной опухоли, отсутствие подробной информации о способе лече-

ния ограничивает ценность данных относительно риска развития вторых злокачественных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний. Объединенные данные SEER и Medicare позволяют отчасти преодолеть эти ограничения, добавив дополнительную информацию о деталях лечения. И наконец, акцентируя внимание только на смертности, авторы упускают из виду заболеваемость, которая важна при разработке основанных на стратификации риска моделей наблюдения за пациентами, перенесшими рак».

Хотя доктор Соод согласен, что «дальнейшие исследования необходимы», он считает основным выводом исследования то, что «длительность интенсивного наблюдения бывших онкологических пациентов специалистами-онкологами может и должна быть различной в зависимости от типа и стадии опухолевого процесса». Это может помочь и онкологам, и терапевтам планировать свою дальнейшую тактику поведения и работу с такими больными.

«Это важная начальная точка, — говорит ведущий автор исследования, Роберт Л. Доод, онкогинеколог Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета. — Вполне могут быть и другие аспекты истории болезни пациента, которые необходимо учитывать». По словам доктора Доода, области, вызывающие интерес исследователей, включают гистологические подтипы рака и исходы заболевания; кроме того, «необходим более пристальный взгляд на причины смерти пациентов, перенесших рак».

doi: 10.3322/caac.21435

Хирургическое лечение – по-прежнему оптимальный метод лечения пациентов с саркомой мягких тканей

Недавно проведенный ретроспективный анализ показал, что длительная выживаемость пациентов с метастатической саркомой может быть достигнута с помощью повторных резекций метастазов (*J Surg Oncol.* 2018;118:167-176).

По словам одного из авторов исследования, Ганса-Георга Коппа из отделения медицинской онкологии, гематологии, иммунологии, ревматологии и пульмонологии Тюбингенского университета (Германия), лишь в немногих ретроспективных исследованиях сообщается об увеличении продолжительности жизни больных с саркомой мягких тканей после полной резекции легочных метастазов. «Хотя это исследование не обнаружило ничего принципиально нового, оно подтвердило выводы наших предшественников о том, что хирургическое удаление метастазов может принести пользу больным саркомой, особенно при тщательном отборе пациентов для метастазэктомии. Такие клинические характеристики опухоли, как резектабельность, количество метастазов, а также сроки возникновения рецидива, могут служить в каче-

стве информативных и полезных биомаркеров в каждом индивидуальном случае».

Детали исследования

Пациенты, включенные в исследование, были отобраны в базе данных Университетской больницы Тюбингена. Всем пациентам, возраст которых был не менее 18 лет, был поставлен диагноз «саркома» в период с октября 1982 г. по октябрь 2015 г.; всем была выполнена хирургическая резекция регионарных и/или отдаленных метастазов.

Исследователи охарактеризовали ряд переменных, которые могли повлиять на общую выживаемость (ОВ) пациентов с метастатической саркомой (ОВ была первичной конечной точкой анализа).

В анализ были включены следующие независимые переменные:

- Пол больного и возраст на момент постановки диагноза.
- Гистологический тип и степень злокачественности первичной опухоли, анатомическая локализация, размер, резекция первичной опухоли, а также онкологический центр, в котором был поставлен первичный гистологический диагноз.

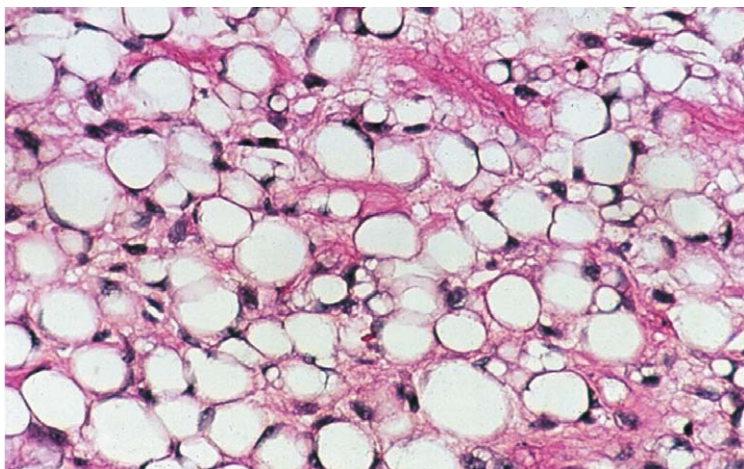


Photo credit: Lenhard RE Jr, Osteen RT, Gansler T, eds. *Clinical Oncology CD.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2000.

Ключевые положения

- Хирургическое лечение остается основным методом лечения для пациентов с метастатической саркомой мягких тканей, которые являются кандидатами для подобной операции.
- Неоднократная резекция метастазов различных локализаций является важным прогностическим фактором длительной выживаемости.
- Длительная выживаемость (не менее 10 лет) была достигнута у значительной части пациентов, включенных в исследование.
- При принятии решения о повторной резекции метастазов необходимо учитывать временной интервал без прогрессирования (ИБП) после предшествующего лечения.

• Время появления метастазов, их локализация и количество.

• Лечение метастазов, включая их резекцию при первом выявлении, число метастазэктомий, соотношение числа операций и количества метастазов, удаленных во время каждой операции, количество резекций легкого вследствие метастазов, хирургическая техника легочной метастазэктомии и тип резекции легкого.

• Клинические исходы, в том числе появление местного рецидива до метастазирования, и временной ИБП.

• Вид терапии первой линии: только хирургическая резекция или резекция в сочетании с лучевой терапией, химиотерапией или радиохимиотерапией.

В исследование включены в общей сложности 102 пациента (42 мужчины и 60 женщин), которым была выполнена по крайней мере одна метастазэктомия. Возраст пациентов на момент первичного диагноза

составлял от 19 до 85 лет (средний возраст – 47 лет).

Поскольку гистологические образцы обычно уничтожаются после 10 лет хранения, независимый гистопатологический анализ опухоли был невозможен для 26 (25,5%) пациентов. Изучив 76 образцов, доступных для анализа, независимый патоморфолог переквалифицировал гистологический тип или степень злокачественности в 9 и 14 случаях соответственно; в трех случаях были пересмотрены оба этих параметра.

Основные результаты

Исследователи смогли документально установить степень злокачественности опухоли у 87,3% пациентов (89 из 102 человек). У 37 больных с метастатической саркомой первичная опухоль имела низкую степень злокачественности (1-я или 2-я степень). Высокозлокачественная саркома (3-я степень) была выявлена у 52 пациентов.

Данные о размере опухоли на момент первоначального диагноза имелись по 50 пациентам. У 4 опухоль имела размер менее 5 см, у остальных 46 пациентов – 5 см и более.

Исследователи установили, что 24 пациента имели синхронные метастазы на момент первичного диагноза, у 69 впоследствии были выявлены метастазы. У 72 пациентов метастазы были ограничены одним участком, у 30 больных метастазы имели две и более локализации. Неудивительно, что у 44 (43,1%) пациентов единственным местом первоначального метастазирования были легкие.

В общей сложности 80 пациентам хирургическая резекция метастазов была выполнена сразу же после их выявления; у 22 больных метастазы

были удалены позже. Неоднократная метастазэктомия была выполнена 53 пациентам; число резекций составило две (n=28; 27,5%); три (n=17; 16,7%); четыре (n=3; 2,9%); пять (n=3; 2,9%); шесть (n=1; 0,1%) и даже семь (n=1; 0,1%).

Резекция легочных метастазов не была проведена 44 пациентам, поскольку либо их легочные метастазы были неоперабельны, либо они имели неоперабельные метастазы в нескольких органах.

У 12 пациентов рецидив опухоли развился до появления отдаленных метастазов, 90 – имели только метастатические рецидивы. Информация об ИБП была доступна в 96 случаях, из них у 44 ИБП составил менее 12 мес, у 52 больных – 12 мес и более.

Исследователи установили, что при среднем периоде наблюдения 118 мес медиана ОВ для 102 пациентов с саркомой мягких тканей составила 64 мес. Трех-, пяти-, десяти- и двадцатилетняя выживаемость составила 70,7; 50,3; 24,7 и 14,8% соответственно. По словам доктора Коппа, эти данные согласуются с результатами более ранних исследований, в частности с исследованием Французской группы по саркоме (French Sarcoma Group), включавшем 1024 пациента с синхронными метастазами саркомы мягких тканей (*Cancer*. 2011;117:1049-1054).

Сильные и слабые стороны исследования

Хотя, по словам доктора Коппа, полученные результаты не стали сюрпризом, «сильной стороной исследования можно считать сравнительно большое число пациентов и длительный период наблюдения». В своих выводах авторы отмечают,

что у пациентов с операбельной опухолью, в особенности если метастазы появились после достаточно продолжительного ИБП, «метастазэктомия является эффективным возможным методом увеличения выживаемости, как при первичной диагностике, так и при последующих рецидивах. Примечательно, что длительная выживаемость (10 лет и более) была достигнута у значительной части пациентов».

«Ценность исследования состоит в том, что оно подтвердило более ранние результаты», – говорит Кит А. Делман, вице-председатель образовательной программы и профессор кафедры онкохирургии Медицинской школы Университета Эмори в Атланте, штат Джорджия. Доктор Делман согласен с тем, что, поскольку для большинства видов метастатической саркомы не существует эффективной терапии, хирургическую резекцию следует рассматривать как важный компонент лечения. «Хирургическое лечение остается основным методом для тех пациентов, которые являются подходящими кандидатами для такого вмешательства, в том числе радикального».

По словам доктора Коппа, следующим шагом должна стать корреляция полученных результатов с новым, более глубоким пониманием молекулярной характеристики опухоли. «Например, если бы мы знали, что для какой-то группы сарком мягких тканей с определенными мутациями радикальная резекция метастазов является эффективным (или, наоборот, неэффективным) лечением, мы могли бы более результативно лечить и вести наших пациентов».

doi: 10.3322/caac.21464



НМИЦ
ОНКОЛОГИИ
им.Н.Н.Блохина



17-18
ИЮНЯ 2019

ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА
Г. МОСКВЫ

УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

I РОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВПЧ.
ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И СКРИНИНГ**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)



Мероприятие проводится
при финансовой поддержке
Российского фонда
фундаментальных исследований

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Первичная профилактика ассоциированных с вирусом ВПЧ злокачественных опухолей. Вакцинация против ВПЧ
- Вторичная профилактика, скрининг рака шейки матки с использованием тест-систем для выявления инфицированности ВПЧ
- Презентация и обсуждение зарубежного и отечественного опыта вакцинации против ВПЧ

Регистрация и участие в мероприятии бесплатные! Регистрация открыта на официальном сайте мероприятия www.conference.profor.ru

К участию приглашаются научные сотрудники, работающие в области вакцинопрофилактики, вирусного канцерогенеза, эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний, онкологи, гинекологи, педиатры, организаторы здравоохранения



Противораковое Общество России
Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7 (495) 324-18-24
rcs@crc.umos.ru | www.profor.ru



Конгресс-оператор «АБВ-Экспо»
Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
Тел.: +7 (495) 988-89-92
nfo@abvexpo.ru | www.abvexpo.ru