



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 1 | № 3 | июль–сентябрь 2018

Издается Противораковым обществом России

**EDITOR-IN-CHIEF**

Otis Webb Brawley, MD  
American Cancer Society

**EDITOR**

Ted Gansler, MD, MBA, MPH  
American Cancer Society

**ASSOCIATE EDITORS**

Durado Brooks, MD, MPH  
American Cancer Society

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

**EDITORIAL ADVISORY BOARD**

William Chambers, PhD  
American Cancer Society

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

Gini Fleming, MD  
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD  
American Cancer Society

**Senior Director,  
Journals and Books  
Publishing**

Esmeralda Galan Buchanan  
American Cancer Society

**Managing Editor**

Jin Hee Kim  
American Cancer Society

**Assistant Managing Editor**

Lindsey Mitchell  
American Cancer Society

Frederick L. Greene, MD  
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD  
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN  
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD  
Duke University  
School of Medicine

William Oh, MD  
Mount Sinai School of Medicine

**Publisher**

Vickie Thaw  
Wiley

**Senior production Editor**

Rich Nagurka  
Wiley

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

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

**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  
Е.Н. Имянитов  
А.Д. Каприн  
М.А. Красильников  
М.Р. Личиницер  
В.Б. Матвеев  
И.С. Стилиди  
Н.В. Чердынцова  
Е.Л. Чойнзонов

**Перевод**

Е.В. Кокарева

**Редактор**

И.И. Жданюк

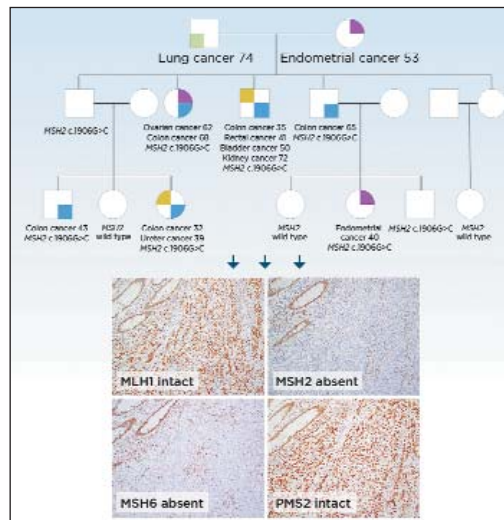
**Предпечатная подготовка**

ООО «ИМА-ПРЕСС»

# СОДЕРЖАНИЕ

Т. 1 № 3 июль-сентябрь 2018

- 169 От редактора
- 170 **Недавний прогресс в понимании биологии синдрома Линча и других семейных опухолевых синдромов толстой кишки**  
Патрик М. Боланд, MD; Мэтью Б. Юргелун, MD;  
Ричард Боланд, MD
- 187 **Скрининг рака в США, 2018: обзор действующих клинических руководств Американского противоракового общества и современные проблемы скрининга рака**  
Роберт А. Смит, PhD; Кимберли С. Эндрюс, BA;  
Дурадо Брукс, MD, MPH; Стейси А. Федева, PhD, MPH;  
Диана Манассарам-Баптист, PhD, MPH; Дебби Саслоу, PhD;  
Отис У. Броули, MD; Ричард К. Вендер, MD
- 208 **Заявление Американского противоракового общества о борьбе в США с потреблением курительных табачных продуктов, основанных на горении табака**  
Клиффорд Э. Дуглас, JD; Роузи Хенсон, MSSW, MPH;  
Джеффри Дроуп, PhD; Ричард К. Вендер, MD
- 215 **Физические упражнения и сбалансированное питание могут продлить жизнь пациентов с диагнозом «колоректальный рак»**  
Майк Филлон



Недавний прогресс в понимании биологии синдрома Линча и других семейных опухолевых синдромов толстой кишки

## От редактора

### Уважаемые читатели!

Перед вами третий номер русского издания журнала *CA Cancer Journal for Clinicians*. Я уверен, что большинство из вас уже имели возможность ознакомиться с предыдущими номерами журнала. Он распространяется на всех значимых российских онкологических конгрессах, а также находится в свободном доступе на сайте Противоракового общества России ([www.PROR.ru](http://www.PROR.ru)).

В номер включены обзорные статьи, посвященные проблемам, представления о которых претерпели значительные изменения в результате существенного прогресса в инновационных методах исследования. В частности, аналитический обзор, посвященный синдрому Линча, коренным образом меняет наше понимание этого врожденного синдрома, о котором, казалось бы, мы знали все. Серия открытий, так повлиявших на наши представления в этой области, выявила существование различных форм семейного рака, большинство из которых связаны с генами, ранее не считавшимися ответственными за развитие заболеваний у человека. Прогресс в понимании эпидемиологии синдрома Линча и появление панелей для мультигенного анализа изменили подход к генетической диагностике всех семейных колоректальных опухолевых синдромов. Коренные изменения произошли и в подходах к лечению синдрома Линча и связанных с ним опухолей благодаря развитию иммунотерапии при гипермутированных опухолях.

Чрезвычайно важным для российского читателя-онколога является обзор о проблемах скрининга рака в США. К сожалению, в России пока нет ни одного руководства, посвященного научным и практическим проблемам скрининга злокачественных опухолей, конкретным методам скрининга, оценке его эффективности и, наконец, проблеме «пользы» и «вреда», связанной как с качеством проведения скрининговых тестов, так и с недостатками, присущими этим тестам. Однако это не помешало внедрению в России масштабной программы диспансеризации населения, которая включает и онкологический компонент, а именно — скрининг рака молочной железы, шейки матки, предстательной железы и толстой кишки. Отсутствие у российских специалистов, в частности, у ответственных за диспансеризацию и врачей, непосредственно в ней участвующих, элементарного опыта и, что еще хуже, даже базовых знаний в области скрининга вряд ли может способствовать его эффективности, т. е. снижению смертности от злокачественных опухолей. Игнорирование элементарных правил проведения скрининга приведет к тому, что зыбкая грань между «пользой» и «вредом» скрининга сдвинется в сторону «вреда». Проблема возможного «вреда» скрининга широко обсуждается онкологической общественностью за рубежом, но почему-то полностью игнорируется в нашей стране.

Вопросам профилактики курения посвящен материал «Заявление Американского противоракового общества о борьбе в США с потреблением курительных табачных продуктов, основанных на горении табака». Примечательно, что в этой статье впервые выделены два типа «курения»: потребление сигарет и других изделий, в которых происходит горение табака, и использование электронных систем доставки никотина (ЭСДН), в которых табак нагревается. Американское противораковое общество (ACS) намерено расширить свою деятельность, направленную на борьбу с курением, и применить новые стратегии для искоренения употребления любых изделий, в которых используется горящий табак. В статье подчеркивается, что быстро меняющийся ассортимент табачных изделий диктует необходимость своевременно предоставлять потребителю точную информацию об этих продуктах. Потребители, а также официальные органы здравоохранения часто имеют неправильные представления о вреде ЭСДН. Многие ошибочно полагают, что ЭСДН так же вредны, как и продукты, в которых используется горящий табак. В статье цитируются результаты исследования «Мониторинг будущего» за 2017 г., в котором было отмечено, что из всех регулярно используемых молодыми людьми сильнодействующих веществ, включая алкоголь, электронные сигареты имеют один из самых низких уровней риска для здоровья. В ЭСДН не используется сжигание табака — процесс, при котором образуется около 7 тыс. соединений, в том числе по меньшей мере 70 канцерогенов. «Пока мы не располагаем полной информацией о потенциальных рисках и преимуществах ЭСДН, но у нас достаточно данных, чтобы позволить ACS сделать основной акцент на борьбе с использованием продуктов, основанных на горении табака», — отмечают авторы. Таким образом, ACS, хоть и не рекомендует переход курильщиков на потребление ЭСДН, выделяет последние в отдельную группу менее вредных табачных продуктов, потребление которых связано со значительно меньшим риском для здоровья. Соответственно, создан прецедент для того, чтобы регулировать производство, реализацию и потребление ЭСДН отдельно от сигарет и других табачных изделий, в которых табак горит.

Еще одна статья посвящена влиянию физической активности и особенностей питания на прогноз у больных с III стадией рака толстой кишки, которые после хирургического лечения проходили стандартный курс химиотерапии. Исследование было частью рандомизированного клинического испытания, в котором изучалась эффективность химиотерапии. Выяснилось, что у пациентов, придерживающихся диеты, богатой овощами, фруктами и цельнозерновыми продуктами, поддерживающих идеальную массу тела, в течение 5 лет риск смерти снизился на 9%. Из этого следует, что клиницистам необходимо давать пациентам с диагнозом «рак толстой кишки» соответствующие рекомендации, касающиеся питания, физической активности и образа жизни, для улучшения показателей выживаемости и прогноза.

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

# Недавний прогресс в понимании биологии синдрома Линча и других семейных опухолевых синдромов толстой кишки

Патрик М. Боланд, MD<sup>1</sup>; Мэтью Б. Юргелун, MD<sup>2</sup>; Ричард Боланд, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ассистент, отделение медицины, Онкологический институт Розуэлла Парка, Баффало, штат Нью-Йорк;

<sup>2</sup>ассистент, Онкологический институт Дана-Фарбер и Гарвардская медицинская школа, Бостон, штат Массачусетс;

<sup>3</sup>профессор, отделение медицины, Университет Калифорнии в Сан-Диего, Медицинская школа Сан-Диего, штат Калифорния

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin* 2018;68:217-231. © 2018 American Cancer Society

**Резюме.** Современные представления о семейном колоректальном раке были ограничены его описаниями среди кровных родственников вплоть до начала 1990-х годов. Серия открытий, коренным образом изменивших эти представления, выявила существование различных форм семейного рака, большинство из которых связаны с генами, ранее не считавшимися ответственными за развитие заболеваний у человека. Данный обзор посвящен, в первую очередь, прогрессу, достигнутому в понимании синдрома Линча, который уникальным образом связан с нарушением репарации ошибочно спаренных оснований в молекуле ДНК, и последствиям, которые эти открытия могут иметь для диагностики, профилактики и лечения заболевания. Прогресс в понимании эпидемиологии синдрома Линча и появление панелей для мультигенного анализа изменили подход к генетической диагностике всех семейных колоректальных опухолевых синдромов. Важные успехи были достигнуты и в более углубленном изучении патогенеза новообразований при синдроме Линча, что имеет большое значение для их профилактики. И наконец, коренные изменения произошли в подходах к лечению синдрома Линча и связанных с ним опухолей благодаря развитию терапии, направленной на контрольные точки иммунного ответа при гипермутированных опухолях.

**Ключевые слова:** ген аденоматозного полипоза толстой кишки (APC), репарация ошибочно спаренных оснований ДНК, семейный колоректальный рак, генетическое тестирование, наследственные мутации, иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек, синдром Линча.

## Введение

Сведения о семейной кластеризации колоректального рака (КРР) относятся еще к началу XX в., однако понимание механизма, лежащего в основе этой проблемы, пришло только в 1990-е годы.<sup>1</sup> Синдромы колоректального полипоза клиницисты выделили гораздо раньше благодаря отчетливым клиническим фенотипам, отметив, что семейный аденоматозный полипоз (САП) и неаденоматозный кишечный полипоз (синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз и др.) связаны с повышенным риском развития КРР. Однако оставался неясным механизм, лежащий в основе наследственного неполипозного КРР. Открытия в этой области оказались неожиданными, и каждое из них ведет в совершенно новую область исследования биологии рака.

Первое из этих открытий вначале показалось незначительным – случайно выявленный пациент с вновь диагностированным САП, имевший многочисленные врожденные аномалии и делецию на хромосоме 5q, обнаруженную при цитогенетическом исследовании.<sup>2</sup> За этим результатом последовали: картирование гена, ответственного за САП на данном участке хромосомы, и открытие факта, что этот локус утрачивается в соматических клетках при спорадическом КРР;<sup>3,4</sup> клонирование двумя различными лабораториями гена аденоматозного полипоза толстой кишки (*adenomatous polyposis coli* – APC) из 5q22–23<sup>5,6</sup> и понимание эволюции наиболее распространенных видов КРР. Ген APC имеет уникальную последовательность ДНК, а продукт этого гена, как выяснилось, отвечает за регуляцию пролиферации желудочно-кишечного эпителия. В конечном итоге, были описаны гены, ответственные за синдромы неаденоматозного гамартоматозного полипоза, и это заставило исследователей обратиться к ранее

не изученным областям клеточной биологии – инактивированным киназам, факторам транскрипции и фосфатазам, играющим ключевую роль в регулировании клеточной пролиферации. Все это невозможно было предсказать до описываемой серии открытий, каждое из которых давало новые возможности для понимания природы этих нарушений и разработки новых подходов к лечению.

Изучение механизма, лежащего в основе семейного неполипозного КРР, который является предметом данной статьи, привело к открытию нового, неожиданного пути развития опухоли и важным выводам для клиницистов. Ранее высказывались предположения, что некоторые кластеры КРР, не связанные с полипозом, не являются случайными, хотя это заболевание считается довольно распространенным.<sup>1</sup> В 1993 г. У. Ионов и соавт.<sup>7</sup> обнаружили фенотип КРР с микросателлитной нестабильностью (microsatellite instability – MSI), т. е. фенотип, всегда сопровождающийся высоким уровнем MSI (MSI-H), и высказали предположение о совершенно новом пути развития КРР. Другие исследователи пришли к аналогичным выводам.<sup>8,9</sup> Наследственный неполипозный КРР связали с локусом на хромосоме 2p.<sup>10</sup> В этих опухолях была обнаружена MSI, и наследственный неполипозный КРР был объяснен мутациями четырех генов в системе репарации ошибочно спаренных оснований в молекуле ДНК (mismatch repair – MMR). Эти мутации ответственны за наследственное заболевание, называемое синдромом Линча, которое ранее было известно как наследственный неполипозный колоректальный рак, однако этот термин перестали употреблять, поскольку он объединяет множество не связанных друг с другом патологий.<sup>11</sup> Понимание генетической основы синдрома Линча привело к новым концепциям развития опухолей, пониманию естественного течения семейного КРР и совершенно новой главе в терапии рака, которая включает манипуляции с иммунным ответом на развитие опухоли (табл. 1).

### Зародышевые мутации как основа семейного колоректального рака

В настоящее время известны гены, связанные почти со всеми наследственными синдромами КРР, однако существуют семейные кластеры полипоза и КРР, при которых зародышевые мутации не обнаруживаются. Давно известно, что наличие ближайшего родственника (одного из родителей, сиблинга или ребенка) с диагнозом КРР увеличивает риск развития этого заболевания, а наличие нескольких родственников с таким диагнозом еще больше усугубляет ситуацию.<sup>12</sup> Примерно 15–20% пациентов с диагнозом КРР имеют по крайней мере одного родственника первой степени родства с этим заболеванием; в таких случаях часто употребляют термин «семейный КРР».<sup>12–14</sup> Однако, несмотря на употребление этого термина, общепризнано, что зародышевые мутации соответствующих генов обнаруживаются менее чем у 5% больных; это подтверждает, что наследственный характер семейного КРР в большинстве случаев нельзя объяснить какой-либо иден-

тифицируемой моногенной зародышевой мутацией. Хотя наследственный характер КРР может быть связан с некоторыми пока не установленными генами, все же в большинстве случаев причиной повышенного риска могут служить полигенные варианты, факторы окружающей среды и/или поведенческие факторы.<sup>15–18</sup>

Самой распространенной формой семейного КРР, при которой могут быть идентифицированы специфические зародышевые мутации, является синдром Линча, связанный с изменениями в четырех генах системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (системы MMR) – mutS гомолог 2 (*MSH2*) плюс молекула адгезии эпителиальных клеток (*EPCAM*), mutL гомолог 1 (*MLH1*), mutS гомолог 6 (*MSH6*) и PMS1 гомолог 2 (*PMS2*). Эта форма распознается благодаря практически повсеместному присутствию MSI в опухолях. Тем не менее существует множество факторов, влияющих на MSI при КРР, в том числе биаллельные соматические мутации генов MMR и вызванное метилированием подавление экспрессии *MLH1*. Локализация и последовательность всех генов системы MMR известны уже в течение некоторого времени, и все детали можно найти в превосходной статье Р. Peltomaki<sup>19</sup> Наследование биаллельных мутаций в одном и том же гене, связанном с синдромом Линча, вызывает олигополипоз и опухолевый диатез у детей, известный как биаллельный дефицит MMR (biallelic MMR deficiency – BMMRD) и синдром конституционального дефицита MMR (constitutional MMR deficiency – CMMR-D), который обсуждается в следующем разделе.

После недавнего обновления научной информации к синдромам аденоматозного полипоза толстой кишки были добавлены аутосомно-рецессивные формы, вызванные биаллельными мутациями генов *NTHL1* (ген Nth-подобной ДНК-гликозилазы 1) и *MSH3*,<sup>21</sup> в дополнение к ранее известным рецессивным формам полипоза, вызванным мутациями гена *MutYH* (ген mutY ДНК-гликозилазы), ответственного за *MutYH*-ассоциированный полипоз. Синдромы аутосомно-доминантного олигополипоза связаны с зародышевыми мутациями в генах ДНК-полимераз, в частности ДНК-полимеразы эpsilon (*POLE*) и ДНК-полимеразы дельта-1 (*POLD1*).<sup>22</sup> Кроме того, зародышевые мутации в гене, предположительно ответственном за это заболевание, – *RNF43* (ген белка ring finger 43) – были выявлены по крайней мере у нескольких пациентов с зубчатым полипозным синдромом,<sup>23</sup> хотя это заболевание обычно не является семейным. В качестве вероятных причин семейного КРР рассматривались и мутации других генов, но большинство из них достаточно редкие, вероятно, ограниченные единичными малыми семейными кластерами. Все это подробно обсуждается в великолепной статье L.Valle.<sup>24</sup>

### Эпидемиология синдрома Линча

Распространенность зародышевых мутаций в генах системы репарации мисмэтча (MMR) традиционно подсчитывалась у пациентов с диагнозами КРР и рака тела мат-

Таблица 1. Современные представления о синдроме Линча и недавние достижения в понимании его биологии

Эпидемиология	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3% КРР и 2% эндометриальных опухолей</li> <li>• Частота в общей популяции 1:279; мутации <i>PMS2</i> являются самыми распространенными в общей популяции, однако несут низкий риск развития рака</li> <li>• Повышенная частота в отдельных популяциях (жители Исландии, канадцы французского происхождения, евреи ашкенази и др.) вследствие наличия «мутации основателя»</li> <li>• <i>BMMRD</i> – редкий детский опухолевый синдром, вызванный биаллельным наследованием зародышевых мутаций в одном и том же гене <i>MMR</i> (преимущественно <i>PMS2</i>, что, вероятно, связано с распространенностью этих мутаций в общей популяции)</li> </ul>
Тестирование опухолей на зародышевые и соматические мутации	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличивающаяся доступность мультигенных панелей секвенирования нового поколения (NGS) для оценки риска наследственного КРР; некоторые пациенты с анамнезом, предполагающим наличие синдрома Линча, имеют зародышевые мутации в других генах восприимчивости к раку (см. табл. 2)</li> <li>• Почти во всех опухолях, ассоциированных с синдромом Линча, наблюдается дефицит <i>MMR</i> и <i>MSI</i> (см. табл. 3 – универсальное тестирование опухолей и диагностические стратегии)</li> <li>• Панели NGS для соматического тестирования могут выявить дефицит <i>MMR</i> и <i>MSI</i> с помощью оценки общей мутационной нагрузки опухоли</li> <li>• Противоречивые результаты относительно того, является ли потеря <i>MMR</i>-активности ранним или поздним событием в развитии аденом и канцерогенезе при синдроме Линча; дефицит <i>MMR</i> и <i>MSI</i> обнаруживаются в клетках неопухолевых крипт в тонкой и толстой кишке пациентов с синдромом Линча; некоторые виды КРР при синдроме Линча возникают из эпителия толстой кишки без формирования полипа или аденомы</li> </ul>
Наблюдение и профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Колоноскопический скрининг каждые 1–2 года снижает показатели заболеваемости и смертности от КРР при синдроме Линча</li> <li>• Гистерэктомия в сочетании с сальпингоофорэктомией снижает риск рака эндометрия и яичников, ассоциированных с синдромом Линча, у носителей мутаций <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i> и <i>MSH6</i>, хотя нет данных об увеличении выживаемости; не доказана эффективность УЗИ-скрининга, биопсии эндометрия или анализа на онкомаркер СА 125</li> <li>• Минимальные данные об эффективности скрининга на наличие других Линч-ассоциированных видов рака</li> <li>• Аспирин 600 мг/сут по крайней мере в течение 2 лет снижает риск КРР (ОР 0,41) и всех Линч-ассоциированных видов рака (ОР 0,45) у пациентов с синдромом Линча; клинические исследования продолжают изучать различные дозы</li> <li>• Ограниченные данные относительно химиопрофилактического эффекта ибупрофена, мультивитаминов, добавок кальция и прогестиннов у пациентов с синдромом Линча</li> </ul>
Лечение и прецизионная медицина при Линч-ассоциированном КРР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие эффекта при монотерапии 5-FU у пациентов с II/III стадией рака толстой кишки; режимы FOLFOX/CAPOX являются стандартом лечения при II/III стадии рака толстой кишки высокого риска; эффективность оксалиплатина окончательно не установлена</li> <li>• При резекции Линч-ассоциированного рака толстой кишки предпочтительной является тотальная колэктомия, уменьшающая риск развития метастатического рака</li> <li>• Показатель объективного ответа примерно 30–40% и показатель контроля заболевания около 70% при лечении ингибиторами PD-1 (пембролизумабом или ниволумабом) рефрактерного метастатического КРР с дефицитом <i>MMR</i> и <i>MSI</i> вследствие высокой частоты соматических мутаций рамочного сдвига, ведущих к образованию иммуногенных антигенов</li> <li>• Продолжение клинических исследований ингибиторов PD-1 в сочетании с другими ингибиторами иммунных контрольных точек (в частности, с ингибитором <i>CTLA-4</i> ипилимумабом) при КРР с дефицитом <i>MMR</i> и <i>MSI</i></li> <li>• Соматическая инактивация генов иммунного ответа и антиген-презентирующих генов (например, <i>JAK1</i>, <i>JAK2</i>, <i>B2M</i>) вызывает резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек</li> </ul>

**Примечания.** КРР – колоректальный рак; *PMS2* – *PMS1* гомолог 2 (компонент системы репарации мисмэтча); *BMMRD* – биаллельный дефицит репарации мисмэтча; *MMR* – репарация мисмэтча (ошибочно спаренных оснований); *MSI* – микросателлитная нестабильность; *MLH1* – *mutL* гомолог 1; *MSH2* – *mutS* гомолог 2; *MSH6* – *mutS* гомолог 6; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОР – относительный риск; 5-FU – 5-фторурацил; FOLFOX – 5-FU, фолиновая кислота [лейковорин] + оксалиплатин; CAPOX – капецитабин + оксалиплатин; PD-1 – белок программируемой клеточной смерти 1; *CTLA-4* – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4; *JAK* – Янус-киназы; *B2M* – бета-2-микроглобин.

ки (РТМ); среди больных с этими диагнозами синдром Линча составляет около 3%<sup>25-30</sup> и 2%<sup>31-33</sup> соответственно. Когда синдром Линча обнаруживается у пациентов с онкологическим диагнозом в анамнезе, исследования стабильно показывают, что зародышевые мутации в генах *MLH1* и *MSH2* ответственны за большинство случаев (от

60 до 80%), зародышевые мутации *MSH6* и *PMS2* составляют относительное меньшинство, а зародышевые мутации *EpCAM* (которые приводят к эпигенетической инактивации *MSH2*) являются чрезвычайно редкими.<sup>25,26,29</sup> Недавние эпидемиологические данные проливают свет на истинную распространенность синдрома Линча в общей

популяции, свидетельствуя о том, что он является значительно более частым и менее пенетрантным, чем традиционно считалось. Недавно исследователи проанализировали данные 5744 пациентов с диагнозом КРР и данные о 37 634 их родственниках первой степени; данные были получены из популяционных регистров США, Канады и Австралии через «Регистр семейного рака толстой кишки» (Colon Cancer Family Registry – CCFR). Используя эти данные в сочетании с результатами генетического тестирования на наличие зародышевых мутаций, исследователи рассчитали, что частота появления носителя патогенных зародышевых вариантов в четырех генах MMR в общей популяции составляет 0,051% (1:1946) для мутаций *MLH1*; 0,035% (1:2841) для мутаций *MSH2*; 0,132% (1:758) для мутаций *MSH6*; 0,140% (1:714) для мутаций *PMS2*, а суммарная частота для мутаций (мутации в любом гене MMR) – 0,359% (1:279).<sup>15</sup> Интересно, что, согласно этим данным, гены, патогенные варианты которых чаще встречаются в общей популяции (*MSH6* и *PMS2*), гораздо реже обнаруживаются у пациентов с синдромом Линча и онкологическим диагнозом в анамнезе. Наиболее вероятным объяснением этого несоответствия может служить тот факт, что зародышевые мутации *MSH6* и *PMS2* связаны с гораздо меньшим риском развития рака, чем мутации *MLH1* и *MSH2*.<sup>34-39</sup>

Хотя синдром Линча, по-видимому, распространен в различных этнических группах, «эффект основателя» может увеличить его преобладание в определенных популяциях. Популяционные данные из Исландии, например, показали, что распространенность синдрома Линча среди населения страны составляет 0,442% (1:226), причем ошутимое большинство случаев связано с тремя «мутациями основателя»: *MSH6* p.L585P (частота носителя оценивается как 0,080%, или 1:1250), *PMS2* p.M1? (0,092%; 1:1087) и *PMS2* p.P246Cfs\*3 (0,234%; 1:427).<sup>40</sup> Другие исследования продемонстрировали, что «мутация основателя» в гене *MSH6* p.Q4\*преобладает среди франкоговорящих канадцев (частота носителя – 0,249%, или 1:402), а анализ гаплотипа позволил предположить, что мутация возникла у общего предка примерно 430–656 лет назад.<sup>42</sup> Хотя популяционная распространенность следующих мутаций не совсем ясна, «мутации основателя» в *MSH2* (с.3959\_3962delCAAG и с.3984\_3987dupGTCA), по-видимому, ответственны за большинство случаев синдрома Линча среди евреев ашкенази.<sup>42,43</sup> Дополнительные данные могут установить другие потенциальные «мутации основателя» в различных популяциях с неопределенной распространенностью заболевания, таких как американцы немецкого происхождения,<sup>44</sup> афроамериканцы,<sup>45</sup> латиноамериканцы,<sup>46</sup> поляки<sup>47</sup> и многие другие.<sup>48</sup>

«Мутация основателя» может быть ответственна за значительную долю случаев синдрома BMMRD (биаллельного дефицита MMR), вызванного биаллельным наследованием патогенных зародышевых вариантов в одном и том же гене MMR.<sup>49</sup> BMMRD является редким и часто фатальным синдромом, который характеризуется раз-

витием опухолей мозга еще в детском возрасте (включая глиомы и медуллобластомы), аденомами и аденокарциномами тонкой и толстой кишки, лимфомами, лейкозами, РТМ и пятнами «кофе с молоком» (которые могут быть ошибочно приняты за нейрофиброматоз 1-го типа).<sup>50-54</sup> Пациенты с этим синдромом имеют аномальную иммуногистохимию (ИГХ) MMR как в опухолевой, так и в здоровой ткани, однако любопытно, что анализ на базе полимеразной цепной реакции часто показывает отсутствие микросателлитной нестабильности в этих опухолях.<sup>50</sup> Из небольшого числа случаев BMMRD, описанных в литературе, неожиданно большая доля связана с зародышевыми мутациями в генах *MSH6* и *PMS2*, предположительно, из-за уже упоминавшегося «эффекта основателя» и высокой частоты этих мутаций в общей популяции.<sup>51,52</sup> Еще одной любопытной чертой BMMRD является относительно небольшое число новообразований, ассоциированных с синдромом Линча, у членов семей, особенно если учесть, что оба родителя пробанда с BMMRD должны иметь синдром Линча по определению.<sup>50</sup> Это также можно отчасти объяснить относительным доминированием зародышевых мутаций в генах MMR с низкой пенетрантностью (*MSH6* и *PMS2*) среди пробандов с BMMRD.

### Современное состояние ДНК-тестирования на наличие зародышевых и соматических мутаций

За последнее десятилетие произошел колоссальный сдвиг в клинической оценке пациентов с подозрением на риск развития наследственного рака благодаря широкому распространению коммерчески доступных мультигенных панелей секвенирования нового поколения (next-generation sequencing – NGS) для определения зародышевых мутаций. Этот метод стал альтернативой традиционному синдром-специфическому генетическому тестированию (табл. 2).<sup>25,55-57</sup> Такие панели обычно включают десятки онкогенов с различными спектрами риска развития новообразований, роль многих из которых недостаточно ясна. Результаты использования мультигенных панелей в различных клинических ситуациях показывают, что многие пациенты с выявленными патогенными или вероятно патогенными (онкогенными) зародышевыми мутациями имеют анамнез, не соответствующий традиционным синдром-специфическим критериям (например, пробанды с синдромом Линча, не соответствующие Амстердамским критериям или критериям Бетесды [Bethesda]), и демонстрируют клинический фенотип, не характерный для их синдрома (например, пациенты с КРР, имеющие патогенные зародышевые мутации в генах рака молочной железы [РМЖ] *BRCA1* или *BRCA2*, или пациенты с РМЖ, имеющие зародышевые мутации в генах MMR); в редких случаях у пациентов выявляются патогенные зародышевые варианты как в генах, связанных с синдромом Линча, так и в генах, не связанных с этим синдромом.

Тестирование с использованием мультигенных панелей в крупном исследовании, проведенном в одном цент-

Таблица 2. Результаты исследований тестирования с использованием мультигенных панелей при синдроме Линча / наследственном КРР

Источник	Тип панели тестирования на зародышевые мутации	Исследуемая популяция	Основные результаты
<b>Группы пациентов высокого риска, протестированные в коммерческих лабораториях</b>			
Yurgelun, 2015 <sup>55</sup>	Коммерческая 25-генная панель	1260 пациентов, протестированных в одной лаборатории и направленных на тестирование для выявления зародышевых мутаций, связанных с синдромом Линча	14,4% – любые мутации; 9,0% – синдром Линча; 5,6% – другие мутации (чаще всего – <i>APC</i> , моноаллельные и биаллельные <i>MutYH</i> и <i>BRCA1/BRCA2</i> )
Espenschied, 2017 <sup>56</sup>	Различные коммерческие панели (9–49 генов)	34 981 пациент, протестированный в одной лаборатории и направленный на мультигенное тестирование по разным показаниям	Всего: 1,5% – синдром Линча; мутации <i>MSH6</i> , чаще всего у пациенток с раком яичника и эндометрия; мутации <i>PMS2</i> , чаще всего у пациенток с РМЖ
<b>Группы пациентов с КРР без предварительного отбора по наличию рака в семейном или личном анамнезе</b>			
Yurgelun, 2017 <sup>25</sup>	Коммерческая 25-генная панель	1058 пациентов с КРР, протестированных на базе одной клиники	9,9% – любые мутации; 3,1% – синдром Линча; 7,0% – другие мутации (чаще всего – <i>APC</i> , моноаллельные и биаллельные <i>MutYH</i> и <i>BRCA1/BRCA2</i> )
Pearlman, 2017 <sup>57</sup>	Коммерческая 25-генная панель	450 пациентов с КРР в возрасте <50 лет, протестированных в разных центрах	16,0% – любые мутации; 8,4% – синдром Линча; 8,0% – другие мутации (чаще всего – <i>APC</i> , моноаллельные и биаллельные <i>MutYH</i> и <i>BRCA1/BRCA2</i> )

**Примечания.** КРР – колоректальный рак; *APC* – ген аденоматозного полипоза толстой кишки (*adenomatous polyposis coli*); *MutYH* – MutY ДНК-гликозилаза; *BRCA1/BRCA2* – гены РМЖ 1 и 2; *MSH6* – mutS гомолог 6; *PMS2* – PMS1 гомолог 2 (компонент системы репарации мисмэтча).

ре и включавшем 1058 пациентов с КРР, предварительно не отобранных по возрасту, статусу ИГХ MMR, MSI-статусу и наличию онкологических диагнозов в личном или семейном анамнезе пациентов, показало, что 9,9% участников являлись носителями по крайней мере одного патогенного зародышевого варианта на 25-генной панели, в том числе 3,1% – с синдромом Линча (почти все они имели опухоли с MSI и дефицитом MMR). Помимо синдрома Линча, исследование также установило, что 7% пациентов с КРР имели как минимум одну зародышевую мутацию, не связанную с синдромом Линча, в том числе: 0,8% – с аденоматозным полипозом (мутации *APC* или биаллельные *MutYH*-мутации); 3,2% – с вариантами генов, связанных с умеренно повышенным риском КРР (мутация основателя ашкенази в *APC p.11307K* аллели, моноаллельные варианты *MutYH* или мутации киназы 2 контрольной точки [*CHEK2*]); 1,0% – с патогенными мутациями *BRCA1* или *BRCA2* и 1,8% – с патогенными мутациями в других генах, связь которых с риском КРР неизвестна (ген атаксии-телеангиэктазии [*ATM*], ген ингибитора циклин-зависимой киназы 2A [*CDKN2A*], ген – партнер и локализатор *BRCA2* [*PALB2*] и др.).<sup>25</sup> Интересно, что в этом исследовании у значительной доли пациентов с мутация-

ми, не связанными с синдромом Линча, не проявлялся клинический фенотип, характерный для их синдрома; например, у 8 из 11 пробандов с мутациями *BRCA1/BRCA2* личный и/или семейный анамнез не соответствовал критериям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) для *BRCA1/BRCA2*-тестирования. Это означает, что такие мутации не были бы выявлены при стандартном клиническом обследовании.<sup>25</sup> Дополнительное мультицентровое исследование, в котором изучались результаты мультигенного тестирования 450 пациентов с диагнозом КРР у пациентов моложе 50 лет, установило наличие патогенных зародышевых мутаций у 16% больных, включая 8,2% – с синдромом Линча, 2% – с наследственным полипозом (мутации *APC* или биаллельные *MutYH*-мутации, мутации члена семейства SMAD 4 [*SMAD4*]); 2,2% – с мутациями в генах КРР с низкой или умеренной пенетрантностью (*APC p.11307K* аллель, моноаллельные *MutYH*-варианты) и 1,3% – с мутациями *BRCA1/BRCA2*. Таким образом, наблюдение за семьями с наследственным раком ускорило открытие генов, ответственных за определенные синдромы, а использование диагностических генных панелей помогло установить, что пенетрантность и экспрессивность мутантных генов может быть разнородной.



Таблица 3. Стратегии клинического выявления пациентов для направления на генетическое тестирование на наличие зародышевых мутаций, связанных с синдромом Линча

Диагностическая стратегия	Преимущества	Недостатки
История болезни (Амстердамские критерии, клиническое руководство Бетесды [Bethesda])	Низкая стоимость; возможность использования для пациентов как с онкологическим анамнезом, так и без него	Низкие чувствительность и специфичность; непостоянное использование; трудности с запоминанием сложных критериев
Универсальное ИГХ MMR/MSI-тестирование опухоли	Экономичность, высокая чувствительность при скрининге на наличие синдрома Линча у пациентов с КРР и раком эндометрия	Невозможность использования у пациентов без онкологического диагноза; недостаточно определены чувствительность и специфичность для всех опухолей, кроме КРР и рака эндометрия; низкая специфичность, поскольку этот тест выявляет также пациентов с формами MSI-H/MMR-D, не связанными с синдромом Линча; неопределенность действий врача и пациента при получении аномальных результатов тестирования
Клинические прогностические модели	Экономичность, возможность использования для пациентов как с онкологическим анамнезом, так и без него	Модели не учитывают результаты ИГХ MMR/MSI-тестирования; эффективность моделей у пациентов с раком эндометрия не оптимальная; эффективность моделей у пациентов без онкологического диагноза неизвестна

**Примечания.** КРР – колоректальный рак; ИГХ – иммуногистохимия; MSI – микросателлитная нестабильность; MSI-H – высокий уровень микросателлитной нестабильности; MMR – репарация мисмэтча (ошибочно спаренных оснований); MMR-D – дефицит репарации мисмэтча.

Поскольку имеющиеся данные неизменно демонстрируют наличие широкого спектра зародышевых мутаций у пациентов с КРР, у многих из которых отсутствуют клинические характеристики наследственного риска, возникает вопрос, должны ли все пациенты с КРР (или, по крайней мере, те, у кого КРР был диагностирован до 50 лет) проходить мультигенное тестирование, вне зависимости от других клинических характеристик.<sup>25,57,60</sup> Контраргументы против этого достаточно провокационного предложения включают тот факт, что пенетрантность и соответствующая врачебная тактика в отношении многих «неожиданных» зародышевых мутаций остаются неясными; особенно это касается мутаций, связанных с умеренно повышенным риском развития рака, которые встречаются достаточно часто.<sup>25</sup> Моноаллельные мутации *MutYH*, например, связаны с увеличением в 1,5–2 раза риска развития КРР,<sup>61–63</sup> но не полипоза (как происходит в случае *MutYH*-ассоциированного полипоза, при биаллельных зародышевых мутациях *MutYH*). Эти данные заставили NCCN включить в клинические руководства рекомендации по проведению более раннего и более частого колоноскопического скрининга среди носителей моноаллельных мутаций *MutYH*, даже при благоприятном семейном анамнезе, хотя остается неясным, приведет ли это, в конечном итоге, к улучшению клинических исходов.

Еще одна спорная область, касающаяся мультигенного тестирования, – это установление значимости высокопенетрантных мутаций в генах, обычно не ассоциируемых с КРР (например, *BRCA1* или *BRCA2*), которые обнаруживаются у пациентов с этим видом рака. Некоторые исследователи задаются вопросом, не являются ли эти неочи-

щенные находки просто результатом установления распространенности таких мутаций среди населения в целом, как это было бы при популяционном скрининге.<sup>64</sup> Другие считают, что эти находки являются результатом плейотропизма (т. е. проявления одной зародышевой мутации разнообразными клиническими фенотипами), что могло бы объяснить наличие причинной связи (вероятно, слабой) между мутациями *BRCA1/BRCA2* и некоторыми формами КРР. Новейшие исследования не показали увеличения числа мутаций *BRCA* у пациентов с семейным КРР по сравнению с контрольной группой, и это говорит о том, что плейотропизм не играет существенной роли в ассоциации между мутациями *BRCA1/BRCA2* и риском развития КРР.<sup>65</sup>

Одним из ключевых результатов анализа данных, полученных с помощью мультигенного тестирования, является подтверждение концепции о том, что ИГХ-тестирование опухолевых белков MMR и/или MSI остается высокоэффективным (чувствительность >90%) методом скрининга на наличие синдрома Линча среди пациентов с КРР или РТМ.<sup>25,57,58</sup> Это говорит в пользу существующей практики такого тестирования опухолей у пациентов с КРР и РТМ моложе 70 лет (или, возможно, всех пациентов), как и рекомендуют многие клинические руководства (табл. 3).<sup>66–68</sup> Более мелкие исследования подтвердили, что тестирование опухолей с помощью ИГХ MMR также может быть эффективным методом скрининга синдрома Линча у пациентов с менее распространенными формами рака, ассоциированными с этим синдромом, такими как уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (почечной лоханки или мочеточника).<sup>69</sup> Результаты ИГХ MMR ново-

образований сальных желез должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку, по сравнению с другими Линч-ассоциированными неоплазиями, они, по-видимому, гораздо чаще демонстрируют спорадический высокий уровень MSI и дефицит MMR в отсутствие синдрома Линча.<sup>70–72</sup> Важно также отметить, что при ректальных опухолях, когда лучевая терапия назначается до хирургического вмешательства, анализ ИГХ MMR может быть неточным, прежде всего из-за вызванной облучением потери *MSH6* в хирургическом образце.<sup>73</sup> В таких случаях следует брать ткань для анализа до начала терапии или вместо ИГХ MMR использовать MSI-тестирование на основе полимеразной цепной реакции.

Поскольку генетическое тестирование опухолей становится все более распространенной клинической практикой, появляются данные о реальных проблемах, возникающих в связи с возможностью извлечения выгоды из его теоретических преимуществ, особенно это касается правомерности направления на генетические консультации и тестирование после получения аномальных результатов тестов ИГХ MMR и MSI.<sup>24,30,74,75</sup> Данные также свидетельствуют о том, что панели соматического секвенирования нового поколения (NGS) способны оценивать соматическую мутационную нагрузку и могут служить в качестве подходящего сурrogата для определения статуса MSI/MMR-дефицита; такое соматическое тестирование, вероятно, сможет заменить традиционное ИГХ MMR/MSI-тестирование, особенно если будет повсеместно применяться для подтверждения других клинически релевантных соматических мутаций (например, мутаций гомолога протоонкогена крысиной саркомы Кирстена [*RAS*] ГТФазы [*KRAS*]; протоонкогена нейробластомы *RAS* ГТФазы [*NRAS*]; протоонкогена B-Raf серин/треонин киназы [*BRAF*] при КРР).<sup>76,77</sup>

Еще одной потенциальной проблемой, связанной с широким распространением ИГХ MMR/MSI-тестирования, является молекулярное разнообразие спорадических форм MSI/MMR-дефицита при КРР и РТМ. Уже давно признано, что соматическое гиперметилирование области промотора *MHL1*<sup>78–80</sup> является самой распространенной причиной MSI/MMR-дефицита при КРР и РТМ, и тестирование на его наличие часто используют, чтобы установить, кто из пациентов, имеющих опухоли с недостаточной экспрессией *MHL1/PSM2*, выявленной при ИГХ-исследовании, может отказаться от тестирования на зародышевые мутации, связанные с синдромом Линча.<sup>81–83</sup>

Важно учитывать, что метилирование промотора *MHL1* очень редко<sup>84,85</sup> может возникнуть через неменделевское наследование<sup>86,87</sup> зародышевых эпимутаций *MHL1*, вызывающих фенотип синдрома Линча.

Принято считать, что пациенты с MSI- и MMR-дефицитными формами КРР и РТМ, у которых отсутствуют патогенные зародышевые мутации MMR и в опухолях которых не наблюдается гиперметилирование промотора *MHL1*, имеют «предполагаемый синдром Линча»; более того, в некоторых публикациях для описания таких паци-

ентов используется довольно расплывчатый термин «Линч-подобный синдром». Однако недавние данные соматического секвенирования нового поколения показали, что большинство таких случаев связано с биаллельной соматической инактивацией одного или более генов системы MMR, что подтверждает отсутствие синдрома Линча у таких пациентов.<sup>24,57,88</sup> К сожалению, клиническое тестирование опухолевой ткани на наличие биаллельной соматической инактивации генов MMR с целью исключить синдром Линча в подобных случаях не является широко доступным, и его стоимость обычно не покрывается страховкой, если уже было выполнено тестирование на зародышевые мутации синдрома Линча.

Для лиц, не имеющих рака, у которых, соответственно, нельзя провести ИГХ MMR/MSI-тестирование опухоли, или в тех случаях, когда серьезное подозрение на синдром Линча остается, несмотря на отрицательные результаты ИГХ MMR/MSI-тестирования, клинические прогностические модели могут оказаться адекватными, достаточно точными и недорогими методами выявления индивидуумов, которым тестирование на зародышевые мутации, характерные для синдрома Линча, может быть полезным.<sup>28,89,90</sup> Прогностические модели генных мутаций (PREMM), например, рассчитывают вероятность синдрома Линча с учетом пола, возраста, наличия онкологических заболеваний в личном или семейном анамнезе. Новейшая версия PREMM – PREMM<sub>5</sub> ([premm.dfc.harvard.edu](http://premm.dfc.harvard.edu); дата обращения 30 января 2018 г.) – является первой клинической прогностической моделью для оценки риска по всем пяти генам, ответственным за синдром Линча (*MSH2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2*), хотя способность этой модели отделять носителей мутаций *PMS2* от носителей не является оптимальной из-за недостаточно выраженного фенотипа во многих семьях с мутациями этого гена.<sup>91</sup> Текущие клинические руководства NCCN<sup>92</sup> рекомендуют пациентам с прогнозируемой вероятностью синдрома Линча >5% по шкале PREMM<sub>5</sub> пройти генетическое тестирование, хотя разработчики PREMM<sub>5</sub> предлагают более низкий порог для тестирования на наличие зародышевых мутаций синдрома Линча – >2,5% – из-за значительно лучшей чувствительности при этом пороговом значении.<sup>91</sup> Недавние данные показывают, что включение оценки риска синдрома Линча с помощью PREMM в обычную гастроэнтерологическую практику не только возможно, но и перспективно с точки зрения более широкого распространения оценки риска этого синдрома при профилактических обследованиях и выявления носителей патогенных мутаций до развития рака.

### Оптимальная тактика обследования толстой кишки при синдроме Линча

Несколько опубликованных клинических руководств рекомендуют пациентам с синдромом Линча проходить профилактическую колоноскопию раз в 1–2 года.<sup>66,68</sup> Для пациентов, не имеющих синдрома Линча, но находящихся в группе повышенного риска развития КРР, рекомен-

дуремый интервал между обследованиями составляет до 5 лет, в зависимости от обстоятельств. Разница во временных интервалах отражает тот факт, что у некоторых пациентов с синдромом Линча новообразования выявляются в пределах двух лет после обследования, которое не показало наличия аденом или рака толстой кишки. Есть много вероятных объяснений этого факта, но ни одно не является универсальным для всех «интервальных опухолей».

Полагают, что новообразования, связанные с синдромом Линча, могут трансформироваться из доброкачественных аденом в злокачественные опухоли в течение более короткого времени, чем спорадические новообразования, однако прямых доказательств этого очень мало. Один из возможных механизмов состоит в том, что аденоматозные полипы толстой кишки у больных с синдромом Линча первоначально развиваются по стандартному пути (инактивация контроля сигналов *WNT* [wingless-related integration site] в эпителиальных клетках, обычно вследствие биаллельной утраты *APC*), а дефицит MMR появляется позже, уже в растущей аденоме, ускоряя ее рост и сокращая временные рамки накопления дополнительных мутаций, способствующих малигнизации. Известно, что система MMR участвует в регуляции контрольной точки G2/M и ингибирует митоз при наличии критического уровня повреждений ДНК,<sup>94,95</sup> а потеря этой контрольной точки означает продолжение митотической активности и ускоренное накопление новых мутаций. Экспериментальное подтверждение этого механизма можно найти в наблюдениях, показывающих, что дефицит MMR-активности гораздо реже наблюдается при синдроме Линча в аденомах малого размера и почти всегда присутствует в аденомах размером >8 мм в максимальном измерении.<sup>96</sup> Если провести полный анализ генома KPP, можно убедиться, что спектр соматических мутаций в гипермутированных формах KPP (включая все формы с MSI) отличается от спектра негипермутированных форм, и единственный ген, мутации которого часто встречаются в обеих группах, — это ген *APC*,<sup>97</sup> что вполне согласуется с этим объяснением.

S. Sekine и соавт.<sup>98</sup> изучили спектр соматических мутаций аденоматозных полипов либо с дефицитом, либо с профицитом MMR у пациентов с синдромом Линча (при синдроме Линча присутствуют оба типа) и сравнили его с образцами KPP у пациентов с синдромом Линча и спорадическими аденомами с профицитом MMR. В тканях с дефицитом MMR авторы идентифицировали менее частые мутации гена *APC* и обнаружили мутации сдвига рамки считывания (frameshift mutations) в мононуклеотидных повторах гена *RNF43*, участвующего в снижении *WNT*-сигналинга. Эти данные согласуются с ранней потерей активности MMR в аденомах (или даже в незлокачественных клетках) и последующими мутациями сдвига рамки считывания в генах новообразований, ассоциированных с синдромом Линча. Следовательно, время потери MMR-активности при онкогенезе, обусловленном синдромом Линча, пока точно не установлено, и есть данные в пользу как ранней, так и поздней потери MMR.

Третье вероятное объяснение состоит в том, что KPP при синдроме Линча не обязательно проходит через традиционную стадию аденомы. М. Kloog и соавт.<sup>99</sup> обнаружили отдельные незлокачественные MMR-дефицитные крипты в толстой и тонкой кишке у пациентов с синдромом Линча и предположили, что некоторые из них могут непосредственно трансформироваться в MMR-дефицитный KPP. Эта же группа с помощью морфологической оценки установила, что некоторые формы KPP, ассоциированные с синдромом Линча, имеют непוליозное происхождение: 25 из 40 опухолей (62,5%) при синдроме Линча, по сравнению с 17 из 34 (50%) при спорадических опухолях с MSI. Они предположили, что эти опухоли могли приобрести способность к «немедленному инвазивному росту», и связали это с соматическими мутациями в гене  $\beta$ -катенина, который имел мутации в 8 из 46 (17,4%) KPP, ассоциированных с синдромом Линча, и не имел мутаций ни в одном из 34 спорадических случаев KPP с MSI.<sup>100</sup> Любой из этих механизмов является вероятным, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какой из них ответственен за интервальный KPP при синдроме Линча. Следует также учитывать возможность того, что для полного понимания проблемы может потребоваться несколько объяснений.

### Химиопрофилактика при синдроме Линча

В исследовании «Программа химиопрофилактики колоректальной аденомы/карциномы 2» (CAPP2; рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с дизайном 2x2) изучались химиопрофилактические эффекты нерастворимой (резистентной) клетчатки (30 мг/сут) и высоких доз аспирина (600 мг/сут) у 937 пациентов с синдромом Линча. Хотя прием нерастворимой клетчатки в конечном итоге не оказал значимого химиопрофилактического эффекта на формирование аденом и карцином,<sup>101,102</sup> пациенты, рандомизированные в группу аспирина и прошедшие по крайней мере двухлетний курс терапии, продемонстрировали существенное снижение частоты KPP (относительный риск — ОР — 0,41; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,19–0,86) и всех остальных опухолей, ассоциированных с синдромом Линча (ОР 0,45; 95% ДИ 0,26–0,79) при среднем периоде наблюдения 55,7 мес, по сравнению с группой плацебо.<sup>103</sup> Важно отметить, что в группе, принимавшей аспирин, не наблюдалось существенного увеличения неблагоприятных побочных эффектов по сравнению с группой плацебо.<sup>103</sup> Продолжающееся сейчас исследование CAPP2 сравнивает химиопрофилактический эффект различных доз аспирина (100, 300 и 600 мг/сут) при синдроме Линча. Анализ подгрупп в исследовании CAPP2 установил, что индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup> является существенным фактором риска для участников исследования, принимающих плацебо, по сравнению с теми, кто принимает аспирин; это позволяет предположить, что химиопрофилактический эффект аспирина при синдроме Линча наиболее выражен у лиц с

избыточной массой тела.<sup>104</sup> Следует отметить, что химио-профилактический эффект аспирина в исследовании CAPP2 не распространялся на аденомы, а снижение риска развития рака отмечалось только спустя почти 10 лет, что соответствует ранее полученным данным о профилактическом действии аспирина против КРР в общей популяции.<sup>102,103</sup>

Обсервационные данные, полученные в Регистре семейного рака толстой кишки (CCFR), также подтвердили химио-профилактический эффект как аспирина, так и ибупрофена у пациентов с синдромом Линча.<sup>105</sup> У 1858 пациентов с установленными зародышевыми мутациями MMR, которые сообщили о том, что принимают аспирин, отмечалось значительное снижение риска развития КРР (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27–0,90 при приеме аспирина от 1 мес до 4,9 года; ОР 0,25; 95% ДИ 0,10–0,62 при приеме аспирина  $\geq$  5 лет). Аналогичный эффект наблюдался у пациентов, которые сообщили о приеме ибупрофена (ОР 0,38; 95% ДИ 0,18–0,79 при приеме ибупрофена от 1 мес до 4,9 года; ОР 0,26; 95% ДИ 0,10–0,69 при приеме ибупрофена  $\geq$  5 лет). Другие данные CCFR говорят о том, что использование мультивитаминных добавок  $\geq$  3 лет (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69) и прием пищевых добавок с кальцием  $\geq$  3 лет (ОР 0,42; 95% ДИ 0,27–0,74) ассоциировались со снижением риска КРР,<sup>106</sup> хотя крупномасштабные проспективные плацебоконтролируемые исследования с использованием тех же добавок не показали уменьшения заболеваемости КРР среди пациентов, не имеющих синдрома Линча.<sup>107,108</sup> Необходимы данные проспективных рандомизированных исследований, прежде чем ибупрофен, кальций или мультивитаминные добавки можно будет рекомендовать для стандартной химио-профилактики при синдроме Линча.

Были также проведены исследования, в которых изучался химио-профилактический эффект экзогенных прогестинных гормонов для снижения риска РТМ у женщин с синдромом Линча. В недавнем проспективном исследовании фазы II, изучавшем биомаркеры, пациентки с синдромом Линча (n=51) были рандомизированы для проведения 3-месячной терапии либо в группу, получившую единичную дозу депо медроксипрогестерон ацетата, либо в группу, получавшую ежедневно прогестин-содержащие оральные контрацептивы. До и после лечения была проведена трансвагинальная ультрасонография и взяты образцы эндометрия для оценки влияния терапии на его пролиферацию, которая использовалась в качестве сурrogатного маркера химио-профилактической активности. Биопсия показала значительное снижение пролиферативной активности эндометрия в обеих группах, наряду с уменьшением экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1), сурвивина и других биомаркеров. Хотя конкретной целью исследования не было изучение химио-профилактической эффективности прогестинных гормонов у женщин с синдромом Линча, полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований использования этих препаратов в данной популяции.<sup>109</sup>

## Лечение и прецизионная медицина при колоректальном раке с дефицитом MMR

Несмотря на успехи в диагностике и скрининге, у некоторых носителей синдрома Линча развиваются злокачественные опухоли. Основным методом лечения ранних стадий Линч-ассоциированного КРР остается хирургическая резекция. Основные варианты хирургического вмешательства включают тотальную абдоминальную колэктомия или сегментарную резекцию с последующим регулярным колоноскопическим контролем раз в год или раз в полгода. Несколько факторов говорят в пользу более расширенного хирургического вмешательства, особенно у молодых пациентов и у пациентов с тяжелым фенотипом болезни. Важно отметить, что ретроспективные данные свидетельствуют о более высокой частоте метакронного КРР после сегментарной резекции, по сравнению с субтотальной колэктомией: примерно 25% vs 8%.<sup>110,111</sup> Совокупный ретроспективный анализ долгосрочных исходов, по данным онкологических регистров, свидетельствует о том, что риск метакронного рака со временем возрастает и через 10, 20 и 30 лет его частота достигает 16; 41 и 62% соответственно.<sup>112</sup> Однако нет однозначных данных о том, что расширенное хирургическое вмешательство улучшает выживаемость, при этом оно сопровождается увеличением частоты таких осложнений, как хроническая диарея и/или недержание кала. В симуляционных исследованиях продолжительность жизни с поправкой на ее качество была примерно эквивалентна при любой из этих стратегий.<sup>113,114</sup> Хотя сейчас чаще рекомендуют тотальную или субтотальную колэктомию, решение, касающееся объема хирургической резекции, должно приниматься с учетом риска возникновения последующих опухолей, риска дополнительной резекции и предпочтений пациента.

Роль дополнительной терапии при ранних стадиях Линч-ассоциированного КРР зависит от стадии, так же как и при КРР, не связанном с синдромом Линча. Анализ продемонстрировал лучший прогноз для пациентов с опухолями с MSI / дефицитом MMR, по сравнению с опухолями с профицитом MMR, особенно на ранней стадии болезни.<sup>115</sup> Важно отметить, что, по имеющимся данным, адьювантная терапия 5-фторурацилом (5-FU) не увеличивает выживаемость при назначении после операции с куративной целью.<sup>115,116</sup> Суммарный анализ пациентов со II и III стадиями рака толстой кишки, участвовавших в рандомизированных исследованиях адьювантной 5-FU-химиотерапии, подтвердил отсутствие такого преимущества.<sup>117</sup> В этом анализе положительный эффект лечения наблюдался у пациентов с профицитом MMR, а тенденция к ухудшению исходов была отмечена у пациентов со II стадией и дефицитом MMR, получавших химиотерапию. Таким образом, на данном этапе опубликованные клинические руководства не рекомендуют использование адьювантной химиотерапии при раке толстой кишки II стадии с MSI.<sup>118</sup>

На III стадии рака толстой кишки адъювантная химиотерапия применяется достаточно широко; при этом в качестве стандарта используется фторопиримидин/оксалиплатин, например FOLFOX (5-FU, фолиновая кислота [лейковорин] и оксалиплатин) или CAPOX (капецитабин и оксалиплатин). Однако данные, касающиеся преимуществ такого лечения в специфических случаях KPP с MSI, неоднозначны. Поскольку примерно 10% пациентов с III стадией KPP имеют опухоли с MMR-дефицитом, лишь малая часть из которых являются следствием синдрома Линча, и вопрос об улучшении выживаемости пациентов с KPP, у которых наблюдается дефицит MMR-активности, остается неясным, отдельным исследованиям не хватает количества наблюдений, чтобы определить истинную пользу адъювантной химиотерапии при синдроме Линча. Более того, вероятно, что при синдроме Линча KPP биологически отличается от MMR-дефицитных форм KPP, связанных с метилированием промоторов *MLH1*; последние возникают на фоне метилирования CpG-островка (CpG island methylator – CIMP) и имеют более высокую частоту мутаций *BRAF*, которые отсутствуют при синдроме Линча и связаны с более злокачественным фенотипом.<sup>119</sup> В исследовании MOSAIC, которое способствовало включению режима FOLFOX в качестве адъювантной терапии в стандарт лечения, была отмечена тенденция к положительному эффекту оксалиплатина в подгруппе пациентов с MMR-дефицитными опухолями (n=95). Добавление оксалиплатина к 5-FU привело к абсолютному увеличению медианы выживаемости только у 2% пациентов с MMR-профицитом и у 16,9% пациентов с MMR-дефицитом.<sup>120</sup> Ретроспективный нерандомизированный анализ 433 пациентов с MMR-дефицитными опухолями толстой кишки II и III стадии, лечившихся в 11 французских центрах, представляет собой самое крупное опубликованное исследование подобных случаев. Пациентам, имевшим II и III стадии рака, была выполнена либо только хирургическая резекция опухоли, либо резекция с последующей адъювантной терапией фторопиримидином с оксалиплатином или без него. Многофакторный анализ продемонстрировал, что, по сравнению с хирургической резекцией без химиотерапии, адъювантная терапия на основе оксалиплатина улучшает безрецидивную выживаемость (ОР 0,35; p<0,001), в отличие от 5-FU (ОР 0,73; p<0,38).<sup>121</sup> Однако недостаточное число пациентов, клинических событий и тип статистического анализа не дают основания считать полностью достоверными результаты этого исследования. Тем не менее для части пациентов дублет с фторопиримидином (FOLFOX или CAPOX) может использоваться в качестве стандарта лечения KPP III стадии, в том числе опухолей с дефицитом MMR/MSI. Все приведенные выше данные говорят о том, что пациентам с III стадией KPP, которые по определенным причинам не могут получать терапию оксалиплатином (например, из-за наличия периферической нейропатии), адъювантная монотерапия фторопиримидином (5-FU или капецитабин) может не принести ожидаемой пользы.

К сожалению, даже при наличии благоприятного прогноза у некоторой части пациентов с KPP с MSI могут развиваться отдаленные метастазы или рецидив. Доля опухолей с MSI составляет от 3 до 5% всех случаев KPP IV стадии, что, вероятно, отражает различия в биологии между KPP с дефицитом и с профицитом MMR.<sup>122,123</sup> По сравнению с пациентами, имеющими опухоли с микросателлитной стабильностью (microsatellite stability – MSS), у пациентов, имеющих KPP с MSI, чаще развиваются локальные рецидивы и перитониальные метастазы и реже – метастазы в легкие и печень.<sup>124</sup> Мутации *BRAF*, которые обычно ассоциируются с плохим прогнозом и практически никогда не встречаются при синдроме Линча, гораздо более характерны для опухолей с MSI, чем для опухолей с MSS (35% vs 7%).<sup>123</sup> Метастатический KPP с MSI имеет аналогичный или несколько худший прогноз по сравнению с метастатическими опухолями с MSS, хотя ответственными за этот эффект, по-видимому, являются мутации *BRAF*.<sup>123,125</sup> Появление терапии, основанной на управлении иммунным ответом на KPP с MSI, вероятно, полностью изменит наш подход к этой проблеме.

Хотя химиотерапия остается основным методом лечения поздних стадий KPP, внедрение эффективных иммунотерапевтических препаратов стало наиболее значимым достижением в лечении KPP в последние годы. Два препарата, действующие на белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), – моноклональные антитела пембролизумаб (Keytruda; Merck Oncology, Кенилворт, Нью-Джерси) и ниволумаб (Opdivo; Bristol-Myers Squibb, Нью-Йорк, Нью-Джерси) – одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств США (FDA) для лечения поздних стадий KPP с MSI в случае неудачи цитотоксической химиотерапии. PD-1 представляет собой мембранный рецепторный белок, состоящий из 228 аминокислот, который индуцируется на активированных Т-лимфоцитах посредством Т-клеточного антигена и цитокиновых рецепторов.<sup>126</sup> PD-1 имеет два основных лиганда с отчетливыми паттернами экспрессии. Лиганд-1 белка программируемой клеточной смерти (PD-L1; B7 гомолог 1, кластер дифференцировки 274 [CD274]) изначально экспрессируется в незначительных количествах на антиген-презентирующих клетках и негемопоэтических клетках, включая клетки сосудистого эндотелия. Лиганд-2 (PD-L2) экспрессируется на активированных дендритных клетках и макрофагах. Экспрессия обоих лигандов повышается под действием провоспалительных цитокинов, главным образом, интерферона  $\gamma$ , а также фактора некроза опухоли  $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста и других членов семейства интерферонов. Связывание PD-1 на активированных Т-клетках лигандами PD-L1 и PD-L2 приводит Т-клетки в состояние покоя с помощью многочисленных потенциальных механизмов, в том числе посредством снижения сигнала рецепторных проксимальных киназ и изменения Т-клеточного метаболизма.<sup>127</sup> Повышение экспрессии PD-L1 и PD-L2, которое является физиологиче-

ским контррегуляторным процессом, предотвращающим неконтролируемое воспаление, позволяет многим опухолям избежать уничтожения иммунными клетками.

На ранней стадии разработки препаратов, направленных против PD-1 и PD-L1, был описан случай, когда пациент с KPP после лечения ниволумабом достиг полной ремиссии, продолжавшейся более трех лет без терапии. Опухоль представляла собой KPP с MSI, характеризовалась экспрессией PD-L1 на мембранах инфильтрирующих макрофагов и лимфоцитов и была инфильтрирована PD-1-положительными/CD3-положительными Т-клетками.<sup>128</sup> Важно, что KPP с MSI имеет более высокую плотность инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и чаще характеризуется воспалительными реакциями, напоминающими болезнь Крона, чем KPP с MSS.<sup>129</sup> Сеть Атласа генома рака (The Cancer Genome Atlas — TCGA) убедительно продемонстрировала, что KPP с MSI — независимо от того, являются ли они результатом синдрома Линча, подавления экспрессии MLH1 под влиянием гиперметилирования или биаллельных соматических мутаций MMR, — несут гораздо большую мутационную нагрузку, чем опухоли без MSI.<sup>97</sup> Опухоли, несущие зародышевые или соматические мутации в каталитическом домене *POLE*, которые отличаются от опухолей с MSI, обладают сверхмутированным фенотипом, что также делает их интересными с точки зрения терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Уже давно было высказано предположение, что именно повышенные уровни неоантигенов, продуцируемые новыми пептидами, образованными в результате рамочного сдвига, ответственны за усиленную Т-клеточную инфильтрацию, наблюдаемую в опухолях с MSI.<sup>130</sup> Недавние исследования подтвердили эту гипотезу, продемонстрировав непосредственную связь количества мутаций рамочного сдвига с плотностью инфильтрирующих опухоль лимфоцитов.<sup>131,132</sup> Таким образом, данные говорят в пользу того, что опухоли с MSI подвергаются активному надзору со стороны иммунной системы в иммунологически примитивном (сенсублизированной) микроокружении, а дополнительные признаки свидетельствуют о том, что клинически используемые препараты способны активировать Т-клетки, находящиеся в состоянии покоя. Более того, это явление лежит в основе гипотезы о том, что данные неоантигенные пептиды могут быть использованы для иммунизации пациентов с синдромом Линча.<sup>133</sup>

Эти наблюдения позволили начать клинические исследования таргетной терапии, направленной на PD-1, при KPP с MSI. Первое такое исследование включало пациентов как с колоректальными, так и с другими опухолями с MSI, большинство из которых имели синдром Линча. Все пациенты получали монотерапию пембролизумабом.<sup>134</sup> Исследование показало бесспорную эффективность препарата: у 52% пациентов наблюдалась существенная регрессия опухоли, а у 21% больных был получен полный ответ; у многих пациентов ответ был длительным и сохранялся без терапии.<sup>135</sup> Дополнительные данные также продемон-

стрировали пользу ниволумаба для пациентов с поздними стадиями KPP с дефицитом MMR/MSI, у которых предшествующая цитотоксическая терапия не дала результата. В недавнем исследовании фазы II ответ на терапию был получен у 31% пациентов, а общий показатель контроля заболевания составил 69%.<sup>136</sup> И ответ на терапию, и стабилизация опухоли при использовании ниволумаба были длительными, поскольку только у 3 из 23 респондентов (13%) было отмечено последующее прогрессирование заболевания, а медиана длительности ответа пока не установлена.<sup>136</sup> Как и при использовании пембролизумаба, наличие синдрома Линча, по-видимому, не оказало существенного влияния на эффективность лечения ниволумабом. Более того, ни положительный PD-1-статус опухоли, ни экспрессия PD-L1 иммунными клетками, ни мутации генов *BRAF/KRAS* не повлияли на вероятность достижения клинического эффекта в этом исследовании.<sup>136</sup> На основании этих данных и пембролизумаб, и ниволумаб были включены в клинические руководства NCCN в качестве второй или последующих линий терапии метастатического KPP с MSI.<sup>118</sup> Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек сейчас одобрена в качестве первой линии терапии рака при наличии биомаркера — MSI, — который является показанием к ее использованию.<sup>137</sup>

Эффективность таргетной терапии, направленной против PD-1, очевидна, однако остается неясным, что (кроме MSI-статуса) может служить надежным прогностическим фактором эффективности такой терапии. Экспрессия PD-1, несмотря на предполагаемые прогностические возможности, не нашла подтверждения в качестве биомаркера ответа на терапию. Мутационная нагрузка опухоли может служить потенциальным предиктором эффективности лечения рака в целом, однако прогностическая ценность расчета мутационной нагрузки в пределах одной подгруппы гипермутированных опухолей (MSI и мутации ДНК-полимераз, участвующих в репарации) пока не ясна.<sup>138,139</sup> Более ранние данные свидетельствуют о том, что неравномерность мутационной нагрузки не может служить предиктором дифференцированного эффекта ингибиторов PD-1 при KPP с MSI.<sup>135</sup>

Проблемой является также достаточно большая доля пациентов, имеющих опухоли с MSI, у которых терапия ингибиторами иммунных контрольных точек оказывается неэффективной (первичная резистентность) или наблюдается прогрессирование заболевания после первоначально достигнутого эффекта (приобретенная резистентность). У 4 пациентов с прогрессирующей меланомой и с приобретенной резистентностью к ингибиторам PD-1 были обнаружены мутации в генах иммунного ответа (интерферон-рецептор-ассоциированные Янус-киназы 1 и 2 [*JAK1* и *JAK2*]) или в гене, необходимом для презентации антигенов ( $\beta$ 2-микроглобулин [*B2M*]).<sup>140</sup> Интересно отметить, что наблюдение за пациентами с KPP с MSI после лечения пембролизумабом показало сходную тенденцию. Анализ первичных опухолей и метастазов у пациентов с приобретенной резистентностью выявил повторные му-

тации *B2M* в большинстве случаев. И наоборот, в этой небольшой серии мутации *B2M* не были обнаружены ни у одного из пациентов с первичной резистентностью.<sup>135</sup> Таким образом, основным механизмом развития резистентности, вероятно, являются мутации, приводящие к снижению презентации антигенов.

Ранее, вне связи с иммунотерапией, сообщалось, что мутации *B2M* присутствуют в 15,8% аденом с MSI и в 27,9% KPP с MSI, но не обнаруживаются у пациентов с метастазами.<sup>141</sup> Следует отметить, что существует множество путей, ведущих к потере экспрессии человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) I класса, и, в то время как при синдроме Линча преобладают патогенные мутации *B2M*, при спорадических опухолях с MSI доминирующим механизмом является инактивация различных компонентов антиген-презентирующего комплекса (например, транспортеров антигенных пептидов — TAP1 и TAP2).<sup>142</sup> Совершенно отличные друг от друга механизмы потери или снижения экспрессии HLA I класса при синдроме Линча и спорадических колоректальных опухолях с MSI могут повлиять на уровни экспрессии других классов HLA и на способность Т-клеток — естественных киллеров справляться с опухолевыми клетками. Таким образом, пути преодоления приобретенной резистентности могут различаться при опухолях, ассоциированных с синдромом Линча, и спорадических опухолях с MSI.

Хотя механизмы первичной и приобретенной резистентности еще недостаточно изучены, вероятно, могут существовать многочисленные возможности для преодоления первичной и, возможно, приобретенной резистентности к блокаде PD-1 при опухолях с MSI. Существуют многочисленные ингибиторные иммунные контрольные точки и ферменты, которые действуют в динамическом равновесии, обеспечивая регуляцию иммунного ответа. При KPP с MSI спонтанно повышается экспрессия многих из них, в том числе CTLA-4, гена активации лимфоцитов 3 (*LAG-3*) и индоламин-2,3-диоксигеназы.<sup>143</sup>

Логично предположить, что одной из стратегий борьбы с резистентностью к иммунотерапии может быть одновременная блокировка нескольких иммунных контрольных точек. Ингибирование PD-1 получило такое распространение не только потому, что это была первая мишень для таргетной терапии такого типа, но также благодаря большей эффективности и лучшей переносимости, по сравнению с монотерапией, включающей блокаду CTLA-4.<sup>144</sup> Сейчас, когда многочисленные препараты, действие которых направлено на эти процессы, стали частью клинической практики, такой комбинированный подход кажется вполне достижимым. Например, двойное ингибирование PD-1 и CTLA-4 одобрено для лечения меланомы, поскольку продемонстрировало лучший ответ и большую выживаемость по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1.<sup>145</sup> В связи с этим предварительные данные, касающиеся использования ипилимумаба, моноклонального антитела, направленного против CTLA-4, в сочетании с ниволумабом для лечения KPP с MSI, кажутся много-

обещающими. В одном из последних исследований показатель объективного ответа на терапию составил 55%, а контроль заболевания (стабилизация, полный или частичный ответ) был достигнут у 79% пациентов.<sup>146</sup> Эти данные говорят о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

Дополнительные новые стратегии сейчас доступны для усиления действия таргетных препаратов в терапии опухолей, ассоциированных с синдромом Линча. Как уже говорилось выше, опухоли с MSI продуцируют многочисленные неоантигены, вызванные мутациями рамочного сдвига. Следовательно, персонализированные виды терапии, основанные на неоантигенах, имеют хорошие перспективы в лечении как ранних, так и поздних стадий рака. Многие исследовательские группы показали, что терапевтические подходы, нацеленные на неоантигены и основанные на использовании вакцин, вполне реальны и дают измеримый иммунологический ответ.<sup>130</sup> Предварительные, однако многообещающие данные говорят о клинической эффективности таких подходов, применяемых либо независимо, либо перед началом терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.<sup>147,148</sup> Дополнительные возможности включают использование адоптивного переноса Т-клеточных рецепторов с использованием Т-клеток, искусственно созданных для уничтожения специфических мутантных опухолевых белков. Мутации рамочного сдвига в рецепторе II трансформирующего фактора роста  $\beta$  (*TGFBR2*) присутствуют в 90% всех KPP с MSI, включая большинство колоректальных опухолей, связанных с синдромом Линча,<sup>149</sup> а также значительную долю других опухолей с MSI. Мутации рамочного сдвига также присутствуют в генах *BAX* (ген X, ассоциированный с В-клеточной лимфомой 2), *MSH3* и *MSH6* в большинстве опухолей желудочно-кишечного тракта с MSI.<sup>150</sup> К слову, у пациента, вакцинированного мутантным пептидом *TGFBR2*, состоящим из 23 аминокислот, наблюдался длительный положительный эффект, а исследования *in vivo* на мышиных моделях также показали пользу искусственно созданного Т-клеточного клона с мутациями рамочного сдвига в *TGFBR2*.<sup>151</sup> Таким образом, действительно персонализированная иммунотерапия, кажется, уже на горизонте, однако она потребует серьезной оценки. Принимая во внимание, что опухоли с дефицитом MMR обладают потенциалом для развития множественных независимых злокачественных клонов под влиянием разнородных стимулов, а также вероятность появления разнобразных проонкогенных мутаций, вызванных лечением, неоантиген-специфические методы, вероятно, будут иметь ограничения, по крайней мере, на первом этапе.<sup>152</sup>

У пациентов с KPP с MSI, которые могут быть кандидатами для такой терапии, были отмечены и некоторые другие мутации. Согласно недавним сообщениям, в колоректальных опухолях с MSI довольно высока доля соматических мутаций *BRCA2* (50%), по сравнению с опухолями с MSS (14%).<sup>153</sup> Мутации *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в процессе репарации двухцепочечных разрывов

ДНК. Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP1 и PARP2) являются важными компонентами ответа на повреждения ДНК, связываясь с поврежденной ДНК на участке одноцепочечного разрыва.<sup>154</sup> Ингибирование PARP (PARPi) в опухолях с мутациями *BRCA* представляет собой синтетическое летальное взаимодействие. Кроме того, PARPi повышает экспрессию PD-L1, а сочетание блокады PD-L1 с PARPi продемонстрировало дополнительный эффект в доклинических исследованиях.<sup>155</sup> Хотя использование ингибитора PARP олапариба не принесло успеха в небольшом исследовании КРР с MSI и MSS, отбор КРР с мутациями *BRCA1/BRCA2* с ингибированием или без ингибирования PD-1 может дать основания для того, чтобы вернуться к этой мишени при опухолях с MSI.<sup>156</sup>

Использование в качестве мишеней контрольных точек клеточного цикла позволяет воспользоваться уязвимостью КРР с MSI. Циклин-зависимые киназы 4 и 6 (*CDK4/CDK6*) являются основными регуляторами клеточного цикла и играют существенную роль в развитии многих видов рака. Ингибиторы *CDK4/CDK6* повышают экспрессию В2М и белков I класса главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС), а также экспрессию антигенов. В доклинических моделях использование этих ингибиторов было связано с повышением уровня инфильтрирующих опухоль CD3-положительных Т-клеток и снижением – регуляторных Т-клеток ( $T_{reg}$ ). Уместно отметить, что нейтрализация CD8 устраняет противоопухолевую активность ингибиторов *CDK4/CDK6 in vivo*; ингибирование PD-L1 усиливает эффект ингибиторов *CDK4/CDK6* в моделях РМЖ и КРР.<sup>157</sup> Комбинированная стратегия использования в качестве мишеней PD-L1 и *CDK4/CDK6* является перспективной, особенно для опухолей со сниженной экспрессией В2М и белков I класса МНС.

## Резюме

Наши представления о семейном КРР прошли путь от простого описания группы полипозных синдромов неяс-

ного происхождения и гипотез о существовании неполипозных форм семейного КРР до современного понимания наследуемых по доминантному или рецессивному типу полипозных синдромов и синдрома Линча. Если первые представляют собой достаточно редкие заболевания, то синдром Линча – исходя из количества носителей зародышевых мутаций в генах системы репарации ошибочно спаренных оснований в молекуле ДНК – встречается в некоторых популяциях с частотой от 1:279 до 1:226. Важный для клиницистов вывод состоит в том, что полипозные синдромы лучше всего лечатся эндоскопически и хирургически, и, если развиваются злокачественные опухоли, они клинически и биологически подобны обычным спорадическим формам КРР. И наоборот, синдром Линча представляет собой заболевание, которое является следствием микросателлитной нестабильности: злокачественные опухоли быстро развиваются из аденом или даже из нормальных на вид тканей, часто вызывают выраженный иммунный ответ и могут хорошо реагировать на иммунотерапию контрольных точек – иногда ответ бывает поразительным.

Открытие множества генов, ответственных за семейный КРР, было встречено созданием мультигенных диагностических панелей. Это в значительной степени способствовало решению вопроса, который из генов может быть ответственным за заболевания, часто демонстрирующие высокую степень клинической неоднородности?

В будущем наши ожидания связаны, во-первых, с расширением знаний о том, как справиться со способностью гипермутированных опухолей избежать обнаружения иммунной системой; во-вторых – с разработкой неинвазивных методов наблюдения при синдроме Линча, при котором КРР может быстро развиваться в кишке, которая год назад не имела никаких признаков неоплазии. И наконец, необходимо лучше понять, что именно влияет на возраст начала развития и спектр опухолей при низкой пенетрантности генов, связанных с семейным КРР. Можно сказать, что нас ждет интересное будущее.

## Литература

1. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12:145-157.
2. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet*. 1986;25:473-476.
3. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature*. 1987;328:614-616.
4. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, et al. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science*. 1987;238:1411-1413.
5. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991;253:661-665.
6. Joslyn G, Carlson M, Thliveris A, et al. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. *Cell*. 1991;66:601-613.
7. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*. 1993;363:558-561.
8. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*. 1993;260:812-816.
9. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260:816-819.
10. Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science*. 1993;260:810-812.
11. Boland CR. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. *Fam Cancer*. 2005;4:211-218.
12. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-1674.
13. Chan JA, Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2008;299:2515-2523.
14. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, Giovannucci EL, Fuchs CS. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer*. 2008;112:1222-1229.



15. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:404-412.
16. Chubb D, Broderick P, Dobbins SE, et al. Rare disruptive mutations and their contribution to the heritable risk of colorectal cancer [serial online]. *Nat Commun.* 2016;7:11883.
17. Dai J, Shen W, Wen W, et al. Estimation of heritability for nine common cancers using data from genome-wide association studies in Chinese population. *Int J Cancer.* 2017;140:329-336.
18. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-85.
19. Peltomaki P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam Cancer.* 2016;15:385-393.
20. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet.* 2015;47:668-671.
21. Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome sequencing identifies biallelic MSH3 germline mutations as a recessive subtype of colorectal adenomatous polyposis. *Am J Hum Genet.* 2016;99:337-351.
22. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proof-reading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013;45:136-144.
23. Taupin D, Lam W, Rangiah D, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred [serial online]. *Hum Genome Var.* 2015;2:15013.
24. Valle L. Recent discoveries in the genetics of familial colorectal cancer and polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:809-819.
25. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:1086-1095.
26. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005;352:1851-1860.
27. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5783-5788.
28. Kastrinos F, Ojha RP, Leenen C, et al. Comparison of prediction models for Lynch syndrome among individuals with colorectal cancer [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108. pii: djv308.
29. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.* 2012;308:1555-1565.
30. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol.* 2013;31:2554-2562.
31. Hampel H, Panescu J, Lockman J, et al. Comment on: screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients [letter]. *Cancer Res.* 2007;67:9603.
32. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res.* 2006;66:7810-7817.
33. Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, et al. Universal screening for mismatch-repair deficiency in endometrial cancers to identify patients with Lynch syndrome and Lynch-like syndrome. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36:115-127.
34. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med.* 2016;18:13-19.
35. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology.* 2008;135:419-428.
36. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol.* 2015;33:319-325.
37. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:193-201.
38. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germ-line mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305:2304-2310.
39. Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in Lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol.* 2017;3:1702-1706.
40. Haraldsdottir S, Rafnar T, Frankel WL, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2 [serial online]. *Nat Commun.* 2017;8:14755.
41. Castellsague E, Liu J, Volenik A, et al. Characterization of a novel founder MSH6 mutation causing Lynch syndrome in the French Canadian population. *Clin Genet.* 2015;87:536-542.
42. Raskin L, Schwenter F, Freytsis M, et al. Characterization of two Ashkenazi Jewish founder mutations in MSH6 gene causing Lynch syndrome. *Clin Genet.* 2011;79:512-522.
43. Foulkes WD, Thiffault I, Gruber SB, et al. The founder mutation MSH2\*1906G->C is an important cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1395-1412.
44. Lynch HT, Coronel SM, Okimoto R, et al. A founder mutation of the MSH2 gene and hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States. *JAMA.* 2004;291:718-724.
45. Guindalini RS, Win AK, Gulden C, et al. Mutation spectrum and risk of colorectal cancer in African American families with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2015;149:1446-1453.
46. Rossi BM, Palmero EI, Lopez-Kostner F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America [serial online]. *BMC Cancer.* 2017;17:623.
47. Dymerska D, Golebiewska K, Kuswik M, et al. New EPCAM founder deletion in Polish population. *Clin Genet.* 2017;92:649-653.
48. Ponti G, Castellsague E, Ruini C, Percesepe A, Tomasi A. Mismatch repair genes founder mutations and cancer susceptibility in Lynch syndrome. *Clin Genet.* 2015;87:507-516.
49. Baris HN, Barnes-Kedar I, Toledano H, et al. Constitutional mismatch repair deficiency in Israel: high proportion of founder mutations in MMR genes and consanguinity. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63:418-427.
50. Durno CA, Sherman PM, Aronson M, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of biallelic mismatch repair deficiency (BMMR-D) syndrome. *Eur J Cancer.* 2015;51:977-983.
51. Bakry D, Aronson M, Durno C, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the Constitutional Mismatch Repair Deficiency Consortium. *Eur J Cancer.* 2014;50:987-996.
52. Aronson M, Gallinger S, Cohen Z, Cohen S, Dvir R, Elhasid R, et al. Gastrointestinal findings in the largest series of patients with hereditary biallelic mismatch repair deficiency syndrome: report from the International Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:275-284.
53. Durno C, Boland CR, Cohen S, et al. Recommendations on surveillance and management of biallelic mismatch repair deficiency (BMMRD) syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152:1605-1614.
54. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeau F, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium «Care for CMMR-D» (C4CMMR-D). *J Med Genet.* 2014;51:283-293.

55. Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149:604-613.e20.
56. Espenschied CR, LaDuca H, Li S, McFarland R, Gau CL, Hampel H. Multigene panel testing provides a new perspective on Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:2568-2575.
57. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:464-471.
58. Ring KL, Bruegl AS, Allen BA, et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Mod Pathol*. 2016;29:1381-1389.
59. Hansen MF, Johansen J, Sylvander AE, et al. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch syndrome. *Clin Genet*. 2017;92:405-414.
60. Vilar E, Stoffel EM. Universal genetic testing for younger patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:448-449.
61. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology*. 2014;146:1208-1211.e1-e5.
62. Theodoratou E, Campbell H, Tenesa A, et al. A large-scale meta-analysis to refine colorectal cancer risk estimates associated with MUTYH variants. *Br J Cancer*. 2010;103:1875-1884.
63. Win AK, Cleary SP, Dowty JG, et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011;129:2256-2262.
64. Daniels MS, Bannon SA, Mork ME. Frequency of germline BRCA1/2 mutations in unselected patients with colorectal cancer [serial online]. *J Clin Oncol*. 2017;35:2588.
65. Dobbins SE, Broderick P, Chubb D, Kinnersley B, Sherborne AL, Houlston RS. Undefined familial colorectal cancer and the role of pleiotropism in cancer susceptibility genes. *Fam Cancer*. 2016;15:593-599.
66. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223-262; quiz 263.
67. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013;24(suppl 6):vi73-vi80.
68. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2014;147:502-526.
69. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, et al. Universal point of care testing for Lynch syndrome in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol*. 2018;199:60-65.
70. Lamba AR, Moore AY, Moore T, Rhees J, Arnold MA, Boland CR. Defective DNA mismatch repair activity is common in sebaceous neoplasms, and may be an ineffective approach to screen for Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2015;14:259-264.
71. Joly MO, Attignon V, Saurin JC, et al. Somatic MMR gene mutations as a cause for MSI-H sebaceous neoplasms in Muir-Torres syndrome-like patients. *Hum Mutat*. 2015;36:292-295.
72. Everett JN, Raymond VM, Dandapani M, et al. Screening for germline mismatch repair mutations following diagnosis of sebaceous neoplasm. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1315-1321.
73. Goldstein JB, Wu W, Borrás E, Masand G, Cuddy A, Mork ME, et al. Can microsatellite status of colorectal cancer be reliably assessed after neoadjuvant therapy? *Clin Cancer Res*. 2017;23:5246-5254.
74. Brennan B, Hemmings CT, Clark I, Yip D, Fadia M, Taupin DR. Universal molecular screening does not effectively detect Lynch syndrome in clinical practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:361-371.
75. Cragun D, DeBate RD, Vadaparampil ST, Baldwin J, Hampel H, Pal T. Comparing universal Lynch syndrome tumor-screening programs to evaluate associations between implementation strategies and patient follow-through. *Genet Med*. 2014;16:773-782.
76. Stadler ZK, Battaglin F, Middha S, et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels. *J Clin Oncol*. 2016;34:2141-2147.
77. Nowak JA, Yurgelun MB, Bruce JL, et al. Detection of mismatch repair deficiency and microsatellite instability in colorectal adenocarcinoma by targeted next-generation sequencing. *J Mol Diagn*. 2017;19:84-91.
78. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:6870-6875.
79. Esteller M, Levine R, Baylin SB, Ellenson LH, Herman JG. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene*. 1998;17:2413-2417.
80. Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res*. 1997;57:808-811.
81. Gausachs M, Mur P, Corral J, et al. MLH1 promoter hypermethylation in the analytical algorithm of Lynch syndrome: a cost-effectiveness study. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:762-768.
82. Carnevali I, Libera L, Chiaravalli A, et al. Somatic testing on gynecological cancers improve the identification of Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1543-1549.
83. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined microsatellite instability, MLH1 methylation analysis, and immunohistochemistry for Lynch syndrome screening in endometrial cancers From GOG210: an NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4301-4308.
84. Castillejo A, Hernandez-Illan E, Rodriguez-Soler M, et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet*. 2015;52:498-502.
85. Ward RL, Dobbins T, Lindor NM, Rapkins RW, Hitchins MP. Identification of constitutional MLH1 epimutations and promoter variants in colorectal cancer patients from the Colon Cancer Family Registry. *Genet Med*. 2013;15:25-35.
86. Sloane MA, Nunez AC, Packham D, et al. Mosaic epigenetic inheritance as a cause of early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1:953-957.
87. Hitchins MP, Wong JJ, Suthers G, et al. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation. *N Engl J Med*. 2007;356:697-705.
88. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014;147:1308-1316.e1.
89. Dinh TA, Rosner BI, Atwood JC, et al. Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res*. 2011;4:9-22.
90. Win AK, Macinnis RJ, Dowty JG, Jenkins MA. Criteria and prediction models for mismatch repair gene mutations: a review. *J Med Genet*. 2013;50:785-793.
91. Kastrinos F, Uno H, Ukaegbu C, et al. Development and validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:2165-2172.
92. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2.2017. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2017. [184](http://nccn.org/profes-</a></li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

- sionals/physician\_gls/pdf/genetics\_colon.pdf. Accessed October 4, 2017.
93. Luba DG, DiSario JA, Rock C, et al. Community practice implementation of a self-administered version of PREMM1,2,6 to assess risk for Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:49-58.
  94. Hawn MT, Umar A, Carethers JM, et al. Evidence for a connection between the mismatch repair system and the G2 cell cycle checkpoint. *Cancer Res*. 1995;55:3721-3725.
  95. Carethers JM, Hawn MT, Chauhan DP, et al. Competency in mismatch repair prohibits clonal expansion of cancer cells treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Clin Invest*. 1996;98:199-206.
  96. Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res*. 2012;5:574-582.
  97. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330-337.
  98. Sekine S, Mori T, Ogawa R, et al. Mismatch repair deficiency commonly precedes adenoma formation in Lynch syndrome-associated colorectal tumorigenesis. *Mod Pathol*. 2017;30:1144-1151.
  99. Kloor M, Huth C, Voigt AY, et al. Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *Lancet Oncol*. 2012;13:598-606.
  100. Ahadova A, von Knebel Doeberitz M, Blaker H, Kloor M. CTNNB1-mutant colorectal carcinomas with immediate invasive growth: a model of interval cancers in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2016;15:579-586.
  101. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1242-1249.
  102. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359:2567-2578.
  103. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:2081-2087.
  104. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, aspirin, and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colorectal cancer: a prospective investigation in the CAPP2 study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3591-3597.
  105. Ait Ouakrim D, Dashti SG, Chau R, et al. Aspirin, ibuprofen, and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107. pii: djv170.
  106. Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, et al. Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Epidemiol*. 2016;45:940-953.
  107. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-696.
  108. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1871-1880.
  109. Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:774-781.
  110. Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, Manilich E, Fazio VW, Church JM. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg*. 2010;252:507-511; discussion 511-513.
  111. Heneghan HM, Martin ST, Winter DC. Segmental vs extended colectomy in the management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2015;17:382-389.
  112. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60:950-957.
  113. Maeda T, Cannom RR, Beart RW Jr, Etzioni DA. Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1175-1180.
  114. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:653-659.
  115. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:609-618.
  116. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-257.
  117. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3219-3226.
  118. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:370-398.
  119. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2073-2087.e3.
  120. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-4187.
  121. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGE0 study [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108. pii: djw001.
  122. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:266-273.
  123. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5322-5330.
  124. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer*. 2016;115:25-33.
  125. Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014;25:1032-1038.
  126. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19:813-824.
  127. Boussett VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016;375:1767-1778.
  128. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013;19:462-468.
  129. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133:48-56.
  130. Schwitalle Y, Linnebacher M, Ripberger E, Gebert J, von Knebel Doeberitz M. Immunogenic peptides generated by frameshift mutations in DNA mismatch repair-deficient cancer cells [serial online]. *Cancer Immun*. 2004;4:14.

131. Tougeron D, Fauquembergue E, Rouquette A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancers with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frameshift mutations. *Mod Pathol.* 2009;22:1186-1195.
132. Maby P, Tougeron D, Hamieh M, et al. Correlation between density of CD81 T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: a rationale for personalized immunotherapy. *Cancer Res.* 2015;75:3446-3455.
133. von Knebel Doeberitz M, Kloor M. Towards a vaccine to prevent cancer in Lynch syndrome patients. *Fam Cancer.* 2013;12:307-312.
134. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-2520.
135. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-413.
136. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1182-1191.
137. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site — when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017;377:1409-1412.
138. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124-128.
139. Rizsik J, Haydu LE, Hess KR, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set [serial online]. *BMC Med.* 2016;14:168.
140. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2016;375:819-829.
141. Kloor M, Michel S, Buckowitz B, et al. Beta2-microglobulin mutations in microsatellite unstable colorectal tumors. *Int J Cancer.* 2007;121:454-458.
142. Dierssen JW, de Miranda NF, Ferrone S, et al. HNPCC versus sporadic microsatellite-unstable colon cancers follow different routes toward loss of HLA class I expression [serial online]. *BMC Cancer.* 2007;7:33.
143. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5:43-51.
144. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.
145. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2006-2017.
146. Andre T, Overman M, Lonardi S, et al. Analysis of tumor PD-L1 expression and biomarkers in relation to clinical activity in patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with nivolumab (NIVO) 1 ipilimumab (IPI): CheckMate 142 [abstract]. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_5):v158-v208. Abstract 494PD.
147. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017; 547:222-226.
148. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017; 547:217-221.
149. Parsons R, Myeroff LL, Liu B, et al. Microsatellite instability and mutations of the transforming growth factor beta type II receptor gene in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1995;55:5548-5550.
150. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res.* 1997;57:4420-4426.
151. Inderberg EM, Walchli S, Myhre MR, et al. T cell therapy targeting a public neoantigen in microsatellite instable colon cancer reduces in vivo tumor growth [serial online]. *Oncoimmunology.* 2017;6:e1302631.
152. Wheeler SR, Shi C, Holt JA, Vnencak-Jones CL. Mutation profiles of synchronous colorectal cancers from a patient with Lynch syndrome suggest distinct oncogenic pathways. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7:E64-E71.
153. Deihimi S, Lev A, Slifker M, et al. BRCA2, EGFR, and NTRK mutations in mismatch repair-deficient colorectal cancers with MSH2 or MLH1 mutations. *Oncotarget.* 2017;8:39945-39962.
154. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355:1152-1158.
155. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res.* 2017;23:3711-3720.
156. Leichman L, Groshen S, O'Neil BH, et al. Phase II study of olaparib (AZD-2281) after standard systemic therapies for disseminated colorectal cancer. *Oncologist.* 2016;21:172-177.
157. Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature.* 2017;548:471-445.

# Скрининг рака в США, 2018: обзор действующих клинических руководств Американского противоракового общества и современные проблемы скрининга рака\*

Роберт А. Смит, PhD<sup>1</sup>; Кимберли С. Эндрюс, BA<sup>2</sup>; Дурадо Брукс, MD, MPH<sup>3</sup>; Стейси А. Федева, PhD, MPH<sup>4</sup>; Диана Манассарам-Баптист, PhD, MPH<sup>2</sup>; Дебби Саслоу, PhD<sup>5</sup>; Отис У. Броули, MD<sup>6</sup>; Ричард К. Вендер, MD<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Вице-президент, отдел профилактики рака, скрининг рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>2</sup>директор, отдел профилактики рака, разработка клинических руководств, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>3</sup>вице-президент, отдел профилактики рака, мероприятия по контролю рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>4</sup>директор, отдел эпидемиологии и эпидемиологического надзора, стратегическая оценка факторов риска и результатов скрининга, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>5</sup>директор, отдел профилактики рака, онкогинекология и ВПЧ-ассоциированные виды рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>6</sup>главный медицинский специалист, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

<sup>7</sup>главный специалист по профилактике рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin* 2018; 000:000-000. © 2018 American Cancer Society

\*Статья представлена в сокращенном варианте (прим. редактора русского издания).

**Резюме.** Каждый год Американское противораковое общество (ACS) публикует обзор своих клинических руководств по раннему выявлению рака, данные, касающиеся скрининга рака и тенденций в этой области, основываясь на информации Национального обзора здоровья населения по данным опросов (National Health Interview Survey), и рассматривает все неотложные вопросы, связанные со скринингом. В обзоре 2018 г. мы также приводим основные положения нового клинического руководства ACS по скринингу колоректального рака и разъясняем некоторые формулировки клинического руководства 2013 г. по скринингу рака легкого.

**Ключевые слова:** новообразования молочной железы, новообразования шейки матки, колоректальные новообразования, новообразования легких, новообразования яичников, новообразования предстательной железы, массовый скрининг, профилактика и контроль.

## Введение

Американское противораковое общество (ACS) ежегодно предоставляет работникам здравоохранения и широкой общественности обзор действующих клинических руководств по скринингу рака, включая текущие рекомендации, обновления и инструкции по ранней диагностике рака в тех случаях, когда невозможно дать рекомендации по скринингу. В этот обзор также включены последние данные, касающиеся показателей охвата населения скринингом, и обсуждение вопросов, связанных с ранним выявлением рака.

В процессе работы над клиническими руководствами ACS проводит анализ медицинских и научных публикаций с целью поиска самых последних данных, на основании которых происходит обновление действующих клинических руководств или разрабатываются их последующие версии, а также актуальной информации, касающейся скрининга, которую необходимо довести до сведения клиницистов и целевых групп населения.<sup>1,2</sup> Эти ежегодные обзоры, а также более подробные обновленные версии клинических руководств по скринингу отдельных видов рака публикуются в виде статей и доступны онлайн. В табл. 1 представлены данные как о недавно обновленных клинических руководствах ACS, так и о тех, которые находятся в процессе разработки.<sup>3-19</sup>

В этом обзоре клинических руководств ACS по скринингу рака мы рассматриваем действующие руководства (табл. 2) и вопросы, касающиеся скрининга рака молочной железы, шейки матки, предстательной железы и колоректального рака, разъясняем наши действующие рекомендации по скринингу рака легкого с помощью низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ) и сравниваем рекомендации ACS с рекомендациями других организаций, а также приводим последние данные по скринингу рака, взятые из Национального обзора здоровья населения по данным опросов (National Health Interview Survey – NHIS).

Таблица 1. История последних обновлений клинических руководств ACS по раннему выявлению рака и клинического руководства по вакцинации против ВПЧ

Локализация рака	Год, характер обновления (источник)
РМЖ	2003: Полное обновление (Smith 2003 <sup>3</sup> ) 2007: Рекомендации по использованию МРТ у женщин в группе высокого риска (Saslow 2007 <sup>4</sup> ) 2015: Полное обновление (Oeffinger 2015 <sup>5</sup> ) 2018: Обновление, касающееся женщин с повышенным и высоким риском, в стадии разработки
РШМ	2002: Полное обновление (Saslow 2002 <sup>6</sup> ) 2007: Рекомендации по вакцинации против ВПЧ (Saslow 2007 <sup>7</sup> ) 2012: Полное обновление (Saslow 2012 <sup>8</sup> ) 2015: Обновление, касающееся наблюдения ВПЧ-отрицательных женщин с ASCUS (Smith 2015 <sup>9</sup> ) 2016: Полное обновление руководства по вакцинации против ВПЧ (Saslow 2016 <sup>10</sup> ) 2017: Обновления, касающиеся вакцинации против ВПЧ (Smith 2017 <sup>11</sup> ) 2018: Обновление начато
КРР	2001: Полное обновление (Smith 2001 <sup>12</sup> ) 2003: Технологическое обновление (Levin 2003 <sup>13</sup> ) 2006: Обновление, касающееся наблюдения после полипэктомии и резекции КРР (Rex 2006 <sup>14</sup> ; Winawer 2006 <sup>15</sup> ) 2008: Полное обновление (Levin 2008 <sup>16</sup> ) 2018: Полное обновление (Wolf 2018 <sup>17</sup> )
Рак эндометрия	2001: Рекомендации по консультированию, принятию совместного решения; рекомендации для женщин из группы высокого риска (Smith 2001 <sup>12</sup> )
РПЖ	2001: Рекомендации по совместному принятию решения по поводу тестирования с целью раннего выявления рака; рекомендации по скринингу для мужчин из группы высокого риска (Smith 2001 <sup>12</sup> ) 2010: Полное обновление (Wolf 2010 <sup>18</sup> ) 2019: Обновление планируется
Рак легкого	2001: Рекомендации по совместному принятию решения (Smith 2001 <sup>12</sup> ) 2011: Промежуточное руководство по скринингу рака легкого (Smith 2012 <sup>2</sup> ) 2013: Полное обновление (Wenger 2013 <sup>19</sup> ) 2018: Разъяснение формулировок руководства (данный обзор)

**Примечания.** ACS – Американское противораковое общество, ВПЧ – вирус папилломы человека, РМЖ – рак молочной железы, МРТ – магнитно-резонансная томография, РШМ – рак шейки матки, КРР – колоректальный рак, РПЖ – рак предстательной железы, ASCUS – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения.

### Скрининг рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным видом рака среди женщин в США, второй по частоте причиной онкологической смертности и ведущей причиной преждевременной смерти от рака с учетом среднего и общего числа потерянных лет жизни.<sup>20</sup> По прогнозам ACS, в 2018 г. среди американок будет диагностировано 266 120 случаев инвазивного РМЖ и зарегистрировано 40 920 смертей.<sup>21</sup> После периода спада (1999–2004) заболеваемость РМЖ, скорректированная с учетом возраста и задержки поступления информации в онкологические регистры, увеличивалась ежегодно в среднем на 0,4% с 2004 по 2014 г.<sup>20</sup> Скорректированная по возрасту смертность от РМЖ снизилась в период с 1989 по 2015 г. на 39%,<sup>22</sup> что оценивается примерно в 322 600 предотвращенных за это время смертей. К сожалению, эта, в целом положительная, статистика не распространяется на все группы населения. Несмотря на то что снижение смертности наблюдается во всех расовых/этнических группах, существенная диспропорция между белыми и афроамериканками (с учетом корректировки по возрасту), возникшая еще в

80-е годы прошлого века, продолжает увеличиваться на протяжении нескольких десятилетий, хотя в последние годы эта разница стабилизировалась. За период с 2011 по 2015 г. смертность среди афроамериканок была на 42% выше, чем среди белых женщин.<sup>22</sup>

Клиническое руководство ACS по скринингу РМЖ среди женщин, относящихся к группе «среднего риска», было обновлено в 2015 г.<sup>5</sup> Обновление клинического руководства по скринингу РМЖ в группе высокого риска, которое ранее пересматривалось в 2007 г.,<sup>4</sup> находится в стадии разработки.

Группа по разработке клинических руководств ACS использовала для создания и оценки своих рекомендаций критерии GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Градация анализа, разработки и оценки клинических рекомендаций). «Обязательная» (*strong*) рекомендация представляет собой общепризнанное мнение, что польза от данной медицинской процедуры превосходит нежелательные ее последствия и что большинство пациентов не откажутся от предложенного вмешательства. «Квалифицированная» (*quali-*

Таблица 2. Рекомендации ACS по раннему выявлению рака у лиц из группы среднего риска, не имеющих симптомов

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 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) (HSgFOBT) 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 либо с помощью высокочувствительного анализа кала, либо с помощью 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 более 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

Локализация рака	Популяция	Тест или процедура	Рекомендации
	Мужчины и женщины старше 85 лет		должны быть предоставлены все перечисленные опции 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
Легкие	Курящие или бросившие курить лица в возрасте 55–74 лет, с хорошим состоянием здоровья и индексом курильщика не менее 30 пачка/лет	НДКТ	Ежегодный скрининг рекомендован взрослым, которые: <ul style="list-style-type: none"> <li>• курят или бросили в предшествующие 15 лет, и</li> <li>• имеют индекс курильщика не менее 30 пачка/лет, и</li> <li>• получили консультацию по отказу от курения (если курят), и</li> <li>• приняли информированное/совместное с врачом решение после получения полной информации о потенциальной пользе, ограничениях и вреде скрининга методом низкодозовой спиральной КТ, и</li> <li>• имеют доступ к высококачественному скринингу и лечению в специализированных центрах</li> </ul>
Предстательная железа	Мужчины 50 лет и старше	Тест на ПСА с пальцевым ректальным исследованием или без него	Мужчины с ожидаемой продолжительностью жизни более 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

**Примечания.** ACS – Американское противораковое общество, ПАП-тест – тест по Папаниколу, МРТ – магнитно-резонансная томография, ВПЧ – вирус папилломы человека, НДКТ – низкодозовая спиральная компьютерная томография, ПСА – простат-специфический антиген.

*fied*) рекомендация означает существование достоверных данных о пользе (или вреде) данного вмешательства, однако существуют сомнения по поводу соотношения его пользы и вреда или предпочтений пациентов, что может привести к принятию различных индивидуальных решений.<sup>23</sup>

В 2015 г. ACS опубликовало *обязательные рекомендации*, где говорится, что женщины старше 45 лет, относящиеся к группе «среднего риска», должны проходить регулярный маммографический скрининг, и *квалифицированные рекомендации*, согласно которым женщины в возрастной группе 40–44 лет должны иметь возможность начать проходить скрининговые обследования до 45 лет (см. табл. 2). Рекомендации были обозначены как «обязательные» или «квалифицированные» в соответствии с критериями GRADE. Согласно рекомендациям ACS, женщины в

возрастной группе 45–54 лет, а также женщины 40–44 лет, решившие начать проходить скрининговые обследования до достижения 45-летнего возраста, должны делать это ежегодно, а женщины старше 55 лет могут обследоваться раз в два года или продолжать придерживаться ежегодного графика по своему выбору.

Женщинам следует продолжать участвовать в маммографическом скрининге до тех пор, пока их общее состояние здоровья остается удовлетворительным и ожидаемая продолжительность жизни составляет 10 лет и более (*квалифицированная рекомендация*). Как было отмечено выше, *обязательные рекомендации* отражают общее мнение о том, что преимущества процедуры превышают ее нежелательные эффекты и большинство пациентов предпочтут ее пройти. *Квалифицированные рекомендации* также основаны на убедительных данных относительно пользы (или



вреда) процедуры, но нет полной уверенности в том, что сохраняется баланс между ее преимуществами и недостатками, или полной уверенности в предпочтениях пациентов, что может привести к принятию различных индивидуальных решений.<sup>23</sup>

В клинических руководствах ACS по скринингу РМЖ подчеркивается важность ежегодного прохождения маммографии женщинами в возрастной группе 40–54 лет, поскольку есть убедительные данные о том, что ежегодный скрининг существенно снижает риск позднего выявления РМЖ у женщин в пременопаузальном периоде, по сравнению со скринингом раз в два года.<sup>24</sup> В этом анализе ежегодный скрининг не имел такого же преимущества у женщин в постменопаузе, за исключением случаев, когда женщины получали гормональную терапию. На основании этих данных ACS рекомендует женщинам в возрасте 55 лет и старше перейти на скрининговый режим раз в два года, однако они при желании могут продолжить проходить ежегодный скрининг. ACS не устанавливает верхнюю возрастную границу скрининга для выявления РМЖ, однако подчеркивает, что женщинам 75 лет и старше при хорошем состоянии здоровья и ожидаемой продолжительности жизни 10 лет и более скрининг может принести пользу. При определении ожидаемой продолжительности жизни клиницисты должны использовать индексы смертности, которые учитывают возраст, сопутствующие заболевания и функциональный статус.<sup>25,26</sup> Кроме того, необходимо обеспечить женщинам возможность индивидуального подхода с учетом потенциальной пользы и риска, в котором приоритеты охраны здоровья сочетались бы с предпочтениями пациенток.<sup>27</sup>

В обновленной версии клинического руководства ACS по скринингу РМЖ Группа по разработке клинических руководств (ГРКР) уделила внимание вопросам скрининга РМЖ в зависимости от возраста, оценив уровень заболеваемости и данные, касающиеся преимуществ, ограничений и вреда, связанного с ежегодным скринингом. Для того чтобы разрешить непрекращающиеся споры о том, стоит ли начинать скрининг в возрасте 40 или 50 лет, ГРКР изучила повозрастную заболеваемость в меньших возрастных диапазонах, вместо того чтобы сравнивать женщин в возрастной группе 40–49 лет с женщинами 50 лет и старше (40–49 лет vs 50–59 лет), отметив, что численность женщин в возрастной группе 40–49 лет составляет более 22 млн. При изучении возрастных групп, разница между которыми составляла 5 лет, стало очевидно, что абсолютный 5-летний риск у женщин 45–49 лет (0,9%) и у женщин 50–54 лет (1,1%) был сходным (по сравнению с 0,6% для женщин в возрасте 40–44 лет). Доля всех ежегодно диагностируемых случаев РМЖ в этих возрастных группах (10% в группе 45–49 лет и 12% в группе 50–54 лет по сравнению с 6% для женщин в возрасте 40–44 лет) также различалась незначительно, как и связанная с заболеванием смертность (10 и 11% соответственно vs 7% для возраста 40–44 лет); это говорит о том, что ежегодный процент смертей от РМЖ в большей сте-

пени определяется возрастом на момент постановки диагноза, чем возрастом на момент смерти. Кроме того, такой показатель, как повозрастное число человеко-лет, потерянных вследствие болезни, также был сходным для женщин в группах 45–49 лет и 50–54 лет (примерно 15% всех ежегодно теряемых человеко-лет для всех женщин было связано с диагнозом РМЖ в каждой возрастной группе).<sup>5</sup> Этот анализ показал, что традиционно используемое сравнение женщин 40–49 лет с женщинами 50 лет и старше затушевывает сходство между возрастными группами 45–49 лет и 50–54 лет, т. е. соседними возрастными группами, каждая из которых включает примерно 11 млн женщин. Следует также отметить, что более одной трети ежегодных смертей от РМЖ связаны с диагнозом, поставленным женщинам старше 70 лет.<sup>5</sup> Учитывая, что у большинства женщин 70–80 лет сохраняются хорошие показатели здоровья и они могут прожить еще как минимум 10 лет, мы должны использовать все наши возможности для того, чтобы снизить заболеваемость и смертность от РМЖ среди женщин в этой возрастной группе.

Систематический обзор данных, касающихся пользы маммографического скрининга, включал результаты как рандомизированных клинических исследований, так и обсервационных исследований современных методов скрининга.<sup>28</sup> Обзор показал, что во всех исследованиях были получены стабильные данные о том, что приглашение на маммографию или на проведение скрининговой процедуры, по сравнению с обычным осмотром, приводило к снижению смертности от РМЖ на 15–54%, как в целом, так и в отдельных возрастных группах.<sup>28</sup> Величина показателей смертности варьировала в разных исследованиях в зависимости от их дизайна.

Помимо потерь, вызванных заболеваемостью РМЖ, и преимуществ скрининга, в систематическом обзоре также анализировался потенциальный вред скрининга, в частности, ложноположительные результаты, которые приводят к дополнительным обследованиям; ложноположительные результаты биопсии; эмоциональные проблемы, связанные с этими результатами; гипердиагностика и дополнительная экспозиция к медицинским источникам радиации.

ГРКР обратила внимание на негативные стороны скрининга. Эти стороны были оценены количественно, на основании их частоты, и качественно, на основании их важности и степени воздействия на женщин. В итоге ГРКР пришла к выводу о том, что польза скрининга значительно превышает его вред, как в целом, так и в отдельных возрастных группах, которым скрининг РМЖ был рекомендован непосредственно либо в качестве приемлемого выбора.

#### Скрининг в группе высокого риска

В 2007 г. ACS выпустило клиническое руководство для женщин с подтвержденными или вероятными мутациями гена *BRCA* и другими, более редкими, генетическими синдромами высокого риска, а также женщин, проходивших

лучевую терапию в связи с болезнью Ходжкина.<sup>4</sup> Ежегодная маммография и магнитно-резонансная томография (МРТ) начиная с 30-летнего возраста рекомендуется женщинам с выявленными мутациями *BRCA*, женщинам, не проходившим генетическое тестирование, но имеющим родственников первой степени родства с такими мутациями, а также женщинам с примерно 20–25% (или более высоким) риском развития РМЖ, установленным на основании специальных моделей оценки риска РМЖ, включающих анализ наследственных факторов, как с материнской, так и с отцовской стороны. Ежегодная МРТ и маммография также рекомендуются женщинам с диагнозом «болезнь Ходжкина», проходившим лучевую терапию в возрасте 10–30 лет, и женщинам с синдромами Ли–Фраумени, Коудена и Баннаян–Райли–Рувалькабы.<sup>4</sup> В настоящее время клиническое руководство ACS для женщин с повышенным и высоким риском РМЖ находится в стадии обновления.

#### Новые технологии визуализации молочной железы

Сейчас продолжают два клинических исследования новых технологических методов, используемых при скрининге РМЖ. Исследование маммографического скрининга с использованием томосинтеза (Tomosynthesis Mammographic Imaging Screening Trial – TMIST) сравнивает традиционную полноформатную цифровую маммографию (full-field digital mammography – FFDM), которая дает плоское двухмерное изображение молочной железы, с новой технологией – цифровым томосинтезом молочной железы (digital breast tomosynthesis – DBT), который позволяет получить двух- и трехмерное изображение исследуемого органа.<sup>29</sup> Уникальной особенностью этой технологии является возможность получать изображение молочной железы под разными углами, которое дает трехмерную, объемную картину, позволяющую рентгенологам видеть молочную железу насквозь, без помех, создаваемых накладывающимися слоями ткани, которые могут помешать распознать рак или, напротив, создать иллюзию опухоли там, где она на самом деле отсутствует. Хотя исследования уже показали, что цифровой томосинтез превосходит двухмерную маммографию в отношении как чувствительности, так и специфичности,<sup>30</sup> остается вопрос, окажется ли новый метод более эффективным, чем традиционная маммография, в плане снижения числа случаев РМЖ, выявляемого на поздних стадиях. Исследование TMIST началось в 2017 г.; продолжается набор женщин в возрасте от 45 до 74 лет, которые намерены проходить плановую скрининговую маммографию. Планируется, что к 2020 г. исследование будет насчитывать 165 тыс. женщин. Участницы будут рандомизированы для прохождения 4 раундов скрининга с использованием либо FFDM, либо DBT. Как уже отмечалось, основной целью является определение доли женщин, у которых в течение периода исследования будет диагностирован РМЖ на поздних стадиях. Вторая цель – это анализ оценок патоморфологов, как на местах, так и

участвующих в исследовании, относительно характера выявленных доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы; изучение корреляций между маммографическими признаками и гистологическими/генетическими характеристиками новообразований; сравнение диагностических и технических возможностей (прогностическая ценность, чувствительность, специфичность, процент маммограмм, требующих пересмотра, процент биопсий и т. д.) обоих методов; анализ затрат на каждый из них, а также сравнение частоты интервальных раков и смертности.<sup>29</sup>

Второе исследование – «Сокращенная МРТ и цифровая маммография с томосинтезом для скрининга женщин с уплотненной молочной железой» (Abbreviated Breast MRI [AB-MRI] and Digital Tomosynthesis Mammography in Screening Women with Dense Breasts) – включает женщин, имеющих значительное уплотнение ткани молочной железы, обнаруженное при маммографическом исследовании. Сокращенная МРТ представляет собой новый подход, суть которого состоит в получении только одного преконтрастного и одного постконтрастного изображения.<sup>31</sup> Потенциальное преимущество этого метода состоит в том, что выполнение процедуры занимает меньше времени, по сравнению с полным протоколом МРТ (3 минуты против 17 минут); меньше времени требуется для обработки данных (2,8 секунды против 28 секунд); кроме того, этот метод дешевле. С.К. Kuhl и соавт.<sup>32</sup> изучали приемлемость сокращенной МРТ в проспективном исследовании 443 женщин с неоднородно или значительно уплотненной тканью молочной железы, входящих в группу умеренно повышенного риска, у которых отсутствовали симптомы и результаты цифровой маммографии были в норме. Было обнаружено 11 случаев РМЖ на ранней стадии. Новый подход к использованию МРТ для скрининга женщин, имеющих маммографически повышенную плотность молочной железы, вызвал интерес к сравнению сокращенной МРТ (AB-MRI) и цифровой маммографии с томосинтезом (DBT). Примерно 1450 женщин в возрасте от 40 до 75 лет, у которых были найдены уплотнения молочной железы, были рандомизированы либо в опытную группу, участникам которой сначала выполняется DBT, а затем AB-MRI, либо в контрольную группу, в которой процедуры выполняются в обратном порядке (AB-MRI + DBT). Каждая из женщин проходит один и тот же протокол исследования повторно через 1 год, далее женщины наблюдаются в течение 3 лет. Сбор данных планируется закончить в 2018 г. Основной целью исследования является сравнение первоначальных показателей выявления инвазивного рака с использованием AB-MRI и DBT у женщин со значительными уплотнениями молочной железы. Вторичные цели включают сравнение результатов скрининга, в том числе прогностическую ценность, процент маммограмм, требующих пересмотра, временной интервал до следующей маммографии, чувствительность и специфичность, а также оценку качества жизни в связи с диагностическим те-

стированием и желание прийти на повторное тестирование; факторы, влияющие на желание участвовать в повторном скрининге с использованием каждой из процедур. Дополнительные контрольные точки включают сравнение биологических характеристик инвазивного рака и протоковой карциномы *in situ*, выявленных на АВ-MRI и DBT, и оценку частоты возникновения новых случаев рака в течение 3 лет после повторного (через 1 год) скрининга с использованием АВ-MRI/DBT при прохождении пациентками обычного планового скрининга.<sup>31</sup>

### Скрининг рака шейки матки

По оценкам ACS, в 2018 г. рак шейки матки (РШМ) будет диагностирован у 13 240 женщин и 4170 умрут от этого заболевания.<sup>21</sup> Заболеваемость и смертность от РШМ снизились после внедрения в клиническую практику в середине XX в. теста Папаниколау (ПАП-тест), и эта тенденция продолжается.<sup>20</sup> За период с 2006 по 2014 г. заболеваемость РШМ, скорректированная с учетом задержки поступления данных о новых случаях, снижалась, в среднем, на 0,3% в год, а смертность с 2003 по 2014 г. — на 0,8% в год.<sup>20</sup>

Клиническое руководство, совместно подготовленное ACS, Американским обществом кольпоскопии и цервикальной патологии и Американским обществом клинической патологии в 2012 г.,<sup>8,9</sup> рекомендует использовать методы скрининга в зависимости от возраста женщин, участия в скрининговых обследованиях и выбора метода скрининга.

#### Женщины в возрасте от 21 года до 65 лет

- Скрининг РШМ следует начинать с 21 года. Женщины до 21 года не должны проходить скрининг, независимо от возраста начала половой жизни и других факторов риска.

- Женщинам от 21 года до 29 лет рекомендуется проходить только цитологическое исследование с интервалом в 3 года. В этой возрастной группе не следует проводить тест на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), ни отдельно, ни в качестве дополнения к цитологическому исследованию.

- Для женщин 30–65 лет предпочтительным подходом является цитологическое исследование в сочетании с тестом на ВПЧ каждые 5 лет. Возможной опцией является продолжение только цитологического исследования каждые 3 года.

- Женщины с отрицательным ВПЧ-тестом при наличии атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance — ASCUS) должны проходить скрининг каждые 3 года.

- Рекомендованная практика скрининга не должна меняться в зависимости от того, была ли женщина вакцинирована от ВПЧ.

#### Женщины старше 65 лет

- Женщинам старше 65 лет рекомендуется прекратить участвовать в программе скрининга, если за предшеству-

ющий 10-летний период результаты трех последовательных цитологических тестов или двух ко-тестов (ПАП/ВПЧ) были отрицательными, при условии, что последний тест они проходили не ранее чем за 5 лет до прекращения скрининга. Женщины с отрицательным ВПЧ-тестом при наличии атипичных клеток плоского эпителия неясного значения не должны прекращать скрининг.<sup>9</sup> После прекращения скрининга его не следует возобновлять по каким-либо причинам, даже если у женщины появился новый половой партнер.

- После спонтанной регрессии или надлежащего лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-й и 3-й степени (CIN2, CIN3) или аденокарциномы *in situ* обследования в рамках стандартной программы скрининга необходимо продолжать по крайней мере в течение 20 лет, даже после 65-летнего возраста.

Дополнительные детали, касающиеся скрининга РШМ у женщин с выявленной патологией или женщин, находящихся в различных группах риска, приводятся в клиническом руководстве.<sup>8,33</sup>

#### Особые положения

Приведенные рекомендации предназначены для женщин со средним уровнем риска и не относятся к женщинам с РШМ в анамнезе; женщинам с внутриутробной экспозицией к диэтилстильбэстрола; женщинам с иммунными нарушениями вследствие трансплантации органов, химиотерапии или постоянного применения глюкокортикоидов; а также женщинам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Кроме того, женщины, у которых удалена шейка матки, не должны проходить скрининг, если только у них ранее не диагностировалась CIN2 или более серьезная патология. Женщины, которым была выполнена субтотальная (надцервикальная) гистерэктомия, должны проходить скрининг в соответствии с рекомендациями для женщин со средним уровнем риска, не подвергавшихся гистерэктомии.

Авторы клинического руководства 2012 г. предполагали, что тест на ВПЧ высокого онкогенного риска будет использоваться в качестве самостоятельного скринингового теста РШМ, и отметили, что остаются нерешенными некоторые вопросы, касающиеся этого теста, в частности, отсутствие плана действий при положительных результатах, отсутствие стандартов для тестов на ВПЧ и потенциальные проблемы, связанные с ложноотрицательными результатами. В руководстве<sup>8</sup> отмечается: «Хотя скрининг с использованием теста на ВПЧ высокого риска выглядит многообещающим, отсутствие хорошо разработанного и прошедшего надлежащую оценку плана действий при положительных результатах теста в настоящее время является препятствием для его практического применения в большинстве лечебных учреждений США. Пока нет достаточных данных, позволяющих оценить, как информация о положительном ВПЧ-статусе может повлиять на выполнение дальнейших цитологических исследований.

Отсутствие внутреннего стандарта адекватности образцов для некоторых анализов на ВПЧ может привести к ложноотрицательным результатам у некоторых женщин. Это реже встречается при выполнении цитологического исследования, поскольку оценка адекватности образца является обязательным компонентом анализа; несоответствие образца будет сразу выявлено и потребует дальнейших действий от врача и пациентки. Таким образом, сочетание цитологического исследования с анализом на ВПЧ высокого риска (ко-тестирование) дает дополнительные гарантии от возможных ошибок, связанных с неадекватностью образца, а преимущества в отношении чувствительности и отрицательной прогностической ценности только увеличиваются. Другие вопросы, связанные с эффективностью затрат и возможностью осуществления таких крупных изменений в системе скрининга в США, требуют дальнейшей оценки и планирования».

В 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США (FDA) одобрило тест на ДНК ВПЧ в качестве первичного скрининга РШМ (т. е. в качестве самостоятельного теста без сопутствующего цитологического исследования). На момент данной публикации только два теста на ДНК ВПЧ высокого риска одобрены для первичного скрининга. В 2015 г. было разработано промежуточное клиническое руководство для тех учреждений, которые были заинтересованы в использовании первичного ВПЧ-тестирования в качестве скринингового метода.<sup>34</sup> Хотя у такого подхода к скринингу РШМ есть определенные достоинства, остаются вопросы относительно специфичности первичного теста на ВПЧ высокого риска, избыточной кольпоскопии и лечения незлокачественных образований, выявленных при первичном ВПЧ-скрининге. Другие опасения связаны с отсутствием хорошо разработанной и проверенной стратегии действий при получении положительных результатов ВПЧ-теста, недостатком информации для определения оптимальных интервалов скрининга для женщин с отрицательными результатами ВПЧ-теста, недостатком данных об ошибках при тестировании вследствие неадекватности образцов, вопросами эффективности затрат и проблемой доступности ВПЧ-тестирования и соблюдением рекомендаций по скринингу в лечебных учреждениях США. Эти вопросы были выдвинуты на первый план в проекте обновления рекомендаций по скринингу РШМ, разработанному Целевой группой по профилактике в США (US Preventive Services Task force – USPSTF), в котором предлагалось отменить ко-тестирование для женщин старше 30 лет в пользу проведения каждые 5 лет только тестирования на ВПЧ высокого риска (ВПЧвр).<sup>35</sup> Вероятнее всего, в конце концов тестирование на ВПЧвр станет доминирующим методом скрининга РШМ, однако нет полной определенности относительно оптимальной стратегии программы скрининга: приемлемо ли ВПЧ-тестирование для любого контингента женщин и во всех случаях и готовы ли врачи и женщины,

привыкшие к ежегодным ПАП-тестам и ко-тестированию ПАП/ВПЧвр каждые 5 лет, перейти на метод с более низкой чувствительностью.

В отчете, включающем данные четырех европейских рандомизированных контролируемых исследований, в трех из которых скрининг проводился с интервалом в 3 года, сообщалось о том, что скрининг, основанный на ВПЧ-тестировании, обеспечивает на 60–70% лучшую защиту от инвазивного цервикального рака, чем проводимые отдельно цитологические исследования. В этом анализе, выполненном G. Ronco и соавт.,<sup>36</sup> показатели выявления инвазивного цервикального рака были схожими для обоих методов скрининга (ВПЧ-тестирования и цитологии) в течение первых 2,5 года наблюдения, однако в более долгосрочной перспективе (до 8 лет наблюдения) оказалось, что рак существенно реже выявлялся в группе, участвующей в скрининге с ВПЧ-тестированием.

Медицинский консорциум Kaiser Permanente из Северной Калифорнии располагает результатами ко-тестирования более чем 1 млн женщин с интервалом в 3 года, что дает в сумме почти 2,5 млн человеко-лет наблюдений. Используя эти данные, J.C. Gage и соавт.<sup>37</sup> пришли к выводу, что скрининг с первичным ВПЧ-тестированием, проводимый раз в 3 года, продемонстрировал сходные или более надежные результаты, свидетельствующие о низкой частоте предраковых изменений и рака у тест-отрицательных женщин, по сравнению с ПАП-тестом, проводимым с тем же интервалом (CIN3+: 0,069% vs 0,19%,  $p < 0,0001$ ; рак: 0,011% vs 0,020%,  $p < 0,0001$ ) и с ко-тестированием с 5-летним интервалом (CIN3+: 0,069% vs 0,11%,  $p < 0,0001$ ; рак: 0,011% vs 0,014%,  $p = 0,21$ ). Эти данные показывают явное превосходство метода ко-тестирования с 3- и 5-летним интервалом, по сравнению с ПАП-тестом, проводимым раз в 3 года, и небольшое преимущество ко-тестирования, по сравнению с проводимым отдельно ВПЧвр-тестом, поскольку у женщин с отрицательными результатами ко-тестов частота CIN3+ и инвазивного рака была ниже.

Следует, тем не менее, отметить, что именно отрицательный результат ВПЧвр-теста при ко-тестировании играет основную роль в его отрицательном прогностическом значении. J.C. Gage и соавт. спланировали свой анализ с учетом первичного ВПЧ-тестирования каждые 3 года и, таким образом, описали 3-, 4- и 5-летние результаты. Отрицательный результат ВПЧвр-теста, проводимого раз в 3 года, означал лучшую защищенность от рака, чем отрицательный результат ПАП-теста, проводимого с тем же интервалом, или отрицательный результат ко-теста, проводимого раз в 5 лет. J.C. Gage и соавт. заключили, что оптимальный интервал для первичного ВПЧвр-тестирования пока не установлен и может составлять 4 или 5 лет. Однако пока проспективные исследования, в которых оценивались бы результаты первичного ВПЧвр-тестирования с 5-летним интервалом, не проводились.

Существуют также сомнения относительно возможности проведения скрининга в настоящее время с помощью

отдельного ВПЧвр-теста. Во-первых, сейчас только два ВПЧвр-теста получили одобрение FDA, и это означает, что какой-то части женщин придется полагаться только на ПАП-тест. Во-вторых, как следует из обсервационных исследований, проведенных Kaiser Permanente, более длительные интервалы между скрининговыми обследованиями связаны с несколько повышенным (хотя и незначительно) риском развития рака. Хотя частота ложноположительных результатов при первичном ВПЧвр-тестировании с 3-летним интервалом будет выше, переход на первичное ВПЧвр-тестирование, вероятно, будет охотнее принят женщинами и медицинскими работниками, если тестирование с более коротким временным интервалом сможет обеспечить такую же защиту, как и ко-тестирование с 5-летним интервалом. Таким образом, весьма вероятно, что внедрение первичного отдельно проводимого ВПЧвр-тестирования в США столкнется с препятствиями в виде ограниченного выбора и ограниченной доступности этого теста для массового скрининга.

#### Вакцинация против ВПЧ

Персистирующая инфекция ВПЧ является причиной практически всех случаев РШМ, 90% случаев рака анального отверстия, 70% случаев орофарингеального рака, 60–70% случаев рака влагалища, вульвы и пениса.<sup>38</sup> Хотя FDA одобрены три вакцины против ВПЧ, сейчас единственной используемой в Соединенных Штатах является 9-валентная вакцина.<sup>39</sup> По оценкам, широкое применение этой вакцины может ежегодно предотвратить до 29 100 смертей от рака, вызванного ВПЧ.<sup>40</sup>

Вакцинация против ВПЧ приводит к снижению частоты ВПЧ-ассоциированных патологических изменений шейки матки и, следовательно, к более низкой прогностической ценности цитологического исследования. В Альберте (Канада), где вакцинация против ВПЧ введена в школах с 2008 г., J. Kim и соавт.<sup>41</sup> оценили влияние вакцинации на результаты ПАП-тестов, используя базы данных, связывающих процедуру вакцинации с результатами скрининга РШМ. Авторы отметили снижение частоты ВПЧ-ассоциированных цервикальных патологических изменений, в особенности с высокой степенью риска развития рака. Аналогичные результаты были получены в Австралии — одной из первых стран, где была введена вакцинация против ВПЧ: данные исследований показали, что частота выявления аномалий с гистологически подтвержденной высокой степенью риска была значительно ниже у женщин, которым была проведена вакцинация (в любой дозировке), по сравнению с невакцированными женщинами.<sup>42</sup> На основании этих и подобных данных можно заключить, что благоприятный эффект вакцинации снижает положительное прогностическое значение цитологического скринингового исследования.<sup>43</sup> Кроме того, снижение частоты цервикальных аномалий может привести к снижению числа женщин, направляемых на кольпоскопию, что, в свою очередь, приведет к изменению соотношения пользы и вреда при су-

ществующих правилах проведения скрининговых обследований.<sup>41,42</sup>

ACS рекомендует вакцинировать всех детей в возрасте 11–12 лет для защиты от вызываемых ВПЧ инфекций, которые являются ответственными за предраковые изменения и некоторые виды рака. Серия вакцинаций может быть начата с 9-летнего возраста. В октябре 2016 г., после одобрения FDA нового графика вакцинации против ВПЧ, Консультативный комитет по иммунизационным практикам рекомендовал новую двухдозовую схему для мальчиков и девочек, которых начали прививать в возрасте от 9 до 14 лет.<sup>44</sup> Тем, кто не сделал прививки в рекомендованном возрасте, следует завершить вакцинацию в возможно более короткие сроки. Трехдозовая схема сохраняется для тех, кто начал прививочную серию в возрасте 15–26 лет, а также для лиц с иммунодефицитом. Работники здравоохранения должны информировать невакцированных мужчин и женщин в возрасте от 22 до 26 лет, что вакцинация не всегда приводит к снижению риска развития рака. Важно, чтобы все женщины, независимо от того, были ли они вакцинированы против ВПЧ, проходили скрининг на РШМ и предраковые изменения в соответствии с действующими рекомендациями. ACS поддерживает обновленные рекомендации Консультативного комитета по иммунизационным практикам, в которых говорится: «Тем, кто начал вакцинацию против ВПЧ до достижения 15-летнего возраста, рекомендуется схема иммунизации, состоящая из двух доз вакцины. Вторая доза должна назначаться через 6–12 месяцев после первой (график 0, 6–12 месяцев)».<sup>10</sup>

ACS работает в партнерстве с Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) по двум проектам, направленным на повышение охвата населения вакцинацией против ВПЧ и, в конечном итоге, снижение заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных видов рака и предраковых изменений шейки матки. Национальный круглый стол по вакцинации от ВПЧ представляет собой общенациональную коалицию организаций, совместно работающих над профилактикой ВПЧ-ассоциированных видов рака путем повышения и поддержания на должном уровне максимального охвата населения США вакцинацией против ВПЧ. Дополнительная информация по этому вопросу доступна на веб-сайте Национального круглого стола по вакцинации от ВПЧ (National HPV Vaccination Roundtable).<sup>45</sup>

Программа HPV VACs (Вакцинация подростков против рака — Vaccinate Adolescents against Cancers) фокусирует внимание на расширении существующей практики профилактики и раннего выявления рака в медицинских центрах с федеральной аккредитацией и повышении охвата населения вакцинацией против ВПЧ путем улучшения информированности работников здравоохранения и усовершенствования самой процедуры. Кроме того, ACS сотрудничает с федеральными и местными учреждениями здравоохранения, помогая внедрять системные измене-

ния, способствующие повышению доступности вакцин против ВПЧ.

### Скрининг для раннего выявления аденоматозных полипов и колоректального рака

По оценкам ACS, в 2018 г. в США будут диагностированы 140 250 новых случаев колоректального рака (КРР) у мужчин и женщин; 50 630 человек умрут от этого заболевания.<sup>21</sup> Заболеваемость и смертность от КРР в последние 20 лет снижается в возрастной группе 50 лет и старше, что связано с проведением скрининга и его ролью в профилактике и ранней диагностике заболевания.<sup>46</sup> Среди лиц старше 50 лет заболеваемость КРР снизилась на 37% с 2000 по 2013 г., а смертность — на 34% с 2000 по 2014 г., хотя, как показано ниже, смертность среди людей младше 50 лет увеличилась, что можно объяснить повышением заболеваемости КРР в возрастных группах людей, родившихся между 1950 и 1990 гг.<sup>47</sup> Показатели заболеваемости и смертности от КРР остаются более высокими у афроамериканцев, по сравнению со всеми остальными расовыми и этническими группами; заболеваемость среди афроамериканцев на 20% выше, а смертность — на 40% выше, чем среди белого населения нелатиноамериканского происхождения.<sup>48</sup>

ACS пересмотрело клиническое руководство по скринингу КРР для людей, относящихся к группе «среднего риска», в 2018 г. Согласно новым рекомендациям, взрослые люди в возрасте 45 лет и старше со средним уровнем риска КРР должны проходить регулярный скрининг, включающий либо высокочувствительный анализ на скрытую кровь, либо визуальный осмотр, в зависимости от предпочтений пациента и доступности метода. Частью процедуры скрининга также является своевременная колоноскопия, которая проводится при положительных результатах неколоноскопических исследований.<sup>17</sup> Группа по разработке клинических руководств ACS использовала критерии GRADE для создания и оценки своих рекомендаций. Рекомендация начинать скрининг в возрасте 45 лет является *квалифицированной рекомендацией*. Рекомендация по регулярному скринингу лиц в возрасте 50 лет и старше является *обязательной рекомендацией*.<sup>23</sup> Как отмечалось ранее, *обязательная рекомендация* представляет собой общепризнанное мнение, что польза от данной медицинской процедуры превосходит нежелательные ее последствия и что большинство пациентов не откажутся от предложенного вмешательства. *Квалифицированная рекомендация* означает существование достоверных данных о пользе (или вреде) данного вмешательства, однако существуют сомнения по поводу соотношения его пользы и вреда или предпочтений пациентов, что может привести к принятию различных индивидуальных решений.<sup>23</sup> Процедура скрининга КРР включает: ежегодный иммунохимический анализ фекальных масс (fecal immunochemical test — FIT); ежегодный высокочувствительный

анализ фекальных масс на скрытую кровь (гваяковая проба; high sensitivity guaiac-based fecal occult blood test — HSgFOBТ); многоцелевой ДНК-анализ фекальных масс (multi-target stool DNA test — mt-sDNA) каждые 3 года; колоноскопия раз в 10 лет; КТ-колонография (КТК) каждые 5 лет; гибкая сигмоидоскопия каждые 5 лет. Далее ACS рекомендует (*квалифицированные рекомендации*): 1) взрослым со средней степенью риска, хорошим состоянием здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет продолжать скрининг КРР до достижения 75 лет; 2) клиницисты принимают индивидуальные решения относительно скрининга КРР для пациентов возрастной группы 76–85 лет, в зависимости от выбора пациента, ожидаемой продолжительности жизни, состояния здоровья и результатов предшествующих скрининговых процедур; 3) клиницисты не рекомендуют продолжать скрининг лицам старше 85 лет.

Возраст 45 лет, рекомендованный для начала скрининга, является самым существенным отличием от предыдущего клинического руководства ACS по скринингу КРР.<sup>16</sup> Рекомендации по более раннему началу скрининга базировались на существовавшей в течение долгого времени тенденции к увеличению заболеваемости и смертности от КРР среди людей моложе 50 лет<sup>47, 49</sup> и анализе моделей, демонстрирующих эффективность начала скрининга КРР в возрасте 45 лет.<sup>50, 51</sup>

В отличие от клинического руководства ACS от 2008 г., в котором приоритет в профилактике КРР принадлежал методам скринингового обследования, направленным на выявление аденоматозных полипов, руководство 2018 г. не отдает предпочтения ни одному из методов, подчеркивая, что эффективность скрининга может повыситься, если пациенту будет предложено самому выбрать метод. Работники здравоохранения должны проинформировать пациента о преимуществах, ограничениях и потенциальных рисках, связанных с проведением скринингового обследования, помочь им сделать правильный выбор и пройти процедуру.<sup>52</sup> Например, предлагая пациенту выбрать тесты FIT или gFOBТ, важно подчеркнуть, что необходимо ежегодно выполнять эти тесты в домашних условиях, соблюдая все инструкции производителя, иначе ограниченная чувствительность одноразового тестирования приведет к неэффективности метода и сделает его «неудачным выбором». И наоборот, данные рандомизированных клинических исследований и прогностических моделей продемонстрировали, что соблюдение режима ежегодного проведения высокочувствительных анализов стула на скрытую кровь может привести к почти такому же снижению риска заболеваемости и смертности от КРР, как при проведении колоноскопии.<sup>53, 54</sup> Однопанельный анализ gFOBТ, выполненный в медицинском учреждении с использованием образца фекальных масс, полученного при пальцевом ректальном обследовании, не рекомендуется в качестве скринингового теста из-за низкой чувствительности к прогрессирующим аденомам и раку.<sup>55</sup>

ACS информирует о преимуществах продолжения скрининга как мужчинам, так и женщинам в возрасте 75 лет и старше при хорошем состоянии здоровья<sup>56</sup> и рекомендует использовать индивидуальный подход для лиц более старшего возраста с учетом общего состояния здоровья и результатов предшествующих скрининговых исследований. Лицам старше 85 лет не рекомендуется продолжать скрининг КРР.

В 2017 г. Американская межведомственная рабочая группа (US Multi-society Task Force – USMSTF), включающая представителей нескольких организаций: Американской ассоциации гастроэнтерологов, Американской коллегии гастроэнтерологов и Американского общества гастроэнтерологической эндоскопии, обновила свои рекомендации по скринингу КРР.<sup>57</sup> В этой обновленной версии USMSTF рекомендует взрослым американцам со средней степенью риска КРР начинать ежегодный скрининг в возрасте 50 лет, однако представителям афроамериканской популяции предлагается начинать скрининг в 45 лет. USMSTF также рекомендует лицам старше 75 лет не продолжать скрининг, если предшествующие результаты были отрицательными или если ожидаемая продолжительность жизни составляет менее 10 лет. USMSTF приводит список рекомендуемых методов скрининга, используя новый подход к градации методов на три группы в зависимости от особенностей выполнения, стоимости и других условий. Тесты первой группы (колоноскопия каждые 10 лет и ежегодный анализ ФИТ) считаются основными. Тесты второй группы включают КТК каждые 5 лет, mt-sDNA каждые 3 года и гибкую сигмоидоскопию каждые 5–10 лет. Капсульная колоноскопия каждые 5 лет относится к тестам третьей группы.

#### Рекомендации для лиц с высокой степенью риска

ACS и другие организации рекомендуют более интенсивное наблюдение для лиц, входящих в группу высокого риска развития КРР.<sup>12, 14, 15, 68, 69</sup> Рекомендации для взрослых лиц с повышенным и высоким риском КРР последний раз обновлялись в 2001 г.,<sup>12</sup> а в 2006 г. ACS и USMSTF выпустили совместную обновленную версию руководства по наблюдению пациентов, перенесших полипэктомию и хирургическую резекцию при КРР.<sup>14, 15</sup> Эти руководства позже были обновлены USMSTF.<sup>57</sup> Группа высокого риска КРР включает: 1) лиц с аденоматозными полипами в анамнезе; 2) лиц, ранее перенесших куративную резекцию КРР; 3) лиц, имеющих родственников первой степени родства, у которых были диагностированы КРР или колоректальная аденома (для этих пациентов рекомендации зависят от возраста, в котором родственнику был поставлен диагноз); 4) лиц, страдающих длительными воспалительными заболеваниями кишечника; 5) лиц с подтвержденным или предполагаемым наличием одного из двух наследственных синдромов: синдрома Линча (наследственный неполипозный рак толстой кишки) или семейного аденоматозного полипоза; 6) лиц, ранее получавших лучевую терапию брюшной полости или таза. Для

этих пациентов более интенсивное наблюдение, по сути, означает «особые рекомендации» по колоноскопии, если эта процедура доступна, и может включать более частые обследования или начало обследования в более раннем возрасте. USMSTF также разработала новые рекомендации по генетическому тестированию и наблюдению пациентов с синдромом Линча.<sup>70</sup>

Знание и применение этих рекомендаций клиницистами сейчас не является оптимальным решением для профилактики и раннего выявления КРР.<sup>71</sup> Значительная доля пациентов, у которых КРР был диагностирован в молодом возрасте, имеет случаи этого заболевания в семье (25% по сравнению с 17% у более старших пациентов) и подтвержденные или вероятные наследственные опухолевые синдромы (7% по сравнению с 1% у более старших пациентов).<sup>59</sup> Во многих случаях эти факторы игнорируются до тех пор, пока пациенту не будет поставлен диагноз КРР, что приводит к упущенным возможностям профилактики и раннего выявления заболевания.<sup>72, 73</sup> Даже во многих онкологических отделениях опрос пациента и изучение его семейного онкологического анамнеза остаются на низком уровне. Анализ работы онкологических отделений, участвовавших в программе оценки качества и оптимизации деятельности онкологических лечебных учреждений, показал, что сбор полного семейного анамнеза КРР был выполнен только у 22% пациентов с таким диагнозом и только четверть пациентов были направлены на генетическую консультацию и/или тестирование.<sup>74</sup> Хотя риск КРР в целом и КРР с ранним началом, в частности, в этой группе значительно выше, чем в общей популяции, менее половины лиц из группы высокого риска четко соблюдают соответствующие рекомендации по скринингу.<sup>75</sup>

#### Вопросы качества скрининговой колоноскопии

В США основным методом скрининга для выявления КРР является колоноскопия, и все взрослые лица с положительными результатами других обследований в рамках скрининга должны подвергнуться этому инструментальному исследованию. В 2016 г. мы осветили основные проблемы, связанные с уровнем качества выполнения колоноскопии, а в 2017 г. более детально изучили ключевые факторы, влияющие на качество проведения скрининга (частота выявления аденомы, характеристика методов исследования стула) на исход КРР.<sup>11</sup>

Одним из компонентов высококачественного скрининга, включенного в рекомендации обновленного в 2018 г. клинического руководства ACS, является назначение необходимых обследований после получения положительных результатов анализа фекальных масс. Анализ стула представляет собой первый из двух этапов скрининга; второй этап включает дальнейшее обследование всех пациентов с отличными от нормы результатами gFOBТ, mt-sDNA или ФИТ с помощью колоноскопии. Процедура скрининга не считается завершенной, пока пациенту не была произведена колоноскопия, по результатам которой можно определить причину изменений в

иммунохимических анализах стула и понять, является ли аномальный результат сигналом о наличии рака, крупного аденоматозного полипа или иной патологии. Поэтому во всех клинических рекомендациях по скринингу КРР говорится о том, что после положительного результата исследования стула следует провести колоноскопию. Тем не менее результаты колоноскопии, проводимой после обнаружения крови в стуле, широко варьируют, и мы неоднократно сталкивались с сообщениями о задержках или прямом отказе в проведении этой процедуры. В одном из исследований, в котором сравнивались показатели завершенной процедуры скрининга КРР в четырех системах здравоохранения в США, обнаружилось, что доля колоноскопий, назначаемых после получения аномальных результатов анализа кала, за 12 месяцев составила от 58 до 83%, что говорит о широком разбросе в назначениях обязательной колоноскопии и необходимости совершенствовать системы как с самыми низкими, так и с самыми высокими показателями.<sup>77</sup> Важность колоноскопии после получения положительных результатов FOBТ подтверждается данными недавно опубликованных исследований, в которых был количественно оценен негативный эффект от задержек с проведением процедуры или отказов от нее.

Общенациональная программа скрининга КРР в Тайване сравнивала клинические исходы FIT-положительных пациентов, которые проходили (n=41 995) или не проходили (n=10 778) скрининговую колоноскопию. В группе пациентов, не проходивших колоноскопию, риск смерти от КРР был в целом в 1,64 раза выше. Когда было учтено качество колоноскопии (колоноскопия, в том числе слепой кишки, считалась условным показателем высокого качества), оказалось, что риск смерти от КРР в группе, не проходившей колоноскопию, примерно вдвое выше (отношение рисков – 1,92), чем в группе пациентов, которым процедура была выполнена.<sup>78</sup> В американском исследовании изучались исходы КРР в зависимости от временного интервала между получением положительных результатов FIT и проведением колоноскопии. Изучались семь интервалов, от менее чем 31 дня до более 12 месяцев. Исследователи обнаружили значительно более высокий риск КРР, в том числе на поздних стадиях, при выполнении колоноскопии через 10 месяцев и более после получения положительного результата FIT, по сравнению с колоноскопией, в течение 8–30 дней после анализа кала.<sup>79</sup> Проведение своевременной колоноскопии зависит от многих факторов: от самого пациента, врача и особенностей системы здравоохранения. Недавний обзор

**Таблица 3. Основная информация, которую необходимо предоставить мужчинам для принятия решения о прохождении скрининга РПЖ**

РПЖ является важной проблемой мужского здоровья:

- Скрининг с помощью анализа крови на ПСА (отдельно или в сочетании с пальцевым ректальным исследованием) позволяет выявить рак на более ранней стадии, чем он может быть выявлен без проведения скрининга.
- Скрининг РПЖ может быть связан со снижением риска смерти от этого заболевания, однако существующие данные противоречивы и у экспертов нет единого мнения по этому вопросу.
- Если во время скрининговой процедуры у мужчины будет выявлен РПЖ, сейчас невозможно прогнозировать, принесет ли ему пользу лечение: некоторым оно помогает избежать смерти или инвалидности, для других оно может оказаться бесполезным, поскольку они могут умереть от причин, не связанных с раком, еще до того, как опухоль предстательной железы станет достаточно серьезной, чтобы угрожать их жизни и здоровью.
- В зависимости от выбранного способа, лечение РПЖ может привести к проблемам с мочеиспусканием, нарушению функции кишечника, сексуальным и другим проблемам, которые могут быть как серьезными, так и незначительными, постоянными или временными.
- Тест на ПСА и пальцевое ректальное исследование могут дать ложноположительные и ложноотрицательные результаты: это означает, что мужчины, у которых нет рака, будут проходить бесполезные дополнительные диагностические процедуры, а клинически значимые опухоли могут быть не замечены; ложноположительные результаты могут привести к постоянному беспокойству по поводу риска развития рака.
- Аномальные результаты скрининга с помощью теста на ПСА или пальцевого ректального исследования требуют проведения биопсии предстательной железы для подтверждения наличия злокачественной опухоли; эта процедура может быть болезненной и привести к осложнениям в виде инфекции или кровотечения; кроме того, биопсия не гарантирует 100% выявления злокачественной опухоли.
- Не все мужчины, у которых во время скрининга обнаружен РПЖ, нуждаются в немедленном лечении; некоторые могут ограничиться регулярными анализами крови и периодической биопсией для определения необходимости лечения в дальнейшем.
- Для того чтобы помочь мужчинам принять решение, основанное на личных приоритетах, при условии, что они понимают все связанные со скринингом проблемы, риски и потенциальную пользу, можно привести ряд причин, по которым мужчины соглашаются или отказываются от скрининга, например:
  - мужчина, который принимает решение в пользу скрининга, придает большое значение раннему выявлению рака, хочет получить лечение даже без определенных ожиданий пользы и готов пойти на риск, связанный с нарушениями мочеиспускания, дефекации или сексуальной функции в результате лечения;
  - мужчина, который отказывается от скрининга, стремится избежать потенциального вреда скрининга и лечения, например лишний волнений или рисков, связанных с лечением (нарушения мочеиспускания, дефекации или сексуальной функции)

**Примечания.** РПЖ – рак предстательной железы, ПСА – простат-специфический антиген

Адаптировано из: 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.<sup>18</sup>



мероприятий, направленных на улучшение показателей скрининговой колоноскопии после получения положительных результатов анализа кала, показал, что специальный навигатор для пациентов и обратная связь с врачом могут сыграть положительную роль в обеспечении эффективного скрининга, данные же относительно каких-либо других действенных мер и нововведений на уровне системы пока отсутствуют.<sup>80</sup>

### Тестирование с целью раннего выявления рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным (после рака кожи) видом злокачественных опухолей у мужчин в США. По прогнозам, в 2018 г. ожидается 164 690 новых случаев и 29 430 смертей от этого заболевания.<sup>21</sup> В целом, с начала 90-х годов XX в. заболеваемость РПЖ и смертность от него снижаются как среди белых мужчин, так и среди афроамериканцев, однако скорректированная по возрасту заболеваемость среди афроамериканцев на 75% выше, чем заболеваемость среди белых мужчин нелатиноамериканского происхождения, а смертность выше более чем вдвое.<sup>61</sup>

Действующее в настоящее время клиническое руководство ACS по раннему выявлению РПЖ было опубликовано в 2010 г.<sup>18</sup> В нем говорится, что мужчины с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет должны иметь возможность принять информированное решение, самостоятельно или совместно со своим лечащим врачом, о том, проходить ли им скрининг на РПЖ с помощью анализа крови на простат-специфический антиген (ПСА) с пальцевым ректальным исследованием или без него, после получения всей необходимой информации о преимуществах, рисках и недостаточной точности этого метода раннего выявления (табл. 3).<sup>18</sup>

Скрининг РПЖ не должен проводиться без принятия пациентом информированного решения. Мужчины из группы среднего риска должны получать соответствующую информацию, начиная с 50-летнего возраста. Мужчины из группы повышенного риска, в том числе афроамериканцы и мужчины, имеющие близкого родственника (отца или брата) с этим заболеванием, диагностированным до 65-летнего возраста, должны получать информацию начиная с 45 лет, а мужчины из группы очень высокого риска (множественные случаи РПЖ в семье, диагностированные в возрасте до 65 лет) — начиная с 40 лет. Эта информация должна предоставляться либо непосредственно лечащим врачом, либо надежными источниками, в соответствии с национально-культурными особенностями личности пациента. Помощь в принятии решения должна подготовить пациента к этому шагу. За мужчин, которые не могут самостоятельно принять решение о том, проходить ли им скрининг, решение должен принять врач с учетом общего состояния здоровья пациента. Тем, у кого отсутствуют какие-либо симптомы, а ожидаемая продолжительность жизни (в силу возраста или состояния здоровья) составляет менее 10 лет, скрининг не рекомен-

дуется. Мужчинам, которые приняли решение о прохождении скрининга после получения соответствующей информации и обсуждения вопроса с лечащим врачом, рекомендуется: 1) скрининг с помощью ПСА-теста с ректальным пальцевым исследованием или без него (ректальное пальцевое исследование показано в случае гипогонадизма из-за низкой чувствительности ПСА-теста); 2) при уровнях ПСА <2,5 нг/мл скрининг может проводиться раз в 2 года, при уровнях ПСА >2,5 нг/мл скрининг должен проводиться ежегодно; 3) при уровнях ПСА >4,0 нг/мл традиционно рекомендуется направлять пациента на дальнейшие исследования или биопсию; это остается разумным подходом для мужчин со средним уровнем риска. При уровнях ПСА от 2,5 до 4,0 нг/мл врач должен оценивать уровень риска в каждом отдельном случае, с учетом других факторов риска РПЖ, особенно высокозлокачественного рака, прежде чем направить пациента на дальнейшие исследования.<sup>18</sup> Факторы, повышающие риск развития РПЖ, включают: афроамериканское происхождение, РПЖ в семейном анамнезе, пожилой возраст, аномальные результаты ректального пальцевого исследования и скорректированный по возрасту уровень ПСА. Отрицательные результаты предыдущей биопсии снижают риск. Существуют методы, позволяющие свести воедино все факторы, чтобы оценить общий риск развития РПЖ, и в частности — риск развития высокозлокачественной опухоли. Например, широко используемый «Калькулятор риска рака предстательной железы», созданный на основе данных Исследования профилактики рака предстательной железы (Prostate Cancer Prevention Trial — PCPT) и впервые появившийся в 2006 г.<sup>81</sup>, был обновлен в 2012 г.<sup>82,83</sup> с учетом возможности прогнозирования риска низкоккачественной опухоли (<7 баллов по шкале Глисона), по сравнению с высокозлокачественной опухолью, что может помочь принять решение относительно дальнейших медицинских вмешательств. Калькулятор разработан на основании данных почти 6 тыс. мужчин в группе плацебо, ежегодно проходивших анализ ПСА и ректальное пальцевое исследование, большинству из которых в конце исследования была выполнена биопсия, независимо от результатов предшествующих анализов. Калькулятор применим для мужчин в возрасте 55 лет и старше без ранее поставленного диагноза РПЖ, прошедших ПСА-тест и ректальное пальцевое исследование не ранее чем за год до этого. Альтернативный подход к стратификации риска с учетом возраста и факторов риска в рекомендациях по скринингу и направлению на биопсию был предложен исследователями из Мемориального онкологического центра имени Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center — MSKCC).<sup>84</sup>

MSKCC рекомендует начинать скрининг с 45 лет, с дальнейшими интервалами между процедурами в зависимости от первоначального и последующих уровней ПСА. А.Д. Vickers и соавт.<sup>84</sup> придерживаются мнения, что подход с учетом стратификации риска, который отличает рекомендации MSKCC от других клинических руководств, по-

зволяет идентифицировать мужчин с высоким риском летального РПЖ и уменьшает вероятность гипердиагностики и неоправданных вмешательств.

На рекомендации по скринингу РПЖ оказали влияние противоречивые результаты двух крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованные в 2009 г. Европейское рандомизированное исследование результатов скрининга рака предстательной железы (ERSPC) отметило статистически значимое снижение смертности от этого заболевания (21%), связанное с приглашением к участию в скрининге,<sup>85</sup> однако американское рандомизированное контролируемое Исследование скрининга рака простаты, легкого, кишечника и яичников (PLCO) подобную связь не подтвердило.<sup>86</sup> Попытки объяснить противоречивые результаты свелись к различиям в протоколах исследований и умозрительным рассуждениям, однако, в целом, люди, придерживающиеся разных мнений по поводу скрининга, склоняются в пользу результатов либо одного, либо другого исследования (т. е. скрининг либо связан, либо не связан со снижением смертности от РПЖ). Целевая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) пришла к выводу, что польза скрининга РПЖ незначительна, учитывая данные PLCO и принимая во внимание отмеченное в ERSPC снижение абсолютного числа умерших, а именно — вероятность того, что человек, прошедший ПСА-тест, избежит смерти от РПЖ, которое отличается от снижения относительных показателей смертности (20% по данным ERSPC), т. е. снижения риска смерти от РПЖ относительно тех смертей, которые произошли бы без программы скрининга.<sup>87</sup> Одно из различий, выделяющееся при сравнении этих двух исследований, — очень высокий показатель участия в скрининге (>80%) в контрольной группе исследования PLCO, по сравнению с исследованием ERSPC; по мнению одной группы исследователей, этот высокий показатель значительно ограничил возможности PLCO оценить разницу в смертности между группой пациентов, приглашенных на скрининг, и контрольной группой.<sup>89</sup>

А. Tsodikov и соавт.<sup>90</sup> попытались согласовать между собой различные данные по снижению смертности, полученные в этих двух исследованиях, с учетом того, как, где и с какой интенсивностью проводился скрининг. В работе принимали участие представители этих проектов и участники Рабочей группы по раку предстательной железы Сети моделирования вмешательств и наблюдений при онкологических заболеваниях (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network). Был выполнен традиционный статистический анализ, включавший комбинированный анализ обоих исследований, в котором учитывался общий эффект скрининга, показавший, что среди мужчин, которые были приглашены на скрининг, смертность от РПЖ статистически достоверно снизилась на 16%. Новым в методологии анализа было то, что он включал оценку интенсивности скрининга в каждом из исследований с помощью расчета «среднего времени опережения» (mean lead time) для каждой группы в обоих исследованиях. Среднее время опере-

жения — это промежуток времени между выявлением заболевания при скрининге (до появления симптомов) и постановкой диагноза на основании симптомов (без скрининга). Традиционный подход к анализу результатов рандомизированных контролируемых исследований состоит в сравнении исходов в опытной и контрольной группах, т. е. то, что авторы описывают как «все или ничего». Если несоблюдение рандомизации в исследовании является умеренным (некоторые пациенты, приглашенные на скрининг, не приходят на процедуру, а некоторые из тех, кого не приглашали, проходят тестирование вне рамок исследования), результаты оцениваются как *intention-to-treat analysis* (т. е. считается действующей исходная рандомизация). Однако очевидно, что, если рассматривать всех мужчин из контрольной группы исследования PLCO как не прошедших скрининг, это приведет к существенной ошибке в анализе исходов. Чтобы скорректировать эту ошибку, среднее время опережения рассматривалось как дополнительная переменная для определения уровня скрининга в обеих группах (опытной и контрольной) обоих исследований. В исследовании среднее время опережения в контрольной группе будет равно нулю, поскольку рак будет обнаружен только после появления симптомов (без времени опережения), в то время как при высоком уровне контаминации, т. е. прохождения ПСА-тестирования, среди участников контрольной группы среднее время опережения в контрольной группе может приближаться ко времени опережения в опытной группе, поскольку участники обеих групп участвуют в скрининге. После корректировки на среднее время опережения при моделировании риска смерти от РПЖ в каждой группе исследователи получили сходные результаты по снижению смертности на каждый год времени опережения. С учетом среднего времени опережения в группах, прошедших скрининг, в обоих исследованиях, снижение смертности от РПЖ составило от 25 до 31% в исследовании ERSPC и от 27 до 32% в исследовании PLCO. Используя данные этих исследований и новый подход к анализу, авторы пришли к выводу, что в обоих исследованиях результаты скрининга оказались сходными, и отметили его весьма значительный эффект на снижение смертности от РПЖ, однако предупреждают о необходимости тщательно взвешивать пользу и потенциальный вред, связанные со скринингом.<sup>90</sup> И хотя эти новые данные говорят в пользу скрининга, важность принятия информированного / совместного с врачом решения о прохождении этой процедуры отнюдь не умаляется.

### Скрининг рака эндометрия

По оценкам ACS, в 2018 г. будет поставлено 63 230 новых диагнозов рака эндометрия и 11 350 женщин умрут от этого заболевания.<sup>21</sup> Заболеваемость раком тела матки выросла с 2005 по 2014 г. на 1,2%; за этот период примерно на столько же увеличилась и смертность.<sup>20</sup> По мнению ACS, пока недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать скрининг рака эндометрия женщинам в группе среднего и повышенного риска (факторы риска включают

применение эстрогенов без прогестерона, терапию тамоксифеном, позднюю менопаузу, отсутствие родов, бесплодие или ановуляцию, ожирение, сахарный диабет и гипертензию).<sup>12</sup> ACS рекомендует информировать женщин, относящихся к этим группам риска, о симптомах эндометриального рака в начале менопаузы (в особенности о неожиданном кровотечении или кровянистых выделениях); при появлении подобных симптомов ACS рекомендует немедленно обратиться к врачу (см. табл. 2). Женщины, относящиеся к группе чрезвычайно высокого риска вследствие: 1) установленного статуса носителя генных мутаций, вызывающих синдром Линча; 2) высокой вероятности наличия таких мутаций (семейный анамнез); 3) принадлежности к семьям с подозрением на аутосомно-доминантную предрасположенность к раку толстой кишки при отсутствии результатов генетического тестирования, — должны рассмотреть возможность прохождения ежегодного скрининга на рак эндометрия начиная с 35-летнего возраста. Гистологическая оценка эндометрия с помощью биопсии по-прежнему является стандартом скрининга.<sup>91</sup> Женщины, находящиеся в группе высокого риска, должны понимать, что рекомендации по скринингу основаны на мнении экспертов; кроме того, они должны быть проинформированы о потенциальной пользе, возможном вреде и ограничениях, связанных с тестированием с целью раннего выявления рака эндометрия.

### Скрининг рака легкого

Рак легкого — наиболее распространенное злокачественное новообразование в мире, встречающееся как среди мужчин, так и у женщин; по оценкам, в 2018 г. будет диагностировано 234 030 новых случаев.<sup>21</sup> Рак легкого также является ведущей причиной онкологической смертности среди мужчин и женщин, и в 2018 г. число смертей составит 154 050, или 26% всех смертей от рака в США.<sup>21</sup> Тенденции заболеваемости и смертности от рака легкого варьируют в зависимости от пола. Заболеваемость среди мужчин снижается начиная с 80-х годов прошлого века, и с 2010 по 2014 г. средние показатели заболеваемости с поправкой на задержку поступления информации снижались на 2,9% в год.<sup>20,21</sup> Среди женщин заболеваемость снижается медленнее, чем среди мужчин. Снижение начало отмечаться только в середине 2000-х годов, что связано с исторически обусловленными различиями в моделях поведения курящих женщин и мужчин, однако с 2010 по 2014 г. средние показатели заболеваемости с поправкой на задержку поступления информации снижались на 1,4% ежегодно. Смертность среди мужчин уменьшилась на 43% с 1990 г., а среди женщин — на 17% с 2002 г.<sup>20,21</sup>

#### Разъяснение основных положений клинического руководства ACS по скринингу рака легкого

В 2013 г. в клиническом руководстве ACS давались следующие рекомендации: «Врачи должны иметь полную информацию о статусе курения своих пациентов в возраст-

те от 55 до 74 лет. Врачам, у которых есть возможность проведения высококачественного скрининга и лечения в хорошо оснащенных центрах, следует начать обсуждение участия в программе скрининга со своими пациентами в возрасте от 55 до 74 лет, выкуривающими не менее одной пачки сигарет в день на протяжении 30 лет (30 пачка/лет), продолжающими курить или отказавшимися от курения в предшествующие 15 лет и имеющими относительно хорошее состояние здоровья. Ключевыми элементами этого разговора должны стать потенциальная польза, неопределенность и возможный вред скрининга».<sup>19</sup>

Большинство организаций, рекомендующих скрининг рака легкого, делают это напрямую, подчеркивая или не подчеркивая важность принятия информированного или совместного с врачом решения.<sup>92-95</sup> Клиническое руководство ACS по скринингу рака легкого интерпретируется некоторыми скорее как рекомендация о принятии совместного решения пациента и врача о начале скрининга, нежели непосредственная рекомендация о проведении скрининга, сопровождающаяся предоставлением полной информации о его преимуществах, ограничениях и потенциальном вреде. Хотя в руководстве от 2013 г. говорится о том, что имеется достаточно данных, подтверждающих пользу скрининга, сама формулировка относительно «начала обсуждения» возможности скрининга заставляет предположить, что баланс между его пользой и вредом не является окончательным или, по крайней мере, в значительной степени определяется индивидуальными предпочтениями пациента. Обычно рекомендации о принятии совместного решения относятся к тем видам скрининговых тестов, при которых нет полной ясности относительно их преимуществ, или к тем случаям, когда пациенты по-разному оценивают возможный исход (как и в действующих рекомендациях ACS и большинства других организаций по скринингу РПЖ).

В 2017 г. Группа по разработке клинических руководств ACS приняла это разъяснение и пересмотрела формулировку рекомендаций по проведению скрининга рака легкого методом низкодозовой спиральной компьютерной томографии (НДКТ):

ACS рекомендует ежегодный скрининг рака легкого методом НДКТ лицам в возрасте от 55 до 74 лет с относительно хорошим состоянием здоровья, которые:

- курят или отказались от курения в предшествующие 15 лет;
- имеют индекс пачка/лет  $\geq 30$ ;
- курильщики получают консультации, основанные на убедительных данных, свидетельствующих о необходимости отказа от курения;
- приняли информированное / совместное с врачом решение, основанное на разъяснении потенциальной пользы, возможных ограничений и вреда скрининга методом НДКТ (табл. 4);
- имеют доступ к центрам, в которых проводятся полномасштабный высококачественный скрининг и лечение.

**Таблица 4. Ключевые моменты процесса принятия совместного с врачом решения о прохождении скрининга методом НДКТ с целью раннего выявления рака легкого**

- Польза: было показано, что скрининг с помощью НДКТ значительно снижает риск смерти от рака легкого.
- Ограничения: НДКТ не выявляет все виды рака легкого или все виды рака легкого на ранней стадии; не все пациенты, у которых на скрининге выявлен рак легкого, могут избежать смерти от этого заболевания.
- Вред: существует значительная вероятность ложноположительного результата, который потребует дополнительного периодического тестирования и, в некоторых случаях, инвазивных процедур с целью определения, является обнаруженная аномалия злокачественным новообразованием или случайной находкой, не связанной с легкими; менее чем у одного из 1000 пациентов с ложноположительным результатом наблюдаются серьезные осложнения, связанные с диагностическими процедурами; были отмечены случаи смерти в период до 60 дней после диагностической процедуры, однако они крайне редки и чаще всего отмечаются у пациентов со злокачественными опухолями легкого.
- Курильщикам следует информировать о постоянном риске развития рака легкого и направлять в программы для желающих бросить курить. Скрининг не должен рассматриваться как альтернатива отказу от курения.

Помощь в определении личных приоритетов может способствовать принятию более взвешенного решения:

- Люди, для которых важна возможность снизить риск смерти от рака легкого, которые готовы пойти на риск и издержки, связанные с прохождением скрининга методом НДКТ, и согласны на дополнительные диагностические процедуры, даже те, которые несут редкий, но реальный риск осложнений и смерти, могут выбрать ежегодный скрининг.
- Люди, предпочитающие избегать тестов с высокой вероятностью ложноположительных результатов и небольшим риском осложнений и понимающие, что их риск умереть от рака легкого значительно выше, чем от осложнений, связанных со скринингом, могут отказаться от скрининга с помощью НДКТ.

**Примечание.** НДКТ – низкодозовая спиральная компьютерная томография.

Формулировки клинического руководства 2013 г. подчеркивали приоритет консультаций по отказу от курения в тех случаях, когда пациенты рассматривали скрининг как ключевой момент дискуссии о риске рака легкого. Помощь в отказе от курения является приоритетным направлением в работе с пациентами, продолжающими курить. Их необходимо информировать о постоянно существующем риске развития рака легкого и направлять для участия в программы, помогающие отказаться от курения. Скрининг не должен рассматриваться как альтернатива отказу от курения. В новой редакции клинического руководства более четко обозначена роль консультаций по отказу от курения как важного элемента процесса идентификации лиц, находящихся в группе высокого риска, которым рекомендован скрининг.<sup>96-98</sup>

Это разъяснение должным образом расставляет акценты в рекомендациях по скринингу, основанных на данных рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность этой процедуры в снижении смертности от рака легкого, отмечая, что потенциальная польза скри-

нинга превосходит его негативный эффект. В документе также указывается на необходимость тщательного отбора лиц для прохождения скрининга и подчеркивается, что каждый пациент должен иметь доступ к информации, касающейся процедуры и результатов скрининга, а также доступ к высококачественному скринингу и последующему наблюдению (табл. 5).

В конце 2016 г. ACS учредило Национальный круглый стол по борьбе с раком легкого (National Lung Cancer Roundtable – NLCRT), общенациональное объединение общественных, частных, добровольческих организаций и отдельных лиц, целью которого является снижение заболеваемости раком легкого и смертности от него в США посредством скоординированных усилий, стратегического планирования и пропагандистской деятельности. NLCRT концентрирует свое внимание на повышении информированности общества о раке легкого, профилактике, ранней диагностике и обеспечении оптимальной терапии посредством образовательной деятельности, обучения медицинских работников, целенаправ-

**Таблица 5. Критерии включения в Национальное исследование скрининга рака легкого (National Lung Screening Trial)**

Возраст	55–74 года; отсутствие признаков и симптомов рака легкого
История курения	Активные или бывшие курильщики с индексом курильщика 30 пачка/лет (1 пачка/год эквивалентна 1 пачке сигарет в день за 1 год; 1 пачка в день в течение 30 лет или 2 пачки в день в течение 15 лет дают индекс = 30 пачка/лет)
Активные курильщики	Активных курильщиков следует настоятельно убеждать участвовать в программах по отказу от курения
Бывшие курильщики	Те, кто бросить курить в течение предшествующих 15 лет
Критерии исключения по состоянию здоровья	Металлические импланты в грудной клетке или спине Необходимость в кислородной поддержке в домашних условиях Ранее диагностированный рак легкого или симптомы рака легкого

ленных научных исследований и инициатив по охране здоровья населения. Этот круглый стол, так же как и другие круглые столы, поддерживаемые ACS (например, Национальный круглый стол по колоректальному раку), предназначен служить катализатором, стимулирующим совместные усилия входящих в него организаций по решению вопросов, касающихся рака легкого, в том числе вопросов, которые не могут быть решены на уровне какой-либо одной организации. Работа NLCRT строится в соответствии со стратегическим планом под руководством Организационного комитета. Благодаря усилиям рабочих групп NLCRT планирует реализовать инициативы по организации первичной помощи в борьбе с курением, принятию совместного с врачом решения о прохождении скрининга, осуществлению скрининговых программ с доступом к высококачественным скрининговым процедурам, обеспечению надлежащего порядка прохождения диагностики и лечения. Кроме того, NLCRT намеревается бороться с существующим в обществе нигилизмом и предрассудками, связанными с диагнозом «рак легкого». Первое ежегодное собрание NLCRT состоялось в декабре 2017 г.

### Тестирование с целью раннего выявления рака яичников

Несмотря на то что рак яичников встречается гораздо реже, чем РМЖ или предраковые изменения шейки матки, он является самым «летальным» из всех гинекологических раков.<sup>20</sup> В 2018 г. этот диагноз услышат примерно 22 240 женщин и 14 070 умрут от этого заболевания.<sup>21</sup> Менее половины женщин с таким диагнозом живут свыше 5 лет, и хотя 5-летняя выживаемость при локализованной опухоли составляет >90%, только 15% пациенток имеют локализованный процесс.<sup>20</sup>

На сегодняшний день ни одна организация не рекомендует скрининг женщинам с умеренным риском овариального рака. Скрининг и диагностические методы выявления рака яичников включают осмотр органов малого таза, тест на опухолевый антиген 125 (СА 125), трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и, в перспективе, тестирование с помощью мультитигенных панелей и протеомный анализ. В 2011 г. отчет исследования PLCO заключил, что скрининг с одновременным проведением анализа на СА 125 и трансвагинального УЗИ не имеет преимуществ в отношении снижения смертности от овариального рака, по сравнению с обычными осмотрами.<sup>99</sup> Основываясь, главным образом, на результатах PLCO, Целевая группа по профилактическим услугам США (USPSTF) не рекомендует проведение скрининга овариального рака (уровень рекомендации D), делая вывод о том, что имеющиеся данные подтверждают отсутствие снижения смертности при проведении скрининга с использованием анализа на СА 125 и трансвагинального УЗИ, одновременно отмечая потенциальный вред, который может нанести скрининг, приводя к необоснованным хирургическим вмешательствам.<sup>100</sup>

Многообещающий подход к скринингу рака яичников был продемонстрирован британским Объединенным исследованием скрининга овариального рака, в котором оценивается эффективность мультимодальной скрининговой стратегии (ММС). Эта стратегия, включающая ежегодные тесты на СА 125 с использованием алгоритма риска овариального рака и трансвагинальное УЗИ в качестве теста второй линии, отдельные УЗИ и обычные осмотры, оценивается в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 202 638 бессимптомных женщин в возрасте 50–74 лет, набранных в 13 медицинских центрах Великобритании.<sup>101, 102</sup> Алгоритм риска овариального рака оценивает изменения уровня СА 125 с течением времени по сравнению с исходным значением, оказавшись более чувствительным в отношении небольших опухолей без существенного увеличения числа ложноположительных результатов.<sup>103</sup> Такой подход отличается от традиционно принятого, опиравшегося на некий определенный пороговый уровень СА 125, как это и было сделано в исследовании PLCO.<sup>99</sup> Первичный анализ результатов этого исследования, опубликованный в 2016 г. в *Lancet*, показал незначительное снижение смертности за 0–14 лет с начала прослеживания на 15% (95% ДИ 3,0–30,0;  $p=0,10$ ) для ММС и 11% (95% ДИ 7,0–27,0;  $p=0,21$ ) для трансвагинального УЗИ. Однако последующий анализ показал, что ММС ассоциировалась со статистически значимым снижением смертности на 20% ( $p=0,021$ ) и снижением смертности на 28% для случаев, диагностированных за 7–14 лет. Авторы называют эти результаты обнадеживающими, однако предупреждают, что для принятия каких-либо рекомендаций в отношении ММС необходимо дальнейшее наблюдение.<sup>104</sup>

### Обсуждение

Последние данные, касающиеся скрининга рака, вызывают беспокойство. Как уже отмечалось, несмотря на улучшившиеся результаты скрининга КРР, показатели скрининга РШМ снизились по сравнению с 2005 г.; скрининг РМЖ стабильно остается на неприемлемо низком уровне; а показатели скрининга рака легкого не увеличились даже спустя 5 лет после публикации результатов Национального исследования, свидетельствующих о пользе этой процедуры. Ряды лиц, имеющих доступ к профилактической помощи, значительно пополнились благодаря росту числа застрахованных американцев после вступления в силу Закона о защите пациентов и доступном здравоохранении (Affordable Care Act — ACA). Однако в 2012 г. из-за решения Верховного суда о том, что Федеральное правительство не может обязать штаты расширить их программу Medicaid, исполнение этого закона стало притормаживаться. В современной политической ситуации условия для расширения доступа населения к медицинской помощи отсутствуют; кроме того, попытки добиться отмены или ограничения этого закона продолжают. Таким образом, улучшение показателей скрининга среди пациентов, получивших доступ к медицинскому страхованию

согласно новому закону, является неотложной задачей. Некоторая положительная динамика, наметившаяся в скрининге колоректального рака, отражает, по крайней мере частично, результаты хорошо организованной кампании «80% скрининг к 2018 г.», предпринятой ACS, Центрами по контролю заболеваний и Национальным круглым столом по колоректальному раку. Однако в целом уровень скрининга онкологических заболеваний остается неприемлемо низким, и, большей частью, без изменений.

Чем объяснить стагнацию в этой области? Одним из постоянных препятствий для широкого применения скрининга онкологических заболеваний является отсутствие единого мнения по поводу его важности. А ведь на самом деле лишь немногие профилактические мероприятия являются такими же надежными и экономически эффективными в снижении смертности, как скрининг с доказанной пользой. Другие барьеры известны уже давно. В то время как социальные детерминанты здоровья, такие как уровень дохода, наличие страховки и образование, играют огромную роль, многие из потенциальных участников программ скрининга просто не информированы о своих возможностях. Требование внесения каких-либо собственных средств для участия в скрининге в виде доплат к страховке или вычетов также является препятствием. Без единой общенациональной программы скрининг полностью зависит от существенно различающихся между собой моделей предоставления профилактической помощи: от хорошо организованного подхода в некоторых структурах здравоохранения до полностью бессистемных и оппортунистических моделей. Взрослым американцам, сообщаящим о своем недавнем участии в программе скрининга онкологических заболеваний, обычно доступна постоянная медицинская помощь и возможность получать рекомендации по скринингу от своего

врача, и, скорее всего, это происходит во время их визитов в медицинские учреждения с целью профилактических осмотров. Учитывая ограниченное время, отведенное на общение врача с пациентом во время визита по причине острого или хронического заболевания, неудивительно, что направления на онкологический скрининг или другие профилактические мероприятия выдаются нерегулярно. Кроме того, в то время как многие пациенты, которым скрининг мог бы принести пользу, просто не информированы о нем, скрининг часто рекомендуют тем, для кого он по ряду причин не актуален. Так, например, препятствием для участия в скрининге является ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет вследствие преклонного возраста или наличия тяжелых заболеваний, таких как поздние стадии рака, застойная сердечная недостаточность или деменция.

У нас есть безусловная возможность снизить смертность от рака, увеличив охват скринингом целевых групп населения, которым он действительно может принести пользу. Хотя такие кампании, как «Неделя онкологического скрининга», которая спонсировалась совместно компанией Genentech, ACS, программой Stand Up to Cancer и компанией Rally Health, помогают информировать население о важности скрининга, необходима система, которая обеспечивала бы к нему доступ, напоминала пациентам о своевременном прохождении процедуры, отслеживала бы результаты и отмечала необходимость дополнительных обследований, снизив тем самым нагрузку на первичное звено здравоохранения. Она также обеспечила бы более надежную базу для профилактических вмешательств, в том числе регулярного скрининга. При увеличении охвата населения регулярным скринингом можно добиться существенного снижения числа предотвратимых смертей от онкологических заболеваний в Соединенных Штатах.

## Литература

1. Brawley O, Byers T, Chen A, et al. New American Cancer Society process for creating trustworthy cancer screening guidelines. *JAMA*. 2011;306:2495-2499.
2. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:129-142.
3. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003;53:141-169.
4. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89.
5. 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.
6. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:342-362.
7. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:7-28.
8. 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.
9. 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.
10. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:375-385.
11. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:100-121.
12. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001 — testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:38-75; quiz 77-80.
13. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular

- markers. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:44-55.
14. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:160-167; quiz 185-166.
  15. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:143-159; quiz 184-145.
  16. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58:130-160.
  17. Wolf AM, Fontham ET, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* In press.
  18. 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.
  19. Wender R, Fontham ETH, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63:106-117.
  20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
  21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7- 30.
  22. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:439-448.
  23. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726-735.
  24. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, et al. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol.* 2015;1:1069-1077.
  25. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA.* 2012;307:182-192.
  26. Lee SJ, Smith A, Widera E, Yourman L, Schonberg M, Ahalt C. ePrognosis: estimating prognosis for elders. POGOe – Portal of Geriatrics Online Education; 2012. pogoe.org/productid/21148. Accessed September 29, 2015.
  27. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA.* 2014;311:1336-1347.
  28. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA.* 2015;314: 1615-1634.
  29. US National Library of Medicine. Digital Tomosynthesis Mammography and Digital Mammography in Screening Patients for Breast Cancer. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-ACRIN Cancer Research Group). ecog-acrin.org/clinical-trials/ea1141-educational-materials. Accessed December 18, 2017.
  30. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology.* 2015;277:663-684.
  31. US National Library of Medicine. Abbreviated Breast MRI and Digital Tomosynthesis Mammography in Screening Women With Dense Breasts. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-ACRIN Cancer Research Group). ecog-acrin.org/clinical-trials/ea1141-educational-materials. Accessed December 18, 2017.
  32. Kuhl CK, Schrading 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet.* 2014;383: 524-532.
  37. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, et al. Reassurance against future risk of pre-cancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:dju153.
  38. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv086.
  39. Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus (HPV) and Cancer. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2017. cdc.gov/cancer/hpv/index.htm Accessed December 5, 2017.
  40. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:661-666.
  41. Kim J, Bell C, Sun M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *Can Med Assoc J.* 2016;188:E281-E288.
  42. Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study [serial online]. *BMC Med.* 2013;11:227.
  43. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia [serial online]. *BMJ.* 2014;348:g1458.
  44. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination – updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2016;6:1405-1408.
  45. National HPV Vaccination Roundtable. National HPV Vaccination Roundtable web site. hpvroundtable.org/. Accessed December 19, 2017.
  46. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:104-117.
  47. 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. pii: 3053481.
  48. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:177-193.
  49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal cancer mortality rates in adults aged 20 to 54 years in the United States, 1970-0000. *JAMA.* 2017;318:572-574.
  50. Meester RG, Peterse EFP, Knudsen AB, et al. Optimizing Colorectal Cancer Screening by Race and Sex: Microsimulation Analysis II to Inform the American Cancer Society Screening Guideline. *Cancer.* In press.
  51. Peterse EFP, Meester RG, Siegel RL, et al. The impact of the ris-

- ing 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*. In press.
52. Volk RJ, Leal VB, Epstein L, et al. From guideline to practice: the ACS's shared decision making tools for colorectal cancer screening. *CA Cancer J Clin*. In press.
  53. Zauber AG, Lansdorf-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:659-669.
  54. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106-1114.
  55. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med*. 2005;142:81-85.
  56. van Hees F, Habbema JD, Meester RG, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG. Should colorectal cancer screening be considered in elderly persons without previous screening? A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:750-759.
  57. 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.
  58. Murphy CC, Sandler RS, Sanoff HK, Yang YC, Lund JL, Baron JA. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:903-909, e906.
  59. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:728-737, e723.
  60. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg*. 2016;211:1014-1018.
  61. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7-30.
  62. Murphy CC, Sanoff HK, Stitzenberg KB, Baron JA, Lund JL, Sandler RS. Patterns of sociodemographic and clinicopathologic characteristics of stages II and III colorectal cancer patients by age: examining potential mechanisms of young-onset disease [serial online]. *J Cancer Epidemiol*. 2017;2017:4024580.
  63. Rahman R, Schmaltz C, Jackson CS, Simoes EJ, Jackson-Thompson J, Ibdah JA. Increased risk for colorectal cancer under age 50 in racial and ethnic minorities living in the United States. *Cancer Med*. 2015;4:1863-1870.
  64. Holowatyj AN, Ruterbusch JJ, Rozek LS, Cote ML, Stoffel EM. Racial/ethnic disparities in survival among patients with young-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2148-2156.
  65. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3:464-471.
  66. Yeo H, Betel D, Abelson JS, Zheng XE, Yantiss R, Shah MA. Early-onset colorectal cancer is distinct from traditional colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16:293-299, e6.
  67. Kirzin S, Marisa L, Guimbaud R, et al. Sporadic early-onset colorectal cancer is a specific sub-type of cancer: a morphological, molecular and genetics study [serial online]. *PLoS One*. 2014;9:e103159.
  68. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143:844-857.
  69. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150:758-768, e711.
  70. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1159-1179.
  71. White PM, Sahu M, Poles MA, Francois F. Colorectal cancer screening of high-risk populations: a national survey of physicians [serial online]. *BMC Res Notes*. 2012;5:64.
  72. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:216-224.
  73. Skinner CS, Ahn C, Halm EA, et al. Recommendation of colorectal cancer testing among primary care patients younger than 50 with elevated risk. *Prev Med*. 2017;102:20-23.
  74. Wood ME, Kadlubek P, Pham TH, et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol*. 2014;32:824-829.
  75. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: a state-of-the-science review. *Cancer*. 2016;122:2633-2645.
  76. Smith RA, Andrews K, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2016: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:96-114.
  77. Chubak J, Garcia MP, Burnett-Hartman AN, et al. Time to colonoscopy after positive fecal blood test in four US health care systems. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:344-350.
  78. Lee YC, Li-Sheng Chen S, Ming-Fang Yen A, et al. Association between colorectal cancer mortality and gradient fecal hemoglobin concentration in colonoscopy non-compliers [serial online]. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109. pii: 2740720.
  79. Corley DA, Jensen CD, Quinn VP, et al. Association between time to colonoscopy after a positive fecal test result and risk of colorectal cancer and cancer stage at diagnosis. *JAMA*. 2017;317:1631-1641.
  80. 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.
  81. 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.
  82. 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.
  83. 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.
  84. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center recommendations for prostate cancer screening. *Urology*. 2016;91:12-18.
  85. 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.
  86. 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.
  87. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:120-134.
  88. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med*. 2016;374: 1795-1796.



89. 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.
90. 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.
91. Walker JL, Nunez ER. Endometrial cancer. In: Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC, eds. *Cancer Screening: Theory and Practice*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999:531-566.
92. Wood DE, Kazerooni E, Baum SL, et al. Lung cancer screening, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:23-34;quiz 34.
93. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:33-38.
94. 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.
95. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 suppl):e78S-e92S.
96. 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.
97. Maciosek MV, LaFrance AB, Dehmer SP, et al. Health benefits and cost-effectiveness of brief clinician tobacco counseling for youth and adults. *Ann Fam Med*. 2017;15:37-47.
98. Kathuria H, Detterbeck FC, Fathi JT, et al. Stakeholder Research Priorities for Smoking Cessation Interventions within Lung Cancer Screening Programs. An Official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1202-1212.
99. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:2295-2303.
100. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157:900-904.
101. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009;10:327-340.
102. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:945-956.
103. Menon U, Ryan A, Kalsi J, et al. Risk algorithm using serial biomarker measurements doubles the number of screen-detected cancers compared with a single-threshold rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*. 2015;33:2062-2071.
104. Jacobs IJ, Parmar M, Skates SJ, Menon U. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial – authors' reply [letter]. *Lancet*. 2016;387:2603-2604.

# Заявление Американского противоракового общества о борьбе в США с потреблением курительных табачных продуктов, основанных на горении табака

Клиффорд Э. Дуглас, JD<sup>1</sup>; Роузи Хенсон, MSSW, MPH<sup>2</sup>; Джеффри Дроуп, PhD<sup>3</sup>; Ричард К. Вендер, MD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Вице-президент по контролю табачных продуктов; директор Центра по контролю табачных продуктов, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;  
<sup>2</sup>старший вице-президент по профилактике и раннему выявлению рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;  
<sup>3</sup>вице-президент по исследованиям в области экономики и политики здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;  
<sup>4</sup>руководитель отдела по контролю онкологических заболеваний, Американское противораковое общество; профессор отделения семейной медицины, Университет им. Томаса Джефферсона, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin*; 2018;68:116-132 © 2017 American Cancer Society

## Введение

Борьба с онкологическими заболеваниями, вызванными потреблением табака, относится к числу приоритетных направлений деятельности Американского противоракового общества (American Cancer Society – ACS). Курение сигарет является ведущей причиной смертности от рака в США<sup>1</sup>: 98% всех смертей, связанных с табаком, вызваны этим фактором.<sup>2</sup> В докладе главного санитарного врача США (Surgeon General' Report), посвященном 50-летию начала кампании по борьбе с курением, содержится призыв к скорейшему прекращению потребления курительных продуктов, основанных на горении табака. В докладе говорится: «Заболеваемость и смертность, связанные с использованием табака, в первую очередь, обусловлены курением; искоренение этой привычки позволит кардинально снизить остроту проблемы».<sup>3</sup> (Курительные продукты, помимо сигарет, включают самокрутки, сигары, трубочный табак, биди, кретек, кальяны и любые другие продукты, в которых используется горение табака для потребления человеком.)

В 2016 г. в США насчитывалось 37,8 млн курильщиков, что составляет 15,5% от числа всех взрослых американцев. Значительно выше доля курильщиков среди людей, живущих за чертой бедности; американских индейцев и коренных жителей Аляски; лиц с низким уровнем образования; представителей сексуальных меньшинств; пользователей программы Medicaid (программа медицинской помощи малоимущим) и взрослых американцев, страдающих от серьезных психологических расстройств.<sup>4</sup> Эти данные говорят о необходимости поиска более эффективных подходов к решению проблемы, в первую очередь, как отмечается в докладе главного санитарного врача, к серьезному сокращению и, в конечном счете, прекращению использования табачных изделий, основанных на горении табака.

Признавая непропорционально большой вклад курения в заболеваемость и смертность, ACS намерено расширить свою деятельность, направленную на борьбу с этим явлением, и применить новые стратегии для прекращения употребления *любых изделий, основанных на горении табака*, с целью значительного сокращения онкологической заболеваемости и смертности, а также других неблагоприятных воздействий табачных продуктов на здоровье.

Быстро меняющийся ассортимент табачных изделий диктует необходимость своевременного предоставления потребителю точной информации об этих продуктах и о роли никотина в развитии заболеваний, этиологически связанных с использованием табака. Потребители часто имеют неправильные представления о вреде электронных систем доставки никотина (ЭСДН). (В этом документе термин «ЭСДН» употребляется в отношении разнообразных продуктов, которые нагревают, но не поджигают жидкости, содержащие никотин, воду и другие ингредиенты, такие как пропиленгликоль и ароматизаторы.) Многие ошибочно полагают, что ЭСДН так же вредны, как и продукты, в которых используется горение табака, и уровень информированности общества со временем снижается. В 2012 г. этой точки зрения придерживались всего 11,5% респондентов, ответивших на вопросы национального опроса. К 2015 г. уже 35,7% респондентов ошибочно считали, что электронные сигареты наносят «примерно такой же вред», что и традиционные.<sup>5</sup> Между тем в ис-

следовании «Мониторинг будущего» (Monitoring the Future) за 2017 г. было отмечено, что «среди всех регулярно используемых молодыми людьми сильнодействующих веществ, включая алкоголь, электронные сигареты имеют один из самых низких уровней риска для здоровья».<sup>6</sup>

Хотя многие ЭСДН содержат никотин, ароматизаторы и другие химические вещества, в них не происходит горение табака — процесс, при котором образуется около 7 тыс. соединений, в том числе по меньшей мере 70 канцерогенов.<sup>3</sup> Таким образом, бытующие в обществе ошибочные представления подчеркивают необходимость предоставления потребителям достоверной информации об абсолютных и относительных рисках различных табачных продуктов, чтобы убедить курильщиков отказаться от использования традиционных сигарет. Пока мы не располагаем полной информацией о потенциальных рисках и преимуществах ЭСДН, но у нас достаточно данных, чтобы позволить ACS сделать основной акцент на борьбе с использованием продуктов, основанных на горении табака, которые ежегодно приводят к почти полумиллиону смертей и ответственны за 30% смертей от рака в США.

Принимая во внимание эти факты, ACS будет предоставлять курильщикам и всему обществу точную и достоверную информацию об абсолютных и относительных уровнях воздействия на здоровье курительных табачных продуктов, никотиносодержащих лекарственных препаратов, ЭСДН и иных инновационных табачных продуктов.<sup>7,8</sup> В партнерстве с другими организациями, ACS приложит все усилия для того, чтобы информировать курильщиков обо всех средствах с доказанной эффективностью, помогающих бросить курить, и устранить их экспозицию к табачному дыму. Лозунг ACS таков: «Все курильщики должны как можно скорее отказаться от курения табака, и ACS поможет им в достижении этой цели».

### Ключевые стратегии и действия, направленные на борьбу с курительными изделиями, в которых используется горение табака

ACS намерено применить комплексный подход к профилактике и контролю табакокурения, основанный на последних достижениях науки, для того чтобы предотвратить использование любых табачных и никотиносодержащих продуктов будущими поколениями и разъяснить курильщикам, каким образом потенциально менее вредные табачные продукты могут помочь им отказаться от традиционных сигарет.<sup>7,9</sup> Представленные здесь стратегии будут постоянно обновляться по мере появления новых научных данных.

#### Стратегия 1. Увеличение доступа к имеющимся средствам, способствующим отказу от курения, и профилактика «двойного потребления»

Ежегодно около 20 млн американцев предпринимают попытку бросить курить; это примерно 55% из 36 млн ку-

рильщиков в США.<sup>10</sup> Однако только 1,4 млн (7%) достигают цели. Еще большее число курильщиков (68%) сообщают о том, что хотели бы отказаться от этой привычки. Таким образом, многие могли бы успешно бросить курить при условии, что им будут предоставлены для этого возможности и помощь, как медицинская, так и общественная. Успех в борьбе с курением в значительной степени зависит от государственной политики и отношения к этому явлению в обществе, а также от индивидуальных усилий каждого.<sup>11</sup>

Помощь желающим бросить курить — это задача всей системы общественного здравоохранения. Более 70% курящих американцев (около 25 млн человек) посещают медицинские учреждения, которые могут обеспечить им современное эффективное лечение.<sup>10, 12, 13</sup> Так же как при диабете или гипертензии, лечебные учреждения учитывают возможность неоднократных вмешательств, включая психологические консультации и назначение лекарственных препаратов, для достижения длительного эффекта.

Сейчас система здравоохранения явно не использует максимум своих возможностей для того, чтобы помочь всем желающим отказаться от курения. Только 57% курильщиков, посетивших в 2015 г. медицинские учреждения, получили в предшествующем году рекомендации по отказу от курения. Меньше чем для трети из них визит закончился назначением одного или более средств с доказанным лечебным эффектом. Менее 5% сообщили, что воспользовались как психологическими консультациями, так и медикаментозными средствами (сочетание, которое считается наиболее эффективным) во время их последней попытки бросить курить.<sup>10, 14</sup>

Поощрение отказа от курения — это один из наиболее действенных инструментов, которые врач может использовать для улучшения состояния здоровья курящих пациентов, многим из которых требуется не одна попытка, чтобы отказаться от этой привычки на длительный срок, учитывая хронический характер табачной зависимости. Признание табачной зависимости хроническим заболеванием требует от государства и системы здравоохранения специальных стратегий, которые способствовали бы увеличению спроса на современные эффективные средства борьбы с курением, включая психологическую помощь и назначение лекарственных препаратов.

Медицинские учреждения имеют возможность значительно увеличить доступ к средствам лечения табачной зависимости с доказанной эффективностью. Даже те средства, которые дают скромный результат, при повсеместном применении могут существенно снизить потребление курительных изделий, в которых используется горение табака, и тем самым снизить смертность. Популяционный эффект отказа от курения будет очевиден только тогда, когда лечение табачной зависимости станет неотъемлемой частью работы системы здравоохранения.

В качестве первоочередной задачи ACS рассматривает активное поощрение любых попыток бросить курить, признавая, что курильщики могут использовать множество способов, включая отказ от курения без посторонней помощи. Однако ACS будет продолжать убеждать самих курильщиков, врачей и работников здравоохранения, что использование лечебных средств с доказанной эффективностью может значительно увеличить число успешных попыток.

ACS намерено усилить свою образовательную деятельность, чтобы своевременно информировать работников здравоохранения, сторонников здорового образа жизни, средства массовой информации и потребителей об изменениях на рынке табачных изделий и о важности отказа от традиционных сигарет. Через собственные образовательные программы, специальные службы и сотрудничество с организациями здравоохранения ACS будет продвигать свои стратегии и разрабатывать как для врачей, так и для потребителей материалы, отражающие основные направления работы:

- предоставлять курильщикам самую современную и достоверную информацию о продуктах, в которых используется горение табака, ЭСДН и других новых табачных изделиях, разъясняя, что потребление любых табачных продуктов может нанести вред здоровью, но курение традиционных сигарет несет в себе наибольшую опасность и отказ от них является основной целью;
- поощрять попытки отказа от курения и избегать рецидивов, рекомендуя современные возможности, в том числе врачебные консультации, горячие линии, консультации через интернет, а также лекарственные препараты, одобренные FDA (Управлением по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств США);
- поощрять попытки тех, кто не готов полностью отказаться от курения, уменьшить количество выкуриваемых сигарет и максимально полно информировать их об одобренных FDA средствах, которые могут помочь сократить и, в конечном итоге, прекратить использование традиционных сигарет;
- информировать пользователей о том, что, хотя долгосрочные последствия использования ЭСДН пока неизвестны, современное поколение этих изделий наносит здоровью гораздо меньший вред, чем продукты, основанные на горении табака;
- убеждать отказаться от «двойного потребления» (одновременного курения традиционных сигарет и использования ЭСДН) из-за риска того, что длительное «двойное потребление» может помешать полному отказу от этой привычки, разъясняя, что длительность курения влияет на риск развития заболеваний, в том числе рака легкого, а частичная замена обычных сигарет электронными не имеет тех преимуществ, которые несет полный отказ от курения;<sup>2</sup>

- способствовать проведению исследований, которые позволят определить, могут ли ЭСДН быть включены в список эффективных средств борьбы с курением, и если да, то какова их роль в этом процессе.

Поощряя любые усилия системы здравоохранения по борьбе с курением, ACS намерено:

- содействовать распространению на всю систему здравоохранения подхода, интегрирующего использование средств отказа от курения с доказанной эффективностью в работу организаций — партнеров ACS (сертифицированных федеральных медицинских центров, сетей первичной помощи, клиник и программ здравоохранения), с целью более широкого охвата ими курильщиков, регулярно посещающих медицинские учреждения;
- способствовать внедрению на уровне всей системы здравоохранения расширенного доступа к средствам отказа от курения, выступая за включение статуса курения в перечень жизненно важных показателей, а также обеспечивать подготовку работников здравоохранения в области новейших достижений в борьбе с курением;
- отстаивать разработку и включение в модели оплаты важнейших мероприятий, связанных с определением статуса курения, а также консультирования по поводу эффективных способов отказа от курения;
- расширять технологические возможности доступа к средствам борьбы с курением, включая горячие линии и интернет-ресурсы;
- содействовать повсеместному внедрению электронных историй болезни — сейчас они используются более чем в 90% лечебных учреждений<sup>15</sup> — с целью систематического выявления курильщиков и предоставления им эффективного лечения;
- поддерживать широкомасштабную интеграцию методов лечения табачной зависимости с доказанной эффективностью в практику онкологической помощи для более широкого охвата пациентов как с вновь диагностированными, так и с перенесенными онкологическими заболеваниями, поскольку в лечебных учреждениях онкологического профиля это практикуется редко;
- поддерживать общие усилия по использованию эффективных методов борьбы с курением среди людей с психическими заболеваниями и наркотической зависимостью.

Движение против рака (Cancer Action Network — CAN), некоммерческая независимая организация — партнер ACS, будет продолжать выступать за то, чтобы:

- все организации государственного и частного медицинского страхования включали в страховое покрытие всестороннюю пожизненную помощь желающим бросить курить, в том числе психологические консультации с доказанной эффективностью и все одобренные FDA препараты, без частичного по-

крытия расходов за счет пациента и других финансовых барьеров.

**Стратегия 2. Предотвращение начала использования ЭСДН молодежью и другими демографическими группами высокого риска (например, бывшими курильщиками, нерегулярными курильщиками или теми, кто никогда не курил)**

Растущую озабоченность медицинского сообщества вызывает тот факт, что ЭСДН могут способствовать формированию первичной никотиновой зависимости и служить «шлюзом» для дальнейшего потребления других табачных продуктов, особенно среди молодежи. Врачи также обеспокоены добавлением в ЭСДН различных ароматизаторов, которые являются одним из факторов, привлекающих молодежь, склонную экспериментировать с этими продуктами.

Защита молодежи от курения и использования новых табачных продуктов остается для ACS одним из главных приоритетов. Обнадешивает тот факт, что, согласно последним данным, распространенность курения среди старших школьников снизилась до 8% (новый минимальный уровень); а использование молодыми людьми ЭСДН снизилось до 11,3% в 2016 г., после быстрого подъема с 2,8% в 2012 г. до 16% в 2015 г. (результаты опроса более 80 тыс. человек с 2012 по 2015 г.).<sup>16</sup>

В целом же в течение последнего десятилетия был отмечен рост регулярного и эпизодического использования ЭСДН среди отдельных групп взрослого населения, хотя пик этого роста уже пройден и за предшествующий опросу год наметился спад. В 2015 г. 29,8% опрошенных, куривших регулярно или время от времени, сообщили, что они постоянно используют электронные сигареты, по сравнению с 5,3% бывших курильщиков и 3,0% никогда не куривших людей. Среди всех пользователей ЭСДН 22,8% сообщили, что они никогда ранее не курили.<sup>17</sup>

Роль, которую могут сыграть акцизные сборы в профилактике молодежного курения и отказе от курения, является областью научного изучения и практической борьбы с табаком.<sup>18</sup> F.J. Chaloupka и соавт.<sup>19</sup> считают, что на фоне быстро меняющегося рынка табачной продукции дифференцированное налогообложение может послужить стимулом для курильщиков переключиться с наиболее вредных на наименее вредные табачные продукты (например, ЭСДН).

ACS CAN продолжает выступать за:

- повсеместный запрет на использование табачных изделий, включая ЭСДН, на рабочих местах, в общественных местах, на общественном транспорте, как в помещениях, так и вне их;
- торговую политику, включающую повышение до 21 года минимального возраста, с которого разрешена продажа табачных изделий, в том числе ЭСДН; строгий контроль за соблюдением правил рознич-

ной торговли; запрет на распространение купонов и других форм скидок на табачную продукцию; ограничение на продажу ароматизированных табачных изделий;

- регулярное повышение на федеральном и местном уровне акцизов, что приведет к повышению цен на табачную продукцию, особенно на сигареты и другие изделия, в которых используется горящий табак;
- полное и постоянное финансирование антитабачных программ с доказанной эффективностью на федеральном и местном уровне, в том числе финансирование образовательных кампаний в средствах массовой информации.

ACS и ACS CAN будут продолжать бороться с попытками табачной индустрии помешать принятию эффективных законов по борьбе с курением. Особое беспокойство вызывают бурный рост рынка ЭСДН и бесконтрольная реклама электронных сигарет, способствующая росту популярности электронного курения среди молодежи.<sup>20</sup> ЭСДН являются самыми широко рекламируемыми продуктами, в которых не используется горение табака, и иногда продаются в качестве безопасной альтернативы традиционным сигаретам. Случается, что реклама ЭСДН пропагандирует эти продукты как возможность обойти антитабачное законодательство и/или как способ отказаться от курения. Согласно отчету некоммерческой организации Truth Initiative, затраты на рекламу электронных сигарет колоссально возросли: с 5,6 млн долларов в 2010 г. до 115,3 млн долларов в 2014 г.<sup>21, 22</sup> Другие исследования также сообщают о значительном увеличении расходов на рекламу.<sup>23</sup> Охват подростков рекламой электронных сигарет вырос с 2011 по 2013 г. на 256%, более взрослого контингента — на 321%.<sup>24</sup>

**Стратегия 3. Поддержка законодательного регулирования оборота табачной и никотиносодержащей продукции**

Широкое разнообразие табачной продукции и никотиносодержащих препаратов, предназначенных для борьбы с курением, создают некий «континуум риска». Никотин вызывает зависимость и подталкивает эпидемию курения, однако именно табачный дым — а не сам никотин — наносит вред здоровью и уносит жизни миллионов курящих.<sup>25</sup> Табачные продукты предназначены для доставки никотина в организм потребителей, но их токсичность существенно различается. С одной стороны, это традиционные сигареты, при использовании которых в организм курящего попадает более 7 тыс. различных веществ, около 70 из которых являются канцерогенами; они вызывают и поддерживают зависимость от никотина, убивая при этом около половины заядлых курильщиков. С другой стороны, это лекарственные препараты, содержащие никотин, которые несут минимальный риск и были одобрены FDA как безопасные и эффективные средства, способствующие отказу от курения.<sup>26</sup> В середине этого спектра (одна-

ко ближе к средствам никотинозаместительной терапии, чем к традиционным табачным изделиям) находятся ЭСДН, которые, по всей вероятности, характеризуются гораздо меньшим риском для здоровья, чем продукты, основанные на сжигании табака.<sup>3, 8, 27-31</sup>

Свыше 47% курильщиков когда-либо пробовали использовать электронные сигареты.<sup>32</sup> Некоторые ранние данные свидетельствуют о том, что использование электронных сигарет может помочь сократить традиционное курение или даже отказаться от него.<sup>2, 9</sup> Другие данные говорят об обратном: электронные сигареты бесполезны и могут помешать окончательно бросить курить.<sup>33-35</sup> Научные данные, касающиеся этой проблемы, противоречивы.<sup>36</sup> Ассортимент никотиносодержащих продуктов, от традиционных сигарет и бездымного табака до новейших брендов и средств никотинозаместительной терапии, продолжает увеличиваться. Одна из последних разработок — система нагревания табака IQOS, производимая компанией Philip Morris International, в которой табак нагревается до определенной температуры, но не горит, — сейчас активно пропагандируется в Европе и Азии. В рекламных материалах производитель утверждает, что при использовании IQOS выделяется гораздо меньше вредных веществ, чем при использовании горящего табака. Однако пока у нас недостаточно данных о том, какие именно вещества выделяются при нагревании табакосодержащей пасты, и о том, какой эффект они оказывают на здоровье.<sup>37</sup> Быстро меняющийся ассортимент табачной и никотиносодержащей продукции диктует необходимость подуманной стратегии регулирования этого рынка.

В июле 2017 г. было объявлено о намерении FDA реализовать новый комплексный план по регулированию оборота табака и никотина, который должен послужить многолетней «дорожной картой» для защиты молодежи и существенного снижения заболеваемости и смертности, связанной с употреблением табака. Новый подход ставит никотин и проблему никотиновой зависимости в центр научного и законодательного обоснования деятельности FDA по эффективной реализации Акта о профилактике курения в семье (Family Smoking Prevention and Tobacco Act); в частности, FDA собирается использовать свои полномочия, чтобы добиться снижения содержания никотина в табачных изделиях до уровня, не вызывающего привыкания. Если сигареты и другие табачные изделия, в которых используется горение табака, не будут вызывать привыкание, это облегчит отказ от курения и позволит со временем значительно сократить число курильщиков.<sup>25, 38</sup> FDA также признает необходимость и дальше повышать роль никотиносодержащих препаратов и других терапевтических продуктов, способствующих полному отказу от курения.

ACS намерено:

- проводить исследования для получения научно обоснованного представления об информированности и отношении различных групп населения, включая подростков, молодых людей, курильщиков, бывших

курильщиков и некурящих, к ЭСДН и другим новым табачным продуктам;

- повышать информированность населения, разрабатывая эффективные материалы о воздействии никотина на здоровье и существовании континуума риска при использовании никотиносодержащих продуктов: традиционных сигарет, ЭСДН и других инновационных табачных продуктов, а также никотиносодержащих препаратов для отказа от курения;
- повышать информированность молодежи с помощью материалов, адресованных этой категории населения и направленных на профилактику курения и использования любых продуктов, содержащих табак или никотин;
- участвовать в общественном диалоге на тему снижения содержания никотина в сигаретах до уровня, не вызывающего привыкания, через введение соответствующих стандартов;
- участвовать в общественном обсуждении роли ароматизаторов, которые являются привлекательными для молодежи и могут способствовать переключению курильщиков с традиционных сигарет на потенциально менее вредные никотиносодержащие продукты;
- продолжать изучение данных о никотиносодержащих продуктах и сообщать достоверную информацию о том, что именно известно и что не известно о краткосрочных и долгосрочных рисках, связанных с использованием ЭСДН и других новых табачных продуктов, по сравнению с традиционными сигаретами; об относительном и абсолютном риске для разных групп населения: молодых пользователей, бывших курильщиков, курящих нерегулярно, не курящих, а также для окружающих;
- проводить исследования для оценки эффекта влияния ЭСДН и других новых продуктов на потребителей табачных изделий, включая их отношение к этим продуктам, восприимчивость, склонность к экспериментированию, выбор, «переключение» и «двойное потребление».

ACS CAN намерено:

- поддерживать и выступать в защиту полного осуществления FDA своих полномочий в отношении производства, маркетинга и распространения табачной продукции, гарантированных Актом о профилактике курения в семье;
- выступать в защиту нового комплексного плана FDA, который должен координировать усилия различных центров для совместной работы по достижению общей цели — уменьшению числа людей, использующих табачные изделия и тем самым наносящих вред своему здоровью.<sup>39</sup>

## Выводы

«Миссия Американского противоракового общества состоит в том, чтобы спасти жизни, радоваться спасенным жизням и вести борьбу за мир без рака».<sup>40</sup>

Именно в духе этого вдохновляющего послания и составлено настоящее Заявление ACS. Из всех многочисленных причин рака в нашем обществе курению принадлежит сомнительная честь быть ведущей причиной потенциально предотвратимых смертей; десятилетиями табачная индустрия стимулировала курение среди наиболее уязвимых групп населения и препятствовала осуществлению политики, направленной на охрану здоровья. Само по себе использование горения табака является причиной почти 29% онкологической смертности и 98% смертности, связанной с употреблением табака, в США.<sup>1,2,41</sup> Во всем мире использование табака ежегодно приводит к 7 млн смертей и обходится обществу более чем в 2 трлн долларов.<sup>41</sup> Именно курение является причиной того, что в 1985 г. рак легкого опередил рак молочной железы в качестве причины номер один смертности среди женщин (это первенство он сохраняет до сих пор). Рак легкого убивает больше американцев, чем три другие ведущие причины онкологической смертности — рак молочной железы, рак предстательной железы и колоректальный рак — вместе взятые.

Именно поэтому снижение заболеваемости теми видами рака, которые непосредственно вызваны курением, — первоочередная цель ACS. Картина использования табака и табачных изделий значительно изменилась, и контроль за их употреблением уже стал вопросом социальной справедливости. Доля курильщиков, находящихся в группе

максимального риска — из-за низкого socioeconomicкого статуса, низкого уровня образования, безответственного поведения или из-за принадлежности к другим неблагоприятным популяционным группам, — значительно возросла.<sup>42</sup>

Почти все взрослые курильщики приобрели эту привычку еще в детстве или в подростковом возрасте. Сегодня электронные сигареты являются самыми популярными среди молодежи никотиносодержащими продуктами. Их распространение способствует формированию никотиновой зависимости, и некоторые молодые люди, использующие эти продукты, впоследствии начинают курить традиционные сигареты. В свете указанных фактов ACS будет продолжать активно заниматься профилактикой использования любых никотиносодержащих продуктов в этой группе населения.

ACS принимает этот смелый новый план действий по повышению эффективности борьбы с расширяющейся табачной эпидемией с помощью комплексных доказательных стратегий по контролю использования табака. ACS подчеркивает, что для защиты собственного здоровья и профилактики рака курильщики должны в первую очередь отказаться от продуктов, в которых используется горение табака. Таким образом, ACS приложит все усилия для эффективной защиты общественного здоровья, снижения онкологической заболеваемости и смертности.

#### Литература

- 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.
- Fiore MC, Schroeder SA, Baker TB. Smoke, the chief killer — strategies for targeting combustible tobacco use. *N Engl J Med.* 2014;370:297-299.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette Smoking Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:53-59.
- Majeed BA, Weaver SR, Gregory KR, et al. Changing perceptions of harm of e-cigarettes among US adults, 2012-2015. *Am J Prev.* 2017;52:331-3386.
- Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. Monitoring the Future: National Survey Results on Drug Use, 1975-2017. Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2018. [monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtfoverview2017.pdf](https://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtfoverview2017.pdf). Accessed April 13, 2018.
- American Cancer Society. American Cancer Society Position Statement on Electronic Cigarettes. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018. [cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarette-position-statement.html](https://cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarette-position-statement.html). Accessed April 13, 2018.
- US Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. 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; 2016.
- Zhu S, Zhuang Y, Wong S, Cummins S, Tedeschi G. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys [serial online]. *BMJ.* 2017;358:j3262.
- Babb S, Malarcher A, Schauer G, Asman K, Jamal A. Quitting smoking among adults — United States, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;65:1457-1464.
- 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.
- Jamal A, King B, Neff L, Whitmill J, Babb S, Graffunder C. Current cigarette smoking among adults — United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1205-1211.
- 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; 2009. Content last reviewed June 2015. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/](https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/). Accessed April 13, 2018.
- Gans D, Kralewski J, Hammons T, Dowd B. Medical groups' adoption of electronic health records and information systems. *Health Aff (Millwood).* 2005;24:1323-1333.
- Jamal A, Gentzke A, Hu SS, et al. Tobacco use among middle and high school students — United States, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:597-603.
- Weaver SR, Kemp CB, Heath J, Pechacek TF, Eriksen MP. Use of nicotine in electronic and non-nicotine delivery systems by US adults, 2015. *Public Health Rep.* 2017;132:545-548.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Best Practices for Comprehensive Tobacco Control Programs – 2014. 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.
19. Chaloupka FJ, Sweanor D, Warner KE. Differential taxes for differential risks – toward reduced harm from nicotine-yielding products. *N Engl J Med.* 2015;373:594-597.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs – E-Cigarette Ads and Youth. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 2017. <https://www.cdc.gov/vital-signs/ecigarette-ads/index.html>. Accessed April 13, 2018.
21. Truth Initiative. Vaporized: E-Cigarettes, Advertising, and Youth. Washington, DC: Truth Initiative; 2014. [truthinitiative.org/sites/default/files/Vaporized\\_E-cigarettes\\_Advertising\\_and\\_Youth\\_May2014.pdf](http://truthinitiative.org/sites/default/files/Vaporized_E-cigarettes_Advertising_and_Youth_May2014.pdf). Accessed April 13, 2018.
22. Truth Initiative. Vaporized: Majority of Youth Exposed to E-Cigarette Advertising. Washington, DC: Truth Initiative; 2015. [truthinitiative.org/research/vaporized-majority-youth-exposed-e-cigarette-advertising](http://truthinitiative.org/research/vaporized-majority-youth-exposed-e-cigarette-advertising). Accessed April 13, 2018.
23. Kornfield R, Huang J, Vera L, Emery SL. Rapidly increasing promotional expenditures for e-cigarettes. *Tob Control.* 2015;24:110-111.
24. Duke JC, Lee YO, Kim AE, et al. Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults. *Pediatrics.* 2014;134:e29-e36.
25. Warner KE, Schroeder SA. FDA's innovative plan to address the enormous toll of smoking. *JAMA.* 2017;318:1755-1756.
26. Zeller M. Reflections on the 'endgame' for tobacco control. *Tob Control.* 2013;22(suppl 1):i40-i41.
27. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control.* 2013;23:133-139.
28. Hecht S, Carmella S, Kotandeniya D, et al. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res.* 2015;176:704-709.
29. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users. *Ann Intern Med.* 2017;166:390-400.
30. World Health Organization (WHO). Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS). Report by WHO. Presented at: Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, Seventh Session; November 7-12, 2016; Delhi, India. [who.int/fctc/cop7/FCTC\\_COP\\_7\\_11\\_EN.pdf](http://who.int/fctc/cop7/FCTC_COP_7_11_EN.pdf). Accessed April 13, 2018.
31. Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems, The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2018. [nationalacademies.org/hmd/Reports/2018/public-health-consequences-of-e-cigarettes.aspx](http://nationalacademies.org/hmd/Reports/2018/public-health-consequences-of-e-cigarettes.aspx). Accessed April 13, 2018.
32. Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014. NCHS Data Brief No. 217. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
33. Shi Y, Pierce JP, White M, et al. E-cigarette use and smoking reduction or cessation in the 2010/2011 TUS-CPS longitudinal cohort [serial online]. *BMC Public Health.* 2016;16:1105.
34. Wang MP, Li WH, Wu Y, Lam TH, Chan SS. Electronic cigarette use was not associated with quitting of conventional cigarettes in youth smokers. *Pediatr Res.* 2017;82:14-18.
35. Kalkhoran S, Glantz S. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:116-128.
36. El Dib R, Suzumura E, Akl E, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis [serial online]. *BMJ Open.* 2017;7:e012680.
37. 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.
38. US Food and Drug Administration. News Release: FDA announces comprehensive regulatory plan to shift trajectory of tobacco-related disease, death: agency to pursue lowering nicotine in cigarettes to non-addictive levels and create more predictability in tobacco regulation. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2017. [fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm568923.htm](http://fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm568923.htm). Accessed April 13, 2018.
39. Gottlieb S, Zeller M. A nicotine-focused framework for public health. *N Engl J Med.* 2017;377:1111-1114.
40. American Cancer Society. Mission Statement. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2017. [cancer.org/about-us/who-we-are/mission-statements.html](http://cancer.org/about-us/who-we-are/mission-statements.html). Accessed April 13, 2018.
41. Drope J, Schluger N, Cahn Z, et al. The Tobacco Atlas. Atlanta, GA: American Cancer Society and Vital Strategies; 2018. [tobaccoatlas.org](http://tobaccoatlas.org). Accessed April 13, 2018.
42. Malone R, Cohen J, Barnoya J, et al, eds. Social justice and health disparities. *Tob Control.* 2014;23(special issue e2):e85-e156. [tobaccocontrol.bmj.com/content/23/e2](http://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/e2). Accessed April 13, 2018.



## Физические упражнения и сбалансированное питание могут продлить жизнь пациентов с диагнозом «колоректальный рак»

В результате недавно проведенного исследования, в котором изучалась связь выживаемости пациентов с раком толстой кишки III стадии с физической активностью и питанием после постановки диагноза, выяснилось, что пациенты, следующие методическим рекомендациям Американского противоракового общества (ACS) по питанию и физической активности, живут значительно дольше по сравнению с теми, кто этого не делает (*JAMA Oncol* [published online ahead of print April 12, 2018]. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0126). В частности, было обнаружено, что у пациентов, добросовестно выполняющих рекомендации ACS, в течение 5 лет риск смерти снизился на 9%.

«Я убежден в важности этого исследования, поскольку оно обобщает различные данные, полученные в результате обследования людей, перенесших рак толстой кишки, и позволяет лучше понять, насколько характер их питания и образ жизни повлияли на течение заболевания», — говорит Д.А. Мейерхардт, автор исследования, доцент Гарвардской медицинской школы (Бостон, Массачусетс).

К основным методическим рекомендациям ACS относятся следующие:

- Добиться идеальной массы тела и индекса массы тела (ИМТ) и поддерживать их на этом уровне. При избыточной массе тела или ожирении необходимо ограничить потребление высококалорийных продуктов и напитков и увеличить физическую активность, способствующую снижению массы тела.
- Поставить перед собой цель заниматься физкультурой по крайней мере 150 минут в неделю.
- Придерживаться диеты, богатой овощами, фруктами и цельнозерновыми продуктами. Съесть не менее пяти порций овощей и фруктов каждый день.
- Отдавать предпочтение цельнозерновым продуктам вместо продуктов из обработанного или очищенного зерна. Ограничить потребление переработанного и красного мяса.

### Дизайн исследования

В исследование были включены 992 пациента с III стадией рака толстой кишки, принимавшие участие в клиническом исследовании Cancer and Leukemia Group B adjuvant chemotherapy trial 89803 (CALGB

### Ключевые положения

- Пациенты с III стадией рака толстой кишки, следовавшие методическим рекомендациям ACS по питанию и физической активности, жили значительно дольше тех, кто этого не делал.
- Клиницистам следует давать пациентам с диагнозом «рак толстой кишки» соответствующие рекомендации, касающиеся питания, физической активности и образа жизни, для улучшения показателя выживаемости и прогноза.
- Употребление цельнозерновых продуктов, а также ежедневный прием как минимум пяти порций фруктов и овощей, как оказалось, приводит к улучшению выживаемости больных раком толстой кишки. Ограничение потребления красного и переработанного мяса не повлияло на прогноз.

89803), которым проводилась адъювантная химиотерапия в период с 1999 по 2001 г. Всем пациентам через 8 месяцев после хирургического лечения были назначены два курса химиотерапии. Дважды, после первого курса химиотерапии и спустя 6 месяцев, участникам исследования было предложено заполнить анкету, состоящую из вопросов о частоте потребления 131 продукта за последние 3 месяца. Для оценки частоты потребления использовались шесть категорий: от «никогда не потребляли» до «потребляли шесть и более раз в день». Продукты питания были разделены на следующие подгруппы: фрукты; овощи; цельнозерновые продукты; продукты из обработанного или очищенного зерна; красное мясо; переработанное мясо; алкоголь.

Для оценки своей физической активности пациенты указывали, сколько времени в среднем они тра-



Photo credit: Ragip Candan/iStockphoto.

тили на занятия девятью самыми привычными видами физической активности за последние 3 месяца, варианты ответа по каждому отдельному виду соответствовали количеству часов от 0 до 11 или более в неделю. Чтобы рассчитать показатель общего уровня метаболизма участника за неделю, исследователи присваивали каждому виду физической активности определенное значение показателя, умножали его на затраченное количество времени и затем суммировали. Все пациенты получали оценку от 0 до 2 баллов в зависимости от того, насколько добросовестно они следовали каждой из трех основных рекомендаций (ИМТ, питание, физическая активность). Таким образом, общий оценочный балл ACS варьировал от 0 до 6, и самая высокая оценка соответствовала наиболее здоровому образу жизни.

### Результаты исследования

Возраст участников исследования находился в пределах от 21 года до 85 лет (средний возраст – 59,6 года), менее половины (43%) участников составляли женщины. В ходе последующих наблюдений было выявлено 335 случаев рецидивов и 299 смертей; 43 смерти не были связаны с основным заболеванием. У пациентов с оценкой 5–6 (91 пациент, 9%), по сравнению с пациентами с оценкой от 0 до 1 (262 пациента, 26%), риск смерти за время наблюдения снизился на 42% (относительный риск – ОР – 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,34–0,99;  $p=0,01$ ). У пациентов, получивших более высокие баллы, чаще отмечалась более длительная безрецидивная выживаемость (ОР 0,69; 95% ДИ 0,45–1,06;  $p=0,03$ ).

Исследователи пришли к выводу, что, скорее всего, выполнение рекомендаций ACS приводит к снижению риска развития рецидивов и прогрессирования заболевания. Поддержание идеальной массы тела в сочетании с физической активностью и питанием, богатым овощами, фруктами и цельнозерновыми продуктами, способствуют достижению оптимального показателя ИМТ, повышают чувствительность к инсулину, уменьшают воспалительные процессы и повышают уровень витамина D; все перечисленные факторы являются биомаркерами благоприятного прогноза при колоректальном раке.

Учеными был сделан вывод, что каждый отдельно взятый компонент оценки ИМТ, физической активности и диеты независимо влиял на выживаемость пациентов, перенесших рак толстой кишки. Однако они заметили, что диапазон показателей значений ИМТ, связанный с наименьшим риском смерти (23,0–29,9), был выше, чем указанный в рекомендациях ACS (18,5–24,9). Одним из объяснений такого соотношения может быть то, что прогрессирование заболевания часто сопровождается потерей веса, т. е. наблюдается обратная связь.

И, в то же время, возможно, что ИМТ от 23,0 до 29,9 отражает оптимальное соотношение жира и мышечной массы у пациентов с раком толстой кишки. Показатель

общего уровня метаболизма, равный 8,75 и приблизительно соответствующий, согласно рекомендациям ACS, 150 минутам умеренной физической активности в неделю, включая быструю ходьбу, был признан благоприятным для прогноза.

Употребление цельнозерновых продуктов вместо продуктов из обработанного или очищенного зерна и как минимум пяти ежедневных порций фруктов и овощей также приводило к значительному улучшению выживаемости при раке толстой кишки. Однако, как выяснилось, снижение потребления красного и переработанного мяса не повлияло на прогноз, что подтверждают опубликованные результаты исследования ACS Cancer Prevention II Nutrition Cohort. Д-р Мейерхардт и его коллеги отметили: «Возможно, красное мясо находится в обратной зависимости со смертностью от рака толстой кишки, несмотря на то что его употребление положительно влияет на заболеваемость этой формой опухоли». Учитывая результаты предыдущего исследования, в котором было обнаружено, что потребление животного белка напрямую связано с выживаемостью при раке, исследователи высказались в пользу необходимости дальнейших исследований для выработки методических рекомендаций по потреблению мяса пациентами с диагнозом «рак».

Д-р Маккалоу, научный руководитель отдела эпидемиологии ACS, считает, что результаты исследования имеют важное значение для разработки таких рекомендаций: «Нам гораздо меньше известно об оптимальной диете и правильном образе жизни после постановки диагноза, по сравнению с нашими знаниями о профилактике рака, и поэтому рекомендации ACS для людей, переживших рак, также предлагают следовать соответствующим рекомендациям по профилактике рака».

Д-р Маккалоу отмечает: «Поскольку больным раком толстой кишки проводилась адьювантная химиотерапия, исследователи имели подробную клиническую информацию обо всех участниках исследования. Кроме того, всем им был поставлен диагноз рака толстой кишки III стадии, поэтому стадия не могла повлиять на результаты. Информация о питании была получена в двух отдельных временных периодах после постановки диагноза». «Однако, – продолжает она, – сведения о привычках питания пациентов перед постановкой диагноза отсутствовали, поэтому остается неясным, насколько полученные данные о характере диеты в период после постановки диагноза могут соответствовать питанию до постановки диагноза или же они являются именно следствием его изменения, связанного с болезнью».

Еще одной сильной стороной исследования, по словам д-ра Маккалоу, является тот факт, что в предыдущих работах изучались индивидуальные рекомендации и поощрялись сбалансированное питание и определенная физическая активность после постановки диагноза, но ни в одной из них не рассматривался результат одновременной

комбинации всех этих факторов. «Образ жизни действительно может иметь большое значение для прогноза пациента с диагнозом “рак толстой кишки”, — подтверждает д-р Маккалоу.

Д-р Мейерхардт отмечает, что, по его мнению, основной вывод исследования заключается в том, что, помимо хирургического лечения и химиотерапии, существуют дополнительные факторы, способные улучшить прогноз у пациентов с диагнозом «рак толстой кишки». Поэтому, считает он, очень важно, чтобы клиницисты обсуждали со своими пациентами роль диеты, физических упражнений и образа жизни после того, как им был поставлен диагноз.

Группа ученых-онкологов, комментируя исследование, обратила внимание на его клиническое значение, но также задалась вопросом, могут ли полученные результаты быть экстраполированы на всех пациентов с колоректальным раком с учетом демографических характеристик, не отраженных в исследовании CALGB. Эти характеристики подразумевают возраст моложе 50 лет, оценку в баллах общего состояния здоровья онкологического больного

согласно шкалам ECOG/Zubrod (Eastern Cooperative Oncology Group/Zubrod), соответствующую категории «2 и ниже», а также расовую принадлежность пациентов. Они особенно подчеркнули, что афроамериканцы, которые представляют 7% исследуемой группы, имеют более высокий уровень смертности от колоректального рака. «Кроме того, афроамериканцы и выходцы из Латинской Америки чаще страдают ожирением и у них чаще отмечается плохое состояние здоровья, а эти факторы влияют на двигательную активность и, соответственно, на возможность добросовестно следовать рекомендациям ACS по физической активности», — пишут они.

Д-р Мейерхардт отмечает, что в группу для исследования были включены пациенты, представляющие различные популяции, которые проходили лечение в медицинских учреждениях, различающихся по уровню и качеству оказания помощи: «Я согласен с тем, что подтверждение полученных результатов в отдельных популяционных группах позволит говорить об их актуальности и репрезентативности для всех пациентов с раком толстой кишки III стадии».

## ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

«Второе мнение» в патоморфологии

- Независимая экспертная оценка в сложных клинических случаях
- Пересмотр гистологических и цитологических препаратов
- Доступность онкологической экспертизы в любом регионе РФ



Экспертиза гистологических и цитологических препаратов проводится **Консультантами Экспертного Совета Гемотест**



**Консультанты Экспертного Совета** – признанные лидеры международных и отечественных научных ассоциаций, ведущие специалисты подразделений патоморфологии национальных медицинских исследовательских центров



Дополнительно выполняется **полный спектр** иммуногистохимических, цитогенетических и молекулярно-биологических исследований

530 ЛАБОРАТОРНЫХ  
ОТДЕЛЕНИЙ

210 ГОРОДОВ  
ПО ВСЕЙ РОССИИ

5 ПРОФИЛЬНЫХ  
ЛАБОРАТОРИЙ

3,5 МЛН ПАЦИЕНТОВ  
В ГОД

Получить консультацию **8 800 550 13 13** оставить заявку/вопрос [oncoexpert@gemotest.ru](mailto:oncoexpert@gemotest.ru)

Реклама. ООО «Лаборатория Гемотест», ОГРН 1027709005642, № ЛО-50-01-008939 от 24.08.2017.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.