

T. 5 | № 1-2 2022

СА

A Cancer Journal for Clinicians

Русское издание



WILEY

Уважаемые коллеги!

В рамках **V Юбилейного Международного форума онкологии и радиотерапии** приглашаем Вас принять участие в работе сессии Противоракового общества России на тему: **«Приоритетные направления профилактики рака»**.

Модератор: Заридзе Давид Георгиевич

Инновационные методы профилактики рака

Заридзе Давид Георгиевич

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом клинической эпидемиологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Противоракового общества России (Москва)

Отказ от курения после постановки диагноза улучшает прогноз рака легкого

Мукерия Ануш Феликсовна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической эпидемиологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Противоракового общества России (Москва)

Отказ от курения после постановки диагноза улучшает прогноз рака почки

Заридзе Давид Георгиевич

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом клинической эпидемиологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Противоракового общества России (Москва)

Валидированные тесты на ВПЧ для скрининга рака шейки матки – залог успешной реализации Глобальной Стратегии ВОЗ по элиминации рака шейки матки. Практический опыт

Ольков Илья Геннадьевич

Директор Фонда развития социальных программ, приглашенный спикер Европейской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (EUROGIN), член Международного общества по ВПЧ (IPVS), эксперт Агентства стратегических инициатив (АСИ), член рабочей группы по содействию реализации государственной программы «Здравоохранение» (Москва)

Скрининг рака легкого

Тюрин Игорь Евгеньевич

Д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ КиЭР, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Скрининг рака молочной железы

Корженкова Галина Петровна

Д.м.н., врач высшей квалификационной категории, старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Скрининг колоректального рака

Гордеев Сергей Сергеевич

К.м.н., ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Точные дата и время проведения Сессии будут известны позже. Следите за обновлениями на сайте **Противоракового общества России (www.pror.ru)**

Регистрация на мероприятие открыта на сайте **V Юбилейного Международного форума онкологии и радиотерапии ForLife (www.forum-forlife.ru)**



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 5 | № 1–2 2022

Издается Противораковым обществом России



EDITORIAL BOARD AND STAFF

EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH
American Cancer Society

ASSOCIATE EDITOR

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

Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Meredith Krebs-Smith
Wiley

Senior Production Editor

Richard Nagurka
Wiley

EDITORIAL ADVISORY BOARD

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

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

Alpa Patel, PhD
American Cancer Society

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

Charles R. Thomas, Jr., MD
Geisel School of Medicine at Dartmouth

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Н.И. Короткова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова

С.В. Винокурова

З.Г. Кадагидзе

Л.И. Короленкова

Н.Е. Кушлинский

Е.А. Османов

М.В. Черных

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.Б. Долгушин

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

П.В. Кононец

В.Б. Матвеев

А.А. Мещеряков

В.Г. Поляков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Отказ от ответственности: издатель, Американское противораковое общество и редактор не могут нести ответственность за ошибки или любые последствия, возникающие в результате использования информации, содержащейся в этом журнале; выраженные мнения и мнения не обязательно отражают мнения издателя, Американского противоракового общества и редакторов, а также публикация рекламы не означает какого-либо одобрения рекламируемых продуктов издателем, Американским противораковым обществом и редакторами.

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 5 | № 1–2 2022

- 3 **Лечение рака анального канала: текущее состояние и перспективные направления**
Лейла Т. Челеби, MD; Кэти Энг, MD; Крейг А. Мессик, MD; Теодор С. Хонг, MD;
Итан Б. Лудмир, MD; Лиза А. Качник, MD; Николас Г. Заорски, MD, MS
- 16 **Неинвазивная биопсия может быть более быстрым и эффективным инструментом для диагностики опухолей органов головы и шеи, ассоциированных с вирусом папилломы человека**
Майк Филлон
- 18 **Дети, перенесшие рак, в дальнейшем сталкиваются с повышенным риском злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека**
Майк Филлон
- 20 **Интегративная онкология: глобальные проблемы профилактики и лечения рака**
Цзюнь Дж. Мао, MD, MSCE; Гита Гопалакришна Пиллай, MD (AY); Карлос Хосе Андраде, MD; Дженнифер А. Лигибел, MD; Партха Басу, MD, PhD; Лоренцо Коэн, PhD; Ихлас А. Хан, PhD; Карен М. Мустьян, PhD, MPH; Рамманохар Путиедатх, MD (AY); Картар Сингх Дхиман, MD (AY), PhD (AY); Лисин Лао, MB, PhD; Рикардо Гельман, PhD; Паоло Касерес Гвидо, PharmD; Габриэль Лопес, MD; Даниэль Ф. Галлего-Перес, MD, DrPH(c); Луис Александро Саликруп, PhD
- 42 **Риск развития рака среди участников поисково-спасательных работ во Всемирном торговом центре (обзор)**
Паоло Бофетта, MD; Чарльз Б. Холл, PhD; Эндрю К. Тодд, PhD; Дэвид Дж. Гольдфарб, MPH; Мария Дж. Шимура, PhD; Джиеху Ли, MBBS, MS; Джеймс Э. Коун, MD, MPH; Рейчел Зейг-Оуэнс, DrPH, MPH
- 49 **Риск рецидива рака молочной железы может сохраняться от 10 до 32 лет**
Майк Филлон
- 52 **Как социальные сети дезинформируют онкологических больных**
Майк Филлон
- 54 **Информационный бюллетень Противоракового общества России**
- 56 **110 лет со дня рождения Николая Николаевича Блохина**

Лечение рака анального канала: текущее состояние и перспективные направления

Лейла Т. Челеби, MD^{1,2}; Кэти Энг, MD³; Крейг А. Мессик, MD⁴; Теодор С. Хонг, MD⁵; Итан Б. Лудмир, MD⁶;
Лиза А. Качник, MD⁷; Николас Г. Заорски, MD, MS^{8,9}

¹Отделение радиационной медицины, Медицинская школа Цукера, Хемпстед, Нью-Йорк;

²Отделение радиационной медицины, Онкологический институт Northwell Health, Маунт-Киско, Нью-Йорк;

³Отделение гематологии и онкологии, Онкологический центр Вандербилта–Инграма, Нэшвилл, Теннесси;

⁴Отделение онкохирургии, Онкологический центр М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас;

⁵Отделение радиационной онкологии, Общеклиническая больница штата Массачусетс, Бостон, Массачусетс;

⁶Отделение радиационной онкологии, Онкологический центр М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас;

⁷Отделение радиационной онкологии, Медицинский центр Ирвинга, Колумбийский Университет, Нью-Йорк;

⁸Отделение радиационной онкологии, университетские больницы Онкологического центра Сейдмана, Школа медицины Университета Западного резервного района, Кливленд, Огайо;

⁹Отделение радиационной онкологии, Центр исследования рака Медицинского центра Милтона С. Херши штата Пенсильвания, Херши, Пенсильвания

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022;72(2):183–195.
© 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.
doi: 10.3322/caac.21712.
Доступно онлайн по адресу cancerjournal.com

Аннотация. Хотя плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) является достаточно редким злокачественным новообразованием, заболеваемость им растет во всем мире. У большинства пациентов ПРАК диагностируется на ранних стадиях и при адекватной терапии излечивается. Методы лечения ПРАК существенно эволюционировали за последние десятилетия. До начала 1970-х годов основным методом была радикальная резекция с формированием постоянной колостомы. Исследователи установили, что предоперационная химиотерапия (ХТ) с одновременным облучением может привести к достижению полного патологического ответа. После этого открытия дефинитивным лечением вместо радикальной резекции стала сфинктерсохраняющая химиолучевая терапия. Исследователи, изучавшие необходимость и оптимальный режим ХТ, установили, что наилучшие результаты достигаются при использовании митомицина С и 5-фторурацила. Дальнейшие испытания показали, что добавление индукционной или поддерживающей ХТ, моноклональных антител или повышение доз радиации не привели к существенному улучшению результатов. Стандартом лечения ПРАК сейчас признана лучевая терапия, модулированная по интенсивности, поскольку в проспективных исследованиях установлено, что она обладает более благоприятным профилем острой токсичности, чем трехмерная конформная ЛТ. Важно отметить, что ответ на химиолучевую терапию может быть замедленным (до 26 нед) и должен оцениваться в серии клинических исследований. Сегодня хирургическое лечение применяется только для опухолей низкого риска на начальных стадиях или для рецидивирующих/персистирующих опухолей. Продолжаются исследования по изучению возможности снижения дозы облучения при ранних стадиях болезни и наращивания дозы облучения с добавлением ингибиторов иммунных контрольных точек при местнораспространенном раке. Анализируя современную парадигму лечения ПРАК, мы постарались обосновать необходимость ее соблюдения для достижения оптимальных для пациентов результатов.

Ключевые слова: рак анального канала, химиотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение

Введение

Плоскоклеточный рак анального канала (ПРАК) является редким злокачественным новообразованием, составляющим в США всего 2,7 % всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).¹ Несмотря на то что этот вид рака встречается относительно редко, заболеваемость им растет как в США, так и во всем мире.² Причиной является вирус папилломы человека (ВПЧ), который обнаруживается у более чем 90 % пациентов с ПРАК.³ У большинства пациентов на момент постановки диагноза заболевание ограничивается первичным очагом (47 %) или поражением лимфатических узлов (ЛУ) (33 %) без отдаленных метастазов.⁴ Локорегионарный ПРАК, ограниченный анальной областью и регионарными ЛУ, у большинства пациентов успешно лечится с помощью комбинации

дефинитивной химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ), что позволяет снизить число осложнений, развивающихся после абдоминально-промежностной резекции (АПР) (abdominal-perineal resection).⁵

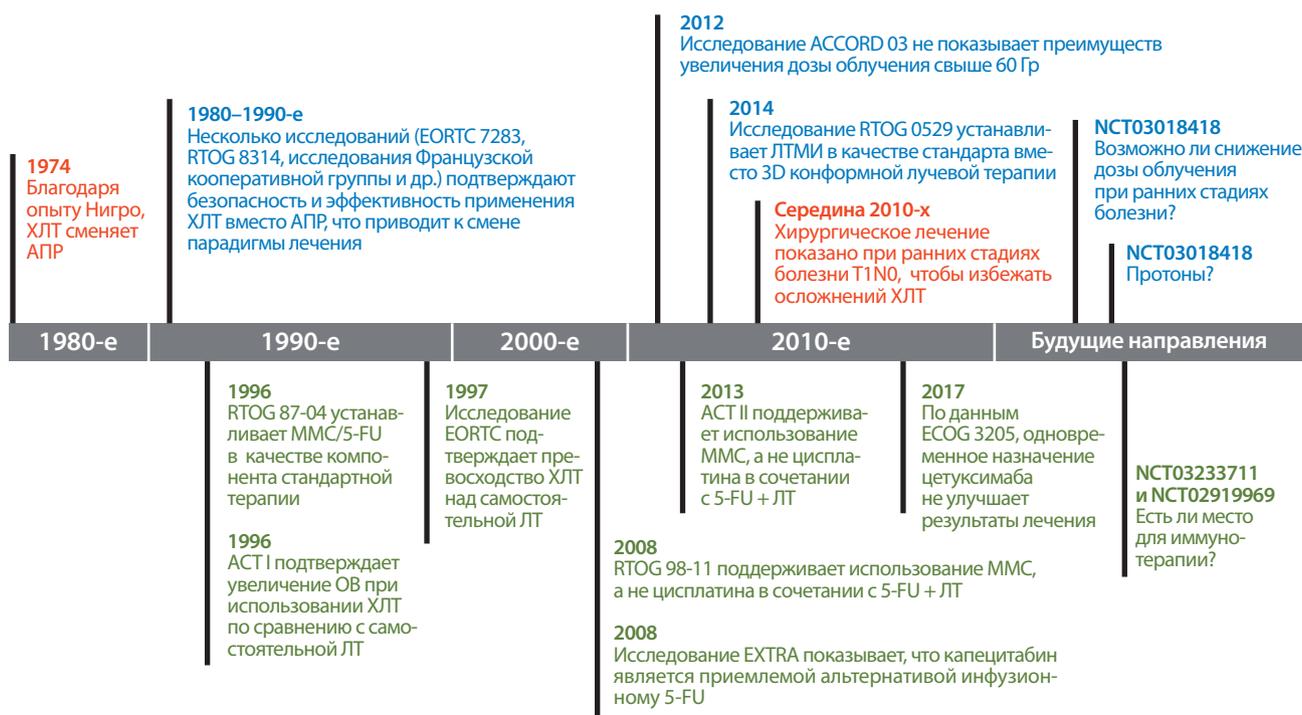
Подход к лечению ПРАК с течением времени значительно изменился. До 1970-х годов этот вид рака лечился хирургически с применением АПР и формированием постоянной колостомы. В 1970-х годах исследователи из Университета Уэйна (штат Мичиган) опубликовали первоначальные результаты использования предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) с целью улучшения клинических исходов.⁶ После того как у первых 3 пациентов был достигнут полный патоморфологический ответ (ППО) на неоадьювантную терапию (при использовании умеренных доз облучения), режим, названный по имени автора режимом Нигро (*Nigro regimen*), привел к революционным изменениям в лечении этого вида рака, которые в итоге завершились современной сфинктерсохраняющей ХЛТ.⁷

В данном обзоре мы рассматриваем эволюцию лечения ПРАК от истоков до современной клинической практики и обсуждаем три основные составляющие: хирургическую резекцию, ЛТ и ХТ (см. рисунок). Этот обзор также включает технические аспекты лечения, сведения о биологии рака, клинических результатах терапии, побочных эффектах и последующем наблюдении за пациентами.

Ранний этап лечения рака анального канала

До начала 1970-х годов основным методом лечения ПРАК была радикальная хирургическая резекция, которая описывается как удаление дистального отдела толстой кишки, прямой кишки с интактным мезоректумом, анального канала и анального сфинктера посредством комбинированного переднего брюшного и промежностного доступа. Образующийся в результате дефект часто является достаточно большим, и для его заполнения требуется тканевый лоскут, который позволяет предотвратить опущение кишечника в полость таза и последующее развитие промежностной грыжи, а также закрывает первичные швы. В результате для эвакуации стула формируется постоянная колостома, с которой пациент вынужден жить до конца.⁸ Эта радикальная операция обеспечивала показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) на уровне от 40 до 70 %; периоперационная смертность составляла 3 %.^{9, 10}

В 1974 г исследователи из Университета Уэйна (г. Детройт) провели эксперимент с предоперационным протоколом лечения ПРАК, включавшим химио- и лучевую терапию, который ознаменовал переход к современной эре в терапии этого вида рака. Первоначально режим Нигро состоял из фторпиримидина, 5-фторурацила (5-FU) (1000 мг/м² в виде непрерывной инфузии в 1–4-й и 29–32-й дни) и митомицина-С (ММС) (10 мг/м² в 1-й день) одновременно



Достижения хирургических методов (красный цвет), системной терапии (зеленый цвет) и лучевой терапии (синий цвет) в лечении плоскоклеточного рака анального канала.

Сокращения: 5-FU – 5-фторурацил; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Европейская кооперативная онкологическая группа; EORTC (Eastern Cooperative Oncology Group) – Европейская организация по изучению и лечению рака; ЛТМИ – лучевая терапия с модулированной интенсивностью; NCT – ClinicalTrials.gov identification number – идентификационный номер исследования; RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Радиологическая онкологическая группа; АПР – абдоминально-промежностная резекция; ЛТ – лучевая терапия; ММС – митомицин-С; ОВ – общая выживаемость; ХЛТ – химиолучевая терапия.

с облучением общей дозой 30 Гр.⁶ У первых 3 пациентов, получавших лечение по этому протоколу, наблюдалась полная регрессия опухоли, что способствовало дальнейшему изучению возможностей сфинктерсохраняющей терапии. В период последующего наблюдения участникам исследования, проходившим лечение в соответствии с режимом Нигро, АПР выполнялась только в случае клинически очевидной остаточной болезни.¹¹ В этом исследовании 84 % пациентов продемонстрировали ППО на ХЛТ. Кроме того, в этой группе 5-летняя ОВ составила 67 %, а 5-летняя выживаемость без колостомии (ВБК) – 59 %. Интересно отметить, что ни один из пациентов, у которых после дефинитивной ХЛТ была выявлена остаточная болезнь и которым была проведена АПР, не прожил более 5 лет. Это подтверждение того, что ответ на ХЛТ является важным прогностическим фактором.

После такого многообещающего начала в 1980-е и 1990-е годы было проведено несколько исследований, подтвердивших полученные результаты, что укрепило роль ХЛТ в качестве дефинитивной терапии ПРАК.^{12–16} Доза облучения, использованная в последующих исследованиях, была увеличена по сравнению с относительно умеренной дозой 30 Гр, применявшейся в протоколе Нигро. В результате увеличения дозы радиации и оптимизации режима ХТ 5-летняя ОВ возросла до 70–90 %, а ВБК – до 70–86 %. В целом эти результаты значительно превосходили те, которые были получены после радикальной резекции, при этом сократилось число осложнений, что привело к смене парадигмы лечения ПРАК и замене радикальной резекции дефинитивной ХЛТ.

Химиотерапия

Необходима ли химиотерапия?

Фокус лечения в конце 1990-х годов был направлен на преимущества ХТ по сравнению с ЛТ. Британский Координационный комитет по исследованиям рака (UK Co-ordination Committee on Cancer Research, UKCCCR) опубликовал первоначальные результаты Исследования анального рака I (Anal Cancer Trial, АСТ I) в журнале «Lancet» в 1996 г.¹⁷ Пациенты ($n = 585$) были рандомизированы для получения только ЛТ (45 Гр, разделенные на 20–25 фракций, с последующим бустерным облучением либо дистанционно, либо в виде брахитерапии) или ХЛТ (750–1000 мг/м² 5-FU инфузионно в течение 1-й нед ЛТ и 12 мг/м² ММС в 1-й день). Первичной конечной точкой было наличие локорегионарных рецидивов (ЛР) через по крайней мере 6 нед после начала терапии. Вторичными конечными точками были ОВ и специфическая выживаемость (СВ). Показатели как локальной неудачи терапии (36 % vs 59 %; $p < 0,01$), так и СВ (28 % vs 39 %; $p = 0,02$) были лучше в группе ХЛТ по сравнению с группой ЛТ, однако различий в показателях ОВ не отмечено. Хотя острая токсичность была выше при использовании ХЛТ, поздняя токсичность в обеих группах не различалась. Основные результаты АСТ I и других исследований нематастатического рака анального канала сопоставлены в табл. 1.

Долговременные результаты исследования АСТ I подтвердили большую эффективность ХЛТ по сравнению с использованием только ЛТ для лечения ПРАК.¹⁸ Спустя 12 лет после начала терапии ХЛТ ассоциировалась со снижением риска локорегионарных рецидивов (отношение рисков (ОР) 0,46; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,60; $p < 0,001$). СВ также была выше у пациентов группы ХЛТ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,51–0,88; $p < 0,004$). Абсолютное снижение риска смерти от ПРАК через 12 лет составило 12,5 % в пользу ХЛТ. ОВ была сходной в обеих группах, что можно объяснить повышенным риском смерти от причин, не связанных с ПРАК, в первые 5 лет; через 10 лет этот риск исчезал.

Второе исследование, проведенное Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer, EORTC), подтвердило превосходство ХЛТ над ЛТ как самостоятельным методом.¹⁹ Исследование включало 110 пациентов, которые были рандомизированы для получения только ЛТ (45 Гр, разделенные на 25 фракций, с последующим бустером) или ХЛТ (750 мг/м² 5-FU инфузионно в течение 1-й нед и 15 мг/м² ММС в 1-й день). Локорегионарный контроль был на 18 % выше в группе ХЛТ ($p = 0,02$), а ВБК улучшилась на 32 % ($p = 0,002$). Не было отмечено различий между группами в показателях 5-летней ОВ и токсичности. Результаты этих 2 рандомизированных исследований подтвердили необходимость комбинированной химио- и лучевой терапии в лечении пациентов с ПРАК.

Каков идеальный режим химиолучевой терапии?

На рубеже XX–XXI вв. исследователи попытались определить оптимальный режим ХТ для пациентов с ПРАК. ММС является высокотоксичным химиотерапевтическим препаратом, который традиционно обладает минимальной противоопухолевой активностью против плоскоклеточных видов рака, что заставило исследователей задуматься о необходимости его использования у пациентов с ПРАК. В Межгрупповом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) 3-й фазы, возглавляемом Радиологической онкологической группой (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), RTOG 87-04, 310 пациентов были случайным образом распределены в группу ЛТ плюс 5-FU (1000 мг/м² ежедневно в течение 1-й нед) или в группу ЛТ плюс 5-FU и ММС (10 мг/м² в 1-й и 29-й день).²⁰ Хотя острые токсические эффекты были более выражены в группе ММС (23 % vs 79; $p < 0,01$), в этой же группе были отмечены преимущества в ВБК (71 % vs 59 %; $p = 0,014$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) (75 % vs 51 %; $p < 0,01$). Результаты этого исследования показали, что применение только 5-FU у пациентов с ПРАК является недостаточным.

Далее исследователи задались вопросом о том, нельзя ли заменить ММС менее токсичным агентом, чтобы снизить связанные с лечением осложнения, не жертвуя при этом результатами терапии. В некоторых исследованиях ран-

Таблица 1. Основные исследования, изучавшие терапию метастатического рака анального канала

Исследование	Период наблюдения, мес	Пациенты	Рандомизация	Результаты	Интерпретация
ACT I	42	585 пациентов с опухолями анального канала или анального края T1–T4 (исключая T1N0)	ЛТ (45 Гр с бустером или без него) vs ЛТ/5-FU/ММС	Снижение ЛН при ХЛТ (59 % vs 36 %); снижение риска смерти от рака анального канала при ХЛТ (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,53–0,95; $p = 0,02$); незначительная разница 3-летней ОВ (58 % vs 65 %)	ХЛТ эффективнее, чем только ЛТ
RTOG 87-04	36	310 пациентов с любой стадией T или N	ЛТ (45 Гр с бустером или без него) / 5-FU vs ЛТ/5-FU/ММС	Улучшение ЛК (34 % vs 16 %), ВБК (22 % vs 9 %); и БРВ (51 % vs 73 %) при использовании ММС; сходная ОВ; увеличение токсичности до 4-й, 5-й степени при ММС	Несмотря на увеличение токсичности при использовании ММС, он остается частью стандартной терапии для пациентов с раком анального канала
EORTC 22861	НС	110 пациентов с местно-распространенным ПРАК (T3, T4, N1–N3)	ЛТ (45 Гр + бустер) vs ЛТ/5-FU/ММС	Улучшение локорегионарного контроля через 5 лет (50 % vs 70 %) и ВБК (40 % vs 70 %) при ХЛТ; сходная ОВ	ХЛТ эффективнее, чем только ЛТ
RTOG 98-11	30	644 пациента со стадиями T2–T4, любой стадией N	Индукционная ХТ Цис / 5-FU, затем ЛТ/5-FU/Цис vs ЛТ/5-FU/ММС	Улучшение через 5 лет БРВ (68 % vs 58 %), ОВ (78 % vs 71 %) и ВБК (72 % vs 65 %) при ЛТ/5-FU/ММС	ЛТ/5-FU/ММС без индукционной ХТ остается стандартом лечения
ACCORD 03	50	283 пациента с первичными опухолями ≥ 4 см или с вовлечением ЛУ	ЛТ стандартной дозы/5-FU/Цис vs высокодозная ЛТ/5-FU/Цис с/без индукционной ХТ (5-FU/Цис)	Сходные показатели ВБК, ЛК, ОСВ и ОВ во всех 4 группах	Отсутствие пользы при увеличении дозы выше 60 Гр на поздних стадиях, отсутствие пользы от индукционной терапии
ACT II	61	940 пациентов со стадиями ПРАК T1–T4, любой стадией N	ЛТ (50,4 Гр) / 5-FU/ММС vs ЛТ/5-FU/Цис, затем вторичная рандомизация (с/без поддерживающей ХТ 5-FU/Цис, 2 цикла)	Сходные показатели 3-летней ВБК, ВБП и ОВ; сходные показатели полного ответа через 26 нед; сходная ОВ с/без поддерживающей ХТ	ЛТ/5-FU/ММС без поддерживающей ХТ остается стандартом лечения; достижение полного ответа возможно в сроки до 26 нед
RTOG 0529	НС	63 пациента включены в исследование, оценивались S2; ПРАК T1–T4, любая стадия N	Все получили дозы ЛТМИ в зависимости от стадии: T2N0 – 42 Гр на отдельные ЛУ и 50,4 Гр на анальную опухоль (28 фракций); T3–T4N+ – 45 Гр на отдельные ЛУ и 54 Гр на ПТО анальной опухоли (30 фракций)	Значительное снижение острой гематологической (≥ 2 -й степени), ЖК (≥ 3 -й степени) и дерматологической (≥ 3 -й степени) токсичности ЛТМИ по сравнению с RTOG 98-11	ЛТМИ с адаптацией дозы приводит к снижению острой гематологической токсичности ≥ 2 -й степени, ЖК и дерматологической токсичности до ≥ 3 -й степени
ECOG 3205	84	61 пациент с нормальным иммунитетом; рак анального канала или анального края, стадии T2–T3N0 или N+	ЛТ (54 Гр при объемной болезни + Цис/5-FU и цетуксимаб	3-летняя ВБП 68 %; 3-летняя ОВ 83 %, но 32 % токсичности 4-й степени и 5 % смертей	Добавление цетуксимаба к ХЛТ ассоциируется со значительной токсичностью и не рекомендуется к использованию

Сокращения: + – положительный; 5-FU – 5-фторурацил; ACT I (Anal Cancer Trial I) – Исследование рака анального канала I; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Европейская кооперативная онкологическая группа; EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по изучению и лечению рака; RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Радиологическая онкологическая группа; ДИ – доверительный интервал; БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБК – выживаемость без колостомии; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЖК – желудочно-кишечный; ЛК – локальный контроль; ЛН – локальная неудача; ЛТ – лучевая терапия; ЛТМИ – лучевая терапия с модулированной интенсивностью; ЛУ – лимфатические узлы; ММС – митомин-С; НС – не сообщается; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость; ПРАК – плоскоклеточный рак анального канала; ПТО – планируемый таргетный объем; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия; Цис – цисплатин.

них (1-й и 2-й) фаз, в которых изучались безопасность и эффективность ХЛТ при ПРАК, вместо ММС использовался цисплатин; по полученным результатам терапия цисплатином была сравнима с терапией ММС.^{14–16, 21} Это побудило исследователей провести оценку эффективности лечения при замене ММС цисплатином. Исследование RTOG 98-11 (номер идентификатора в Clinical Trials.gov (NCT): NCT00003596) было мультицентровым РКИ 3-й фазы, в котором сравнивалась ЛТ (45–59 Гр) с одновременным назначением 5-FU и ММС с ЛТ с одновременным назначением 5-FU и цисплатина после индукционной ХТ (цисплатин и 5-FU).²² Первичной конечной точкой этого исследования было увеличение БРВ в группе цисплатина. Долговременное наблюдение за участниками исследования (649 пациентов) показало значительное улучшение 5-летней БРВ (68 % vs 58 %; $p < 0,01$) и ОВ (78 % vs 71 %; $p = 0,03$), а также тенденцию к улучшению ВБК (72 % vs 65 %; $p = 0,05$) среди тех, кто получал ММС.²³ В группе ММС отмечалась более высокая гематологическая токсичность, однако общий профиль токсичности был схожим в обеих группах. Таким образом, результаты RTOG 98-11 говорят в пользу продолжения использования ММС в комбинации с 5-FU и ЛТ для лечения пациентов с ПРАК. Существенным ограничением этого исследования было то, что пациенты в группе цисплатина получали индукционную ХТ, поэтому прямое сравнение 2 режимов – с использованием ММС и цисплатина – выглядит проблематичным.

Еще одно исследование, проведенное UKCCCR, АСТ II (NCT00025090), также изучало возможность замены ММС на цисплатин. АСТ II было факторным исследованием 2×2 , в котором пациентов сначала рандомизировали для получения ЛТ либо с ММС, либо с цисплатином, а затем рандомизировали либо в группу адъювантной терапии 5-FU и цисплатином, либо в группу наблюдения.²⁴ При сравнении ММС с цисплатином первичной конечной точкой было улучшение показателей полного клинического ответа (ПКО) через 6 мес при использовании цисплатина. При сравнении поддерживающей терапии или при ее отсутствии первичной конечной точкой служило увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) при применении поддерживающей терапии после завершения курса ХЛТ. Ни одна из экспериментальных групп не продемонстрировала преимуществ в отношении первичной конечной точки, оцениваемой в этом исследовании (ПКО составил 91 % для ММС и 90 % для цисплатина; ВБП через 3 года составила 74 % в группе поддерживающей терапии и 73 % в группе наблюдения). Результаты этих 2 исследований (превосходство ММС, отмеченное в RTOG 98-11, и отсутствие преимуществ цисплатина в АСТ II) привели к тому, что использование ММС остается стандартом терапии для пациентов с ПРАК.

В последние годы используется также пероральная ХТ фторпиримидином в сочетании с ММС, поскольку она лучше переносится и удобна в применении; однако основанием для этого служат только результаты исследования 2-й фазы. Глинн-Джонс (Glynn-Jones) и его коллеги изучали ЛТ (50,4 Гр, разделенные на 28 фракций) с одновременным

применением капецитабина (825 мг/м² дважды в день в дни облучения) и ММС (12 мг/м² в 1-й день); при этом показатель приверженности ХТ составил 68 %, а ПКО – 77 %, и за период наблюдения (медиана 14 мес) не было отмечено локорегионарных рецидивов.²⁵ Два других исследования применения капецитабина у пациентов с ПРАК продемонстрировали сходные результаты.^{26, 27} Недавно проведенная в Великобритании национальная оценка показала, что уровень гематологической токсичности был ниже при использовании капецитабина вместо 5-FU, при этом другие токсические эффекты были сходными в обеих группах.²⁸ Капецитабин в комбинации с ММС или с 5-FU внесен в клиническое руководство Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению ПРАК.²⁹

Имеет ли смысл индукционная или поддерживающая химиотерапия?

Хотя для излечения большинства пациентов с ПРАК достаточно только ХЛТ, при наличии объемной или распространенной опухоли с поражением ЛУ исходы часто бывают неблагоприятными. Роль индукционной ХТ у пациентов с неблагоприятным прогнозом изучалась в исследовании 2-й фазы, которое проводилось Группой В по изучению рака и лейкозов (Cancer and Leukemia Group В).³⁰ В исследование были включены 45 пациентов с опухолями Т3, Т4 или объемными опухолями с вовлечением ЛУ. Участники получали 2 цикла индукционной терапии FU + цисплатин инфузионно, затем назначалась ХЛТ. Через 4 года наблюдения 68 % пациентов были живы, у 61 % не наблюдалось рецидива болезни и 50 % не имели рецидива и не прибегали к колостомии, из чего авторы сделали вывод об эффективности индукционной химиотерапии для достижения долговременного контроля заболевания у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Однако 2 последующих исследования 3-й фазы не подтвердили преимуществ индукционной ХТ у пациентов с ПРАК. Первое, RTOG 98-11, не смогло продемонстрировать пользы индукционной ХТ, поскольку группа, получавшая этот вид лечения, также получала экспериментальную ХТ 5-FU/цисплатином одновременно с ЛТ.²³ Следовательно, оставалось неясным, является ли отсутствие преимуществ в этой группе результатом индукционной ХТ и, следовательно, отсрочки ХЛТ или результатом использования комбинации 5-FU/ цисплатин вместо 5-FU/ММС.

Еще одно исследование, ACCORD 03 (NCT00003652), имело факторный дизайн 2×2 , в котором режимы лечения 2 различными дозами радиации с индукционной ХТ или без нее сравнивались друг с другом.³¹ Использование индукционной ХТ не улучшило первичную конечную точку – ВБК. Оба этих исследования показали, что индукционная терапия не улучшает результаты лечения пациентов с ПРАК. Аналогичным образом, исследование АСТ II не продемонстрировало преимуществ адъювантной ХТ после стандартной ХЛТ (с использованием 5-FU/ММС).

Целесообразно ли использование моноклональных антител?

Когда биология ПРАК стала более понятной, исследователи из Международной инициативы по изучению редких видов рака (International Rare Cancer Initiative) совместно с Восточной кооперативной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и Консорциумом по ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)-ассоциированным видам рака (AIDS Malignancy Consortium) начали поиски новых вариантов терапии. После успешного внедрения анти-EGFR-терапии (терапии, направленной против рецепторов эпидермального фактора роста — the epidermal growth factor receptor) для ВПЧ-ассоциированных видов рака органов головы и шеи исследования по оценке эффективности цетуксимаба, моноклонального антитела, блокирующего EGFR, были проведены как среди иммунокомпетентных, так и среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследование ECOG E3205 (NCT00316888) включало 61 пациента без нарушений иммунного статуса и с ПРАК I–III стадий. Участники получали цисплатин, 5-FU, облучение и одновременно с этим 8 еженедельных доз цетуксимаба. Хотя добавление цетуксимаба привело к снижению локорегионарных рецидивов по сравнению с ретроспективными данными (показатель локорегионарных рецидивов через 3 года составил 23 %; $p = 0,03$), уровень токсичности был неприемлемо высоким (токсичность 4-й степени присутствовала у 32 % пациентов, показатель смертности, связанной с лечением, составил 5 %).³² В исследовании с аналогичным дизайном, проведенном Консорциумом злокачественных новообразований при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) (AIDS Malignancy Consortium) и включавшем ВИЧ-положительных пациентов, уровень токсичности 4-й (26 %) и 5-й (4 %) степеней также был неприемлемо высоким.³³ Из-за большой токсичности анти-EGFR-терапия не рекомендуется к применению в качестве радиосенсибилизатора у пациентов с ПРАК.³⁴

Могут ли некоторые пациенты обойтись без химиотерапии?

РКИ, оценивающие возможность отказа от ХТ у пациентов с ранними стадиями болезни, не проводились. Есть ограниченные данные, подтверждающие отличную ОВ и хорошие показатели сохранения анального сфинктера при лечении опухолей размером ≤ 4 см только высокими дозами радиации с использованием комбинации внешнего облучения и брахитерапии.³⁵ При опухолях T1 (размером ≤ 2 см) ЛТ без ХТ позволяет достичь 100 % локального контроля.³⁶ Важно отметить, что в РКИ, на основании которых ХЛТ стала стандартом лечения ПРАК (АСТ I и Исследование EORTC 22861), пациенты с заболеванием T1N0 исключались из числа участников.^{17, 19} В большинстве наблюдений, проводившихся после того, как ХЛТ стала стандартом терапии, пациенты со стадией T1N0 также в них не включались, за исключением АСТ II, в котором 10 % участников имели стадию T1. Из-за недостатка данных клиническое

руководство NCCN рекомендует ХЛТ всем пациентам с локорегионарным ПРАК. «Терапия спасения» при рецидивирующем заболевании связана с серьезными осложнениями, часто требует проведения АПР, поэтому ХТ не следует исключать из протокола лечения пациентов, получающих ЛТ.

Перспективные направления: иммунотерапия

Иммунотерапия является областью активного изучения почти для всех видов рака, в том числе ПРАК. Эффективность иммунотерапевтических препаратов, направленных в особенности против рецептора 1 программируемой клеточной смерти (PD-1), была продемонстрирована для других ВПЧ-ассоциированных видов рака, таких как плоскоклеточный рак органов головы и шеи.³⁷ Благодаря этому успеху началось изучение терапии, направленной против PD-1, у пациентов с метастатическим и неоперабельным рецидивирующим ПРАК, и первые результаты оказались обнадеживающими.^{38, 39} В исследовании 2-й фазы, проведенное Сетью экспериментальных клинических исследований Национального института рака (NCI Experimental Therapeutics Clinical Trials Network), были включены пациенты с рефрактерным, метастатическим ПРАК, которым назначался анти-PD-1 препарат ниволумаб (NCI9673: часть А); показатель объективного ответа составил 24 %, при этом не было отмечено серьезных побочных эффектов.³⁸ Суммарные результаты 2 исследований — фазы 1В KEYNOTE-28 (NCT02054806) и фазы 2 KEYNOTE-158 (NCT02628067), изучавших использование пембролизумаба у пациентов с метастатическим ПРАК, ранее проходивших лечение, продемонстрировали объективный ответ у 11 % пациентов в группе в целом и у 14 % пациентов, опухоли которых экспрессировали PD-L1. Медиана ОВ составила 11,7 мес; у 18 % пациентов отмечались побочные эффекты 3-й и 4-й степени; побочных эффектов 5-й степени не было.⁴⁰

Положительные результаты, достигнутые у пациентов с метастатическими опухолями, привели к тому, что применение иммунотерапевтических препаратов стали изучать у пациентов с местнораспространенным ПРАК. Рандомизированное исследование 2-й фазы (NCT03233711), в котором исследовалась роль поддерживающей терапии ниволумабом после ХЛТ у пациентов с рецидивирующими опухолями высокого риска стадий IIВ и III, уже завершило набор участников. Пембролизумаб также исследуется (NCT02628067) в качестве «терапии спасения» у пациентов с поздними стадиями ПРАК после неудачи по крайней мере одного предшествующего курса лечения.

Лучевая терапия

Какова оптимальная доза облучения?

Оптимальная доза ЛТ для пациентов с ПРАК обсуждается с момента внедрения в клиническую практику режима Нигро, в котором использовалась доза 30 Гр. Ранние исследования с попытками увеличить дозу до 50 Гр не привели к улучшению контроля заболевания; однако после

них стал обязательным прерывистый курс лечения (2-недельный перерыв после 36 Гр) из-за накапливающихся токсических эффектов.^{41, 42} Увеличение общего времени лечения из-за перерывов в ЛТ, как было показано, негативно влияет на локальный контроль и ВБК.^{43, 44} Более низкие показатели БРВ и ОВ у участников исследования RTOG 98-11 с крупными опухолями и вовлечением ЛУ, которые получали дозы до 45 Гр (до 59 Гр при наличии остаточного заболевания),^{23, 45} подтолкнули к дальнейшему изучению возможностей повышения дозы облучения без обязательных перерывов в терапии. Исследование ACCORD 03 оценивало роль высокодозного бустера (20–25 Гр) после дозы в 45 Гр в сравнении со стандартным бустером 15 Гр.³¹ Анализ первичной конечной точки – ВБК – не показал значительной разницы между стандартной и высокодозной бустерной ЛТ (78 % vs 74 %, соответственно; $p = 0,28$). Недавно опубликованный *post hoc* (последующий) анализ исследования АСТ II установил, что пациенты, не получившие всю плановую дозу ЛТ (50,4 Гр), имели более низкие показатели ВВП и ОВ, что указывает на дозозависимую эффективность ЛТ при лечении ПРАК.⁴⁴

Каков оптимальный режим лучевой терапии?

С учетом высокой частоты острых побочных эффектов, отмеченной в нескольких РКИ ПРАК, в том числе в RTOG 98-11, способ доставки ЛТ претерпел серьезные изменения со времени первоначального режима Нигро, в котором использовались 2 противоположных поля облучения – переднее и заднее. Публикация в 2014 г. результатов исследования RTOG 0529 (NCT00423293) подтвердила преимущества модулированной по интенсивности ЛТ (ЛТМИ – intensity-modulated radiation therapy, IMRT) по сравнению с предшествующими технологиями ЛТ благодаря снижению гематологических, желудочно-кишечных и кожных токсических эффектов.⁴⁶ По сравнению RTOG 98-11, в котором применялась неконформная ЛТ, использование ЛТМИ в RTOG 0529 привело к улучшению показателей гематологической токсичности ≥ 2 -й степени на 12 % ($p = 0,03$), желудочно-кишечной токсичности ≥ 3 -й степени – на 15 %, и кожной токсичности ≥ 3 -й степени – на 26 % ($p < 0,01$). Недавно опубликованы долговременные результаты этого исследования.⁴⁷ При медиане наблюдения 7,9 года показатели локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов, ВБК, а также БРВ и ОВ были сопоставимы с результатами у пациентов, получавших более традиционные виды ЛТ. Это подтверждает, что снижение токсичности при ЛТМИ достигается не за счет снижения эффективности. Национальный аудит использования ЛТ для лечения ПРАК в Великобритании показал значительное снижение токсичности у пациентов, получавших ЛТМИ, по сравнению с теми, кого лечили по более ранним технологиям.⁴⁸ По результатам этих исследований ЛТМИ стала стандартным методом лечения ПРАК.

Анализировалось также назначение дополнительной бустерной дозы облучения при крупных опухолях с использованием брахитерапии.^{36, 49–52} Хотя некоторые данные

свидетельствовали в пользу бустерной брахитерапии,^{50, 51} эти результаты не являются универсальными.⁴⁹ Недостаток данных РКИ и неоднозначные результаты ретроспективных анализов привели к тому, что основным методом ЛТ при ПРАК остается дистанционное облучение.

Каковы мишени лучевой терапии?

Поскольку ЛТ при ПРАК с внедрением ЛТМИ стала более конформной, необходимо четкое понимание того, какие именно структуры должны быть мишенями облучения, чтобы избежать развития локорегионарных рецидивов. Комитет RTOG по опухолям ЖКТ (The RTOG Gastrointestinal Committee) учредил рабочую группу по созданию атласа определений избранного таргетного объема облучения, который следует использовать при планировании ЛТМИ.⁵³ Австрало-азиатская группа по исследованиям опухолей ЖКТ (Australasian Gastrointestinal Trials Group) и группа специалистов из Великобритании^{54, 55} разработали подробные контурные атласы с очерчиванием целевого объема облучения у пациентов, проходящих ЛТ. Все эти руководства рекомендуют включать в таргетный объем облучения мезоректальные, пресакральные, внутренние и наружные подвздошные, obturatorные и паховые ЛУ. Границы паховой области в этих атласах варьировались, что приводило к неточностям при определении таргетного объема облучения паховых ЛУ. Исследование по сравнению паттернов метастазов в паховые ЛУ в группе пациентов с тем объемом ЛУ, который был обозначен в опубликованных клинических руководствах, помогло уточнить необходимый объем облучения паховых ЛУ.⁵⁶ Тщательный захват паховой зоны при облучении является ключевым с учетом данных о высокой частоте локорегионарных рецидивов в этой области у пациентов, не получивших таргетного облучения паховой зоны.⁵⁷ Долгосрочные результаты RTOG 0529 не показали изолированных рецидивов в паховые ЛУ, включенные в облучаемый объем.⁴⁷ В этом исследовании ЛТ проводилась в точном соответствии с планом, в том числе в отношении определения контура облучения.^{46, 58}

Будущие направления лучевой терапии

В эру ЛТМИ пересматривается практика повышения дозы для пациентов с высоким риском локальных рецидивов. По результатам обзора использования ЛТМИ для лечения рака анального канала на основе линейной квадратичной модели установлено, что повышение дозы облучения более чем на 5 Гр может улучшить локальный контроль заболевания более чем на 10 %.⁵⁹ Исследование PLATO (Персонализированная доза ЛТ при лечении анального рака) – Международное стандартное рандомизированное исследование, номер ISRCTN88455282) – представляет собой общий протокол, объединяющий три отдельных исследования (АСТ3, АСТ4 и АСТ5), направленных на оптимизацию дозы облучения для ПРАК низкого, промежуточного и высокого риска (номер исследования в Великобритании CRUK/15/007). АСТ5 является

рандомизированным исследованием 2-й, 3-й фаз для пациентов с местнораспространенным ПРАК, сравнивающим результаты ХЛТ с использованием стандартной дозы (52,3 Гр, разделенные на 28 фракций) с 2 и более высокими дозами ХЛТ (58,8 и 61,6 Гр, обе дозы разделены на 28 фракций). Основной проблемой при увеличении дозы облучения является повышенный риск недержания кала.⁶⁰ Этот риск может уравновешиваться потенциальным улучшением локального контроля, и результаты этих проспективных исследований, вероятно, помогут выявить пользу и риски, связанные с этим подходом.

Также оценивается роль деэскалации дозы. Клиническое исследование пациентов с опухолями стадий T1, T2 с узкими или положительными краями, получавших ХЛТ с радиационными дозами всего 30 Гр, продемонстрировало отличный локальный контроль (90 %).¹¹ Три продолжающихся клинических исследования, британские ACT3 и ACT4 и американское DECREASE (NCT04166318), оценивают стратегию деэскалации дозы у пациентов с опухолями стадий T1, T2. ACT3 — это нерандомизированное исследование 2-й фазы, включающее пациентов с опухолями ранних стадий, перенесших хирургическую операцию (локальную резекцию), которое призвано определить, какая тактика является предпочтительной для пациентов с краями более 1 мм — наблюдение или низкодозная ЛТ в сочетании с ХТ при сохранении приемлемого уровня локальных рецидивов. ACT4 — рандомизированное исследование 2-й фазы, включающее пациентов с опухолями промежуточного риска, в котором сравнивается ХЛТ со стандартной дозой (50,4 Гр, разделенные на 28 фракций) и ХЛТ со сниженной дозой (41,4 Гр, разделенные на 23 фракции). И наконец, в исследовании DECREASE в США изучается возможность деэскалации дозы для пациентов с ранними стадиями ПРАК. Исследователи также сравнивают различные способы снижения токсичности ЛТ, такие как использование протонной терапии (NCT03018418).

Хирургическое лечение

Целесообразно ли хирургическое лечение?

Хотя ХЛТ уже сменила радикальное хирургическое вмешательство с АПР для большинства пациентов с метастатическими опухолями, в определенных клинических ситуациях оперативное лечение по-прежнему играет важную роль. Одним из таких случаев является избирательное использование широкого местного иссечения (ШМИ) у пациентов с поверхностно-инвазивным ПРАК, который определяется как полностью удаленная анальная опухоль с отрицательными краями резекции с инвазией в базальную мембрану не более 3 мм и горизонтальным распространением не более 7 мм.⁶¹ Обычно поверхностно-инвазивный ПРАК обнаруживается случайно, когда при подозрении на дисплазию выполняется эксцизионная биопсия. Частота его выявления растет, поскольку увеличивается охват скринингом на рак анального канала групп высокого риска. Ретроспективные данные не показали различий ОВ у па-

циентов, которым проводилось ШМИ, по сравнению с теми, кто получал ХЛТ.⁶² Из-за возрастающей частоты поверхностно-инвазивного ПРАК и хороших результатов ШМИ, сравнимых с ХЛТ, но без сопутствующей токсичности, применение ШМИ за период с 2004 по 2012 г. почти удвоилось (с 17 до 31 %). Следует отметить, однако, что нет однозначных данных по поводу того, что следует считать адекватными краями для ШМИ, поэтому ШМИ следует применять с осторожностью и у тщательно отобранных пациентов; более того, каждый кандидат для ШМИ должен оцениваться и обсуждаться мультидисциплинарной командой.

Иногда после проведения ХЛТ возникает необходимость в хирургической операции в качестве «терапии спасения» или для устранения долговременных токсических эффектов ХЛТ. «Терапией спасения» после незавершенного курса ХЛТ (рецидивирующая или устойчивая к ХЛТ опухоль) является АПР, которая ассоциируется с показателями 5-летней ОВ от 25 до 50 %.^{63–71} Пациентам с рецидивами опухоли в паховой области после ХЛТ следует выполнять иссечение паховых ЛУ с/без АПР, поскольку такой подход может быть потенциально куративным.⁷² Кроме того, операция может потребоваться для устранения токсических эффектов definitivoной ХЛТ. Вторичный анализ результатов исследования RTOG 98-11 показал, что 12 % пациентов потребовалась перманентная колостома из-за осложнений, вызванных ХЛТ, не модулированной по интенсивности (non-IMRT).⁷³ Следует отметить, что при современных методиках ЛТ это происходит редко, и в исследовании RTOG 0529 колостомия не потребовалась ни одному пациенту.

Метастатический рак

Как следует лечить пациентов с метастатическим раком?

Хотя у большинства пациентов с ПРАК болезнь носит локальный характер, за последние десятилетия число случаев с дистальными метастазами утроилось.⁷⁴ Терапией первой линии для пациентов с метастатическими опухолями является дублетная терапия препаратами платины: карбоплатином (или цисплатином) /паклитакселом (или фторурацилом).^{75–79} В исследовании 2-й фазы InterAACT (NCT02051868) пациенты с метастатическим ПРАК были рандомизированы для получения либо карбоплатина и еженедельно паклитаксела, либо цисплатина и инфузионно фторурацила.⁷⁷ В группе карбоплатина/паклитаксела не только была выше медиана ОВ (20 мес vs 12 мес; $p = 0,01$), но и профиль токсичности был более благоприятным (36 % vs 62 %; $p = 0,02$), что делает эту комбинацию предпочтительной для пациентов с метастатическим раком. Изучались также другие режимы, такие как DCF (доцетаксел, цисплатин и фторурацил) и FOLFCIS (фторурацил, лейковорин и цисплатин),^{80, 81} однако комбинация карбоплатин/паклитаксел остается предпочтительной в США, поскольку это единственный режим, эффективность которого подтверждена данными рандомизированных исследований.

Как уже говорилось, для лечения пациентов с метастатическим ПРАК или поздними стадиями рака изучалась также иммунотерапия, поскольку она успешно применяется для лечения других ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолей. Ранее обсуждавшиеся ингибиторы иммунных контрольных точек, направленные против PD-1, ниволумаб и пембролизумаб сейчас одобрены в клинических руководствах NCCN для лечения метастатического ПРАК у пациентов, опухоли которых прогрессируют на фоне ХТ первой линии, поскольку показатель ответа для этих препаратов составляет от 20 до 24%.^{38, 39, 82}

Будущие направления в лечении метастатического рака анального канала

Исследование NCI19673 (часть В; NCT02314169) было расширено до рандомизированного исследования 2-й фазы, изучающего применение ниволумаба с ипилимумабом или без него у пациентов с метастатическим раком анального канала. Набор участников планировалось завершить в декабре 2021 г. В продолжающихся в настоящее время исследованиях изучают роль иммунотерапии как части терапии первой линии у пациентов с метастатическими опухолями. PODIUM-303/InterAACT (NCT04472429) является исследованием 3-й фазы, в котором изучают добавление ретифанлимаба (анти-PD-1 антитела) к стандартной ХТ у пациентов с метастатическим ПРАК, ранее не проходивших лечение.⁸³ Также продолжается исследование EA2176, в котором сравнивается ХТ с добавлением ниволумаба со стандартной ХТ (рандомизация 2 : 1) у пациентов с метастатическим ПРАК (NCT04444921). В этом же исследовании оценивается роль циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) ВПЧ в связи с ответом на терапию и выживаемостью.⁸⁴ Показано, что уровни цоДНК до и после химиотерапии у пациентов с поздними стадиями ПРАК коррелируют с исходами лечения.⁸⁵ Таким образом, в клинических исследованиях изучается использование цоДНК как в качестве прогностических маркеров, так и для корректировки терапии. Помимо цоДНК ВПЧ исследуется полное геномное профилирование опухоли с целью поиска новых подходов к терапии метастатического ПРАК.⁸⁶

Дальнейшее наблюдение

Как меняется тактика последующего наблюдения и ведения пациентов?

Вторичный анализ результатов исследования АСТ II позволили установить, что ответ ПРАК на ХЛТ длится до 26 нед после окончания лечения.⁸⁷ Удивительно, что 72 % пациентов, у которых ПКО на терапию отсутствовал спустя 11 нед, достигли его к 26-й нед. В результате NCCN рекомендует выполнение пальцевого аноректального исследования у пациентов через 3 и 6 мес после лечения для оценки ПКО. Если спустя 6 мес опухоль сохраняется или рецидивирует, рассматривается возможность АПР в качестве терапии «спасения».⁸² В идеале, однако, важно, чтобы хирург проводил обследование во время визитов через 3 и 6 мес

Таблица 2. Основные вехи эволюции терапии плоскоклеточного рака анального канала

Ранний этап лечения ПРАК

- Все местнораспространенные анальные опухоли лечились с помощью абдоминально-промежностной резекции (АПР).
- В 1974 г. использование режима Нигро привело к достижению полного ответа на комбинацию ХТ и ЛТ и, соответственно, к изменению парадигмы лечения.
- АПР была заменена дефинитивной ХЛТ

Химиотерапия

- ХТ плюс облучение эффективнее, чем только ЛТ (ACT I, EORTC 22861).
- MMC + 5-FU эффективнее, чем только 5-FU (RTOG 87-04).
- MMC + 5-FU эффективнее, чем цисплатин + 5-FU (RTOG 98-11, ACT II).
- Индукционная ХТ не показана (RTOG 98-11).
- Поддерживающая ХТ не показана (ACT II, ACCORD 03).
- Капецитабин может использоваться вместо 5-FU (EXTRA, британское исследование).
- Цетуксимаб не рекомендован (ECOG 3205, ACCORD 16).
- ХТ показана даже пациентам с опухолями T1N0.
- В продолжающихся в настоящее время исследованиях изучают использование иммунотерапии одновременно с облучением

Лучевая терапия

- Повышение дозы более 59 Гр у пациентов с заболеванием T3, T4 не приносит пользы.
- Пациенты с опухолями T1, T2 могут безопасно получать максимальную дозу 50,4 Гр.
- ЛТМИ предпочтительнее 3D конформной ЛТ.
- Брахитерапия неэффективна в качестве первичного лечения ПРАК.
- Продолжаются попытки подбора доз лучевой терапии для различных стадий ПРАК (например, эскалация дозы для поздних стадий и снижение для ранних стадий)

Хирургическое лечение

- Широкое местное иссечение приемлемо для опухолей T1, определяемых как поверхностно-инвазивный ПРАК.
- Хирургическое лечение также применяется как терапия «спасения» после ХЛТ

Последующее наблюдение

- Следует подождать до 26 нед, чтобы оценить достижение полного ответа.
- Важно проводить периодическую клиническую оценку пациента с помощью пальцевого ректального исследования

ВИЧ-инфицированные пациенты

- Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов могут получать лечение по стандартной схеме

Лечение токсических эффектов

- Острая токсичность обычно лечится фармакологическими методами.
- Женщинам следует использовать расширители влагалища после терапии, чтобы избежать стеноза.
- Для устранения тяжелых отдаленных токсических эффектов может потребоваться хирургическое вмешательство, чтобы повысить качество жизни пациентов

Сокращения: 3D – трехмерный; 5-FU – 5-фторурацил, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Европейская кооперативная онкологическая группа; EORTC (Eastern Cooperative Oncology Group) – Европейская организация по изучению и лечению рака; RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – Радиологическая онкологическая группа; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛТ – лучевая терапия; ЛТМИ – лучевая терапия с модулированной интенсивностью; MMC – митомицин-С; ПРАК – плоскоклеточный рак анального канала; ХЛТ – химиолучевая терапия; ХТ – химиотерапия.

для оценки состояния рубца или определения наличия опухолей для планирования дальнейшего хирургического вмешательства, поскольку реконструктивная операция обычно требует обращения к пластическим хирургам и ее планирование может занять несколько недель.

У большинства (около 70 %) пациентов со стойким или рецидивирующим ПРАК рецидив возникает в месте первичного очага как правило в течение 24 мес после лечения, что подчеркивает важность оптимального локального контроля.⁸⁸ Лучше всего ПРАК оценивается в процессе клинического обследования после проведенной терапии. Повреждения анального канала плохо визуализируются на компьютерной томографии, а оценка позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии может выявить avidность к фтордезоксиглюкозе в анальном канале в результате воспаления, вызванного терапией, что может привести к ложной оценке. Необходимо подчеркнуть важность личного визита пациента для клинической оценки даже во время пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 г., ковид), когда привычными стали онлайн-консультации, для того чтобы вовремя выявить наличие локального рецидива.

ВИЧ-положительные пациенты

Как лечить ВИЧ-положительных пациентов?

Данные свидетельствуют о том, что клинические исходы у ВИЧ-положительных пациентов не отличаются от исходов у пациентов без ВИЧ-инфекции, и, следовательно, нет необходимости лечить их иначе. Хотя более ранние данные, полученные до начала использования современной активной антиретровирусной терапии, свидетельствовали о том, что требуемые уровни клеток CD4 (cluster of differentiation 4 – кластер дифференцировки 4) должны составлять свыше 200 клеток/мм³, более поздние исследования не показали связи между числом клеток CD4 и токсическими эффектами терапии.^{89–93} Пациенты с осложнениями ВИЧ/СПИДа или низкими уровнями CD4 могут плохо переносить ММС, поэтому им часто назначают цисплатин в дополнение к 5-FU или капецитабину.⁹⁴

Существовали опасения, что онкологические больные с иммуносупрессией могут не получить такой же пользы от иммунотерапии, как пациенты с нормальным иммунным статусом. Как результат, пациенты с ВИЧ до последнего времени исключались из всех клинических исследований иммунотерапии. Однако, как мы видим, иммунотерапия играет все большую роль в лечении ПРАК. Часто ВИЧ-ассоциированные опухоли, такие как ПРАК, связаны и с другой вирусной инфекцией (в случае с ПРАК это – ВПЧ), а вирус-индуцированные виды рака, как полагают, вызывают сильный иммунный ответ из-за присутствия вирусных антигенов.⁹⁵ Наличие иммуногенных вирусных антигенов у пациентов с ВИЧ может компенсировать иммунную дисфункцию у таких пациентов, поэтому иммунотерапевтические препараты также могут принести им пользу.⁹⁶ Современные клинические исследования эффективности иммунотерапии не исключают ВИЧ-положительных пациентов из числа

участников при условии, что их ВИЧ-нагрузка ниже определяемого уровня или число CD4 более 200 клеток/мм³ и заболевание хорошо контролируется.^{83, 84}

Лечение токсических эффектов

Как следует лечить острую и хроническую токсичность химиолучевой терапии?

Несмотря на успехи в методах терапии ПРАК, побочные эффекты ХЛТ являются серьезной проблемой как для пациентов, так и для врачей. Сейчас, когда широко используется ЛТМИ, доля желудочно-кишечных и кожных токсических эффектов 3-й степени и выше составляет около 20 %.⁴⁶ Лечение острой токсичности включает использование препаратов местного действия и обезболивающих при кожных проявлениях, антидиарейных препаратов и спазмолитиков при желудочно-кишечной токсичности; однако в тяжелых случаях может потребоваться приостановка ХЛТ.⁹⁷

Пациенты, перенесшие рак анального канала, часто испытывают отдаленные последствия лечения, включая кишечную, мочевую и сексуальную дисфункцию.^{60, 98, 99} Женщинам, проходящим ХЛТ рака анального канала, рекомендуется использовать влагалищные расширители для предотвращения стеноза влагалища. Нарушения мочеиспускания и кишечная дисфункция часто лечатся консервативно с использованием фармакотерапии, абсорбирующих прокладок, модификации рациона, а также упражнений для укрепления мышц тазового дна. При неэффективности консервативных методов могут потребоваться хирургические вмешательства, которые варьируются от минимально инвазивных процедур, таких как стимуляция нервов, до колостомии и АПР. Отдаленные последствия лечения, беспокоящие пациентов, перенесших рак анального канала, могут существенно снизить качество их жизни, приводя в некоторых случаях к дистрессу.^{100, 101} Это подчеркивает важность адекватного ведения пациентов с ПРАК после окончания лечения.

Выводы

Хотя рак анального канала остается относительно редким заболеванием, его частота растет. За последние полвека лечение ПРАК претерпело значительные изменения. Сейчас продолжается изучение возможностей интенсификации терапии при локорегионарных опухолях поздних стадий посредством добавления иммунотерапии и наращивания дозы облучения, а также снижения интенсивности терапии для пациентов с ранними стадиями болезни посредством использования только хирургической операции или снижения дозы радиации. Понимание необходимости изменения парадигмы терапии ПРАК важно для достижения излечения максимально возможного числа пациентов с минимальными побочными эффектами, влияющими на качество жизни. Кроме того, продолжаются исследования, оценивающие роль иммунотерапии либо в качестве самостоятельного метода, либо в комбинации с цитотоксической ХТ или новыми препаратами в лечении местнораспространенных опухолей высокого риска, а также метастатических опухолей (см. табл. 2).

Литература

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7-34.
- Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2016;46:924-938.
- Baricevic I, He X, Chakrabarty B, et al. High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer*. 2015;51:776-785.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program; National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Anal Cancer. Accessed November 1, 2021. seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html
- Das P, Bhatia S, Eng C, et al. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:794-800.
- Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B Jr. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 1974;17:354-356.
- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Anal carcinoma, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16:852-871.
- Perry WB, Connaughton JC. Abdominoperineal resection: how is it done and what are the results? *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20:213-220.
- Boman BM, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer*. 1984;54:114-125.
- Schraut WH, Wang CH, Dawson PJ, Block GE. Depth of invasion, location, and size of cancer of the anus dictate operative treatment. *Cancer*. 1983;51:1291-1296.
- Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al. Cancer of the anal canal. Model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med*. 1985;78:211-215.
- Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995;76:1731-1736.
- Sischy B, Doggett RL, Krall JM, et al. Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group study no. 8314. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:850-856.
- Doci R, Zucali R, La Monica G, et al. Primary chemoradiation therapy with fluorouracil and cisplatin for cancer of the anus: results in 35 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1996;14:3121-3125.
- Gerard JP, Ayzac L, Hun D, et al. Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatin. Long-term results in 95 patients. *Radiation Oncol*. 1998;46:249-256.
- Peiffert D, Seitz JF, Rougier P, et al. Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol*. 1997;8:575-581.
- Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348:1049-1054.
- Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102:1123-1128.
- Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15:2040-2049.
- Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2527-2539.
- Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer*. 2003;97:1195-1202.
- Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1914-1921.
- Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI Intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344-4351.
- James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:516-524.
- Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA—a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:119-126.
- Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer*. 2014;111:1726-1733.
- Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98:1087-1095.
- Jones CM, Adams R, Downing A, et al. Toxicity, tolerability, and compliance of concurrent capecitabine or 5-fluorouracil in radical management of anal cancer with single-dose mitomycin-C and intensity modulated radiation therapy: evaluation of a national cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101:1202-1211.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Accessed March 6, 2020. [nccn.org/professionals/physician_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls)
- Meropol NJ, Niedzwiecki D, Shank B, et al. Induction therapy for poor-prognosis anal canal carcinoma: a phase II study of the cancer and Leukemia Group B (CALGB 9281). *J Clin Oncol*. 2008;26:3229-3234.
- Peiffert D, Tourmier-Rangeard L, Gerard JP, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:1941-1948.
- Garg MK, Zhao F, Sparano JA, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy in immunocompetent patients with anal carcinoma: a phase II Eastern Cooperative Oncology Group—American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group trial (E3205). *J Clin Oncol*. 2017;35:718-726.
- Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma:

- a phase II AIDS Malignancy Consortium trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:727-733.
34. Tchelebi LT, Batchelder E, Wang M, et al. Radiotherapy and receptor tyrosine kinase inhibition for solid cancers (ROCKIT): a meta-analysis of 13 studies. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5:pkab050.
 35. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum*. 1987;30:324-333.
 36. Deniaud-Alexandre E, Touboul E, Tiret E, et al. Results of definitive irradiation in a series of 305 epidermoid carcinomas of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1259-1273.
 37. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915-1928.
 38. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:446-453.
 39. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol*. 2017;28:1036-1041.
 40. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies [abstract]. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 suppl):4020.
 41. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose escalation in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 92-08. *Cancer J Sci Am*. 1996;2:205-211.
 42. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H Jr, et al. Initial results of a phase II trial of high dose radiation therapy, 5-fluorouracil, and cisplatin for patients with anal cancer (E4292): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:745-749.
 43. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol*. 2010;28:5061-5066.
 44. Glynne-Jones R, Meadows HM, Lopes A, Muirhead R, Sebag-Montefiore D, Adams R; ACT II Study Group. Impact of compliance to chemoradiation on long-term outcomes in squamous cell carcinoma of the anus: results of a post hoc analysis from the randomised phase III ACT II trial. *Ann Oncol*. 2020;31:1376-1385.
 45. Gunderson LL, Moughan J, Ajani JA, et al. Anal carcinoma: impact of TN category of disease on survival, disease relapse, and colostomy failure in US Gastrointestinal Intergroup RTOG 98-11 phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:638-645.
 46. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:27-33.
 47. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, et al. Long-term outcomes of NRG Oncology/ RTOG 0529: a phase 2 evaluation of dose-painted intensity modulated radiation therapy in combination with 5-fluorouracil and mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Published online August 14, 2021. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.08.008
 48. Muirhead R, Drinkwater K, O’Cathail SM, et al. Initial results from the Royal College of Radiologists’ UK national audit of anal cancer radiotherapy 2015. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29:188-197.
 49. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:675-680.
 50. Gryc T, Ott O, Putz F, et al. Interstitial brachytherapy as a boost to patients with anal carcinoma and poor response to chemoradiation: single-institution long-term results. *Brachytherapy*. 2016;15:865-872.
 51. Hannoun-Levi JM, Ortholan C, Resbeut M, et al. High-dose split-course radiation therapy for anal cancer: outcome analysis regarding the boost strategy (CORS-03 study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:712-720.
 52. Frakulli R, Buwenge M, Cammelli S, et al. Brachytherapy boost after Management of anal cancer 12 CA: A Cancer Journal for Clinicians chemoradiation in anal cancer: a systematic review. *J Contemp Brachytherapy*. 2018;10:246-253.
 53. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:824-830.
 54. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1455-1462.
 55. Muirhead R, Adams RA, Gilbert DC. Anal cancer: developing an intensity-modulated radiotherapy solution for ACT2 fractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26:720-721.
 56. Garda AE, Navin PJ, Merrell KW, et al. Patterns of inguinal lymph node metastases in anal canal cancer and recommendations for elective clinical target volume (CTV) delineation. *Radiother Oncol*. 2020;149:128-133.
 57. Blinde SE, Schasfoort R, Mens JW, Verhoef C, Olofsen M, Nuyttens JJ. Inguinal lymph node recurrence in the untreated groin of patients with anal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:578-584.
 58. Kachnic LA, Tsai HK, Coen JJ, et al. Dose-painted intensity-modulated radiation therapy for anal cancer: a multi-institutional report of acute toxicity and response to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:153-158.
 59. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2015;116:192-196.
 60. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. *Radiother Oncol*. 2013;108:55-60.
 61. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:1266-1297.
 62. Chai CY, Tran Cao HS, Awad S, Massarweh NN. Management of stage I squamous cell carcinoma of the anal canal. *JAMA Surg*. 2018;153:209-215.
 63. Renehan AG, Saunders MP, Schofield PF, O’Dwyer ST. Patterns of local disease failure and outcome after salvage surgery in patients with anal cancer. *Br J Surg*. 2005;92:605-614.
 64. Eeson G, Foo M, Harrow S, McGregor G, Hay J. Outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus following failed combined modality treatment. *Am J Surg*. 2011;201:628-633.
 65. Lefevre JH, Corte H, Tiret E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4186-4192.
 66. Correa JH, Castro LS, Kesley R, et al. Salvage abdominoperineal resection for anal cancer following chemoradiation: a proposed scoring system for predicting postoperative survival. *J Surg Oncol*. 2013;107:486-492.

67. Cunin L, Alfa-Wali M, Turner J, Bower M, Ion L, Allen-Mersh T. Salvage surgery for residual primary and locally recurrent anal squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy in HIV-positive individuals. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:527–532.
68. Allal AS, Laurencet FM, Reymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer*. 1999;86:405–409.
69. Schiller DE, Cummings BJ, Rai S, et al. Outcomes of salvage surgery for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2780–2789.
70. Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordiere A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal resection for anal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1495–1501.
71. Hagemans JAW, Blinde SE, Nuytens JJ, et al. Salvage abdominoperineal resection for squamous cell anal cancer: a 30-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1970–1979.
72. Akbari RP, Paty PB, Guillem JG, et al. Oncologic outcomes of salvage surgery for epidermoid carcinoma of the anus initially managed with combined modality therapy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1136–1144.
73. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. US intergroup anal carcinoma trial: tumor diameter predicts for colostomy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1116–1121.
74. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, et al. Recent trends in squamous cell carcinoma of the anus incidence and mortality in the United States, 2001–2015. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:829–838.
75. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, et al. 5-fluorouracil and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer [article in French]. *Bull Cancer*. 1999;86:861–865.
76. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, et al. Platinum-fluoropyrimidine and paclitaxel-based chemotherapy in the treatment of advanced anal cancer patients. *Oncologist*. 2017;22:402–408.
77. Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J Clin Oncol*. 2020;38:2510–2518.
78. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87:125–132.
79. Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget*. 2014;5:11133–11142.
80. Kim S, Francois E, Andre T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1094–1106.
81. Mondaca S, Chatila WK, Bates D, et al. FOLFCIS treatment and genomic correlates of response in advanced anal squamous cell cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18:e39–e52.
82. National Comprehensive Cancer Network. Anal Carcinoma. Version 2.2020. Accessed May 15, 2020. [nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_anal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_anal.pdf)
83. Incyte Corporation. Carboplatin-Paclitaxel With Retifanlimab or Placebo in Participants With Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Anal Carcinoma (PODIUM-303/InterAACT 2). ClinicalTrials.gov identifier NCT04472429. Incyte Corporation; 2020.
84. National Cancer Institute. EA2176: Phase 3 Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel +/-Nivolumab in Metastatic Anal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov identifier NCT04444921. National Cancer Institute; 2020.
85. Bernard-Tessier A, Jeannot E, Guenat D, et al. Clinical validity of HPV circulating tumor DNA in advanced anal carcinoma: an ancillary study to the Epitopes-HPV02 trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25:2109–2115.
86. Morris V, Rao X, Pickering C, et al. Comprehensive genomic profiling of metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Mol Cancer Res*. 2017;15:1542–1550.
87. Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, et al. Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:347–356.
88. de Meric de Bellefon M, Lemanski C, Castan F, et al. Long-term follow-up experience in anal canal cancer treated with intensity-modulated radiation therapy: clinical outcomes, patterns of relapse and predictors of failure. *Radiother Oncol*. 2020;144:141–147.
89. Hoffman R, Welton ML, Klencke B, Weinberg V, Krieg R. The significance of pretreatment CD4 count on the outcome and treatment tolerance of HIV-positive patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:127–131.
90. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmgang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:506–512.
91. Seo Y, Kinsella MT, Reynolds HL, Chipman G, Remick SC, Kinsella TJ. Outcomes of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal cancer in immunocompetent versus immunodeficient patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:143–149.
92. Edelman S, Johnstone PA. Combined modality therapy for HIV-infected patients with squamous cell carcinoma of the anus: outcomes and toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:206–211.
93. Stadler RF, Gregorcyk SG, Euhus DM, Place RJ, Huber PJ, Simmgang CL. Outcome of HIV-infected patients with invasive squamous-cell carcinoma of the anal canal in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1305–1309.
94. Bryant AK, Huynh-Le MP, Simpson DR, Gupta S, Sharabi AB, Murphy JD. Association of HIV status with outcomes of anal squamous cell carcinoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4:120–122.
95. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59–67.
96. Yanik EL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, et al. Association of HIV status with local immune response to anal squamous cell carcinoma: implications for immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2017;3:974–978.
97. Mitra D, Hong TS, Horick N, et al. Long-term outcomes and toxicities of a large cohort of anal cancer patients treated with dose-painted IMRT per RTOG 0529. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2:110–117.
98. Mirabeau-Beale K, Hong TS, Niemierko A, et al. Clinical and treatment factors associated with vaginal stenosis after definitive chemoradiation for anal canal cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5:e113–e118.
99. Sunesen KG, Norgaard M, Lundby L, et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis*. 2015;17:O230–O239.
100. Knowles G, Haigh R, McLean C, Phillips H. Late effects and quality of life after chemo-radiation for the treatment of anal cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2015;19:479–485.
101. Jephcott CR, Paltiel C, Hay J. Quality of life after non-surgical treatment of anal carcinoma: a case control study of long-term survivors. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16:530–535.

Неинвазивная биопсия может быть более быстрым и эффективным инструментом для диагностики опухолей органов головы и шеи, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(3):200–201 © 2020 American Cancer Society.

Мы установили, что только тест на *сHPVDNA* (цодНКВПЧ – свободно циркулирующие опухолевые ДНК, ассоциированные с вирусом папилломы человека – ВПЧ) обладает отличной диагностической точностью. Когда мы добавили к этому тесту результаты визуализации и физического осмотра, это позволило сохранить высокую диагностическую точность и повысить уверенность в диагностике метода, не требующее биопсии опухоли.

Дэниел Фаден (*Daniel Faden*), MD

Новое проспективное обсервационное исследование установило, что тест на внеклеточные ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) помогает диагностировать ВПЧ-ассоциированный плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ВПЧ-ПКРГШ) более точно, быстрее и с меньшими затратами, чем традиционные методы, основанные на анализе опухолевой ткани. Исследование опубликовано в журнале *Clinical Cancer Research* (doi:10.1158/1078-0432.ccr-21-3151).

По мнению исследователей, «ВПЧ-ассоциированные виды рака составляют 5 % всех онкологических заболеваний по всему миру... ВПЧ-ПКРГШ является наиболее распространенным ВПЧ-ассоциированным злокачественным новообразованием в США, и заболеваемость им продолжает расти». Как говорит автор исследования Дэниел Фаден, профессор отделения отоларингологии Массачусетской больницы по лечению глазных

и лор-заболеваний Общеклинической больницы штата Массачусетс Гарвардской медицинской школы и Института Броуда Массачусетского технологического института в Бостоне, цели исследования заключались в сравнении точности диагностики на основании выявления цодНКВПЧ в сочетании с рутинными методами визуализации и физикальным осмотром со стандартным клиническим анализом образца ткани для диагностики ВПЧ-ПКРГШ. Кроме того, исследователи попытались установить с помощью моделей, является ли тест на цодНКВПЧ более быстрым и дешевым методом диагностики, чем тканевая биопсия. «Это первое исследование, в котором изучался неинвазивный метод диагностики ВПЧ-ПКРГШ на основе жидкостной биопсии. Оно подтверждает эффективность этого метода вопреки существующим догам», – говорит доктор Д. Фаден.

Детали исследования

В исследование были включены 70 пациентов с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком ротоглотки, носоглотки и назальных синусов, проходивших лечение в отделении онкохирургии органов головы и шеи Массачусетской больницы по лечению глазных и лор-заболеваний с 21 января 2020 г. по 30 марта 2021 г. (за исключением 4 мес из-за пандемии COVID-19). Всем участникам исследования было не менее 18 лет, и они дали добровольное согласие на забор образца крови во время стандартных диагностических процедур. В окончательный анализ были включены данные 61 пациента, поскольку у 9 больных либо отсутствовали результаты предварительного тестирования на ВПЧ и не были получены

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В проспективном обсервационном исследовании сравнивали неинвазивный метод с использованием жидкостной биопсии для выявления циркулирующих ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) E7 у пациентов с ВПЧ-положительными опухолями органов головы и шеи (ВПЧ-ПКРГШ) со стандартным методом диагностики, основанном на взятии образца ткани с помощью тонкоигольной аспирации (ТИА) или хирургической биопсии.
- Неинвазивный диагностический метод оказался более точным, менее дорогим и позволял сэкономить время.
- Авторы исследования предупреждают, что необходимо собрать больше данных, прежде чем внедрять в клиническую практику метод выявления цодНКВПЧ либо в качестве диагностического теста, либо для мониторинга результатов терапии и выявления рецидивов.

образцы ткани для анализа, либо они уже прошли хотя бы частичное лечение. Контрольная группа состояла из 45 пациентов, у которых был диагностирован ВПЧ-отрицательный ПКРГШ, и 25 здоровых людей без онкологии.

Полученные образцы периферической крови (10–20 мл) обрабатывались для выделения из плазмы цодНКВПЧ. Исследователи разработали и апробировали метод капельной цифровой полимеразной цепной реакции для оценки ДНК

генотипов 16, 18, 33, 35 и 45 ВПЧ Е7. Исследователи также использовали метод моделирования для сравнения результатов жидкостной биопсии и стандартной тканевой биопсии с учетом времени до постановки диагноза (диагностического интервала) и стоимости самой диагностической процедуры (использовался преискуррант Центров обслуживания клиентов Medicaid и Medicare).

Результаты исследования

У 61 % пациентов ($n = 37$), которым был поставлен окончательный диагноз ВПЧ-ПКРГШ, первой диагностической процедурой была тонкоигольная аспирация (ТИА) лимфоузла для забора образца ткани (остальным 39 % проведена хирургическая биопсия). Диагноз ВПЧ-ПКРГШ установлен только в 46 % образцов тонкоигольных аспиратов, отчасти потому, что кистозный некроз узловых метастазов при ВПЧ-ПКРГШ может привести к аспирации недиагностического или не подходящего для выполнения подтверждающих диагностических тестов материала, таких как иммуногистохимический (ИГХ) анализ p16. В таких случаях была необходима повторная ТИА или хирургическая биопсия, что увеличивало стоимость и время диагностики. Исследователи отмечают, что помимо ограничений, связанных с необходимыми критериями образцов для анализа, интерпретация результатов ИГХ p16 на тонкоигольных аспиратах затруднена и варьируется у разных патоморфологов и в разных лабораториях.

Чувствительность и специфичность неинвазивной жидкостной биопсии составили 98,4 и 98,6 % соответственно с положительной и отрицательной прогностической ценностью 98,4 и 98,6 % соответственно. Чувствительность и специфичность комбинированного подхода с использованием результата теста на цоДНКВПЧ и критериев визуализации в сочетании с данными физикального осмотра составили 95,1 и 98,6 % соответственно. Точность неинвазивного метода была гораздо выше, чем точность стандартного анализа;

индексы Юдена (вычисляемый как чувствительность + специфичность – 1) для обоих методов были 0,968 и 0,707 соответственно ($p < 0,001$).

Доктор Фаден считает, что, поскольку использование только метода жидкостной биопсии для диагностики ВПЧ-ПКРГШ, возможно, приведет к излечению от этого вида рака, необходимо добиться 100 %-й специфичности теста. «Ложноположительные результаты должны быть исключены, – говорит он. – Мы установили, что только цоДНКВПЧ обладает отличной диагностической точностью. Когда мы добавили к этому тесту результаты визуализации и физикального осмотра, это позволило сохранить высокую диагностическую точность и повысить уверенность в диагностике метода, не требующего биопсии опухоли».

Исследователи также установили, что использование жидкостной биопсии может сократить время до постановки диагноза – в среднем 26 дней на одного пациента. Это связано с тем, что ожидание очереди на биопсию может занять несколько дней и даже недель, кроме того, сам процесс анализа образца требует времени, в то время как анализ крови можно получить в тот же день и даже ранее. «Это важно, поскольку временной интервал между обращением к врачу и началом лечения, как было показано, является независимым предиктором выживаемости при ВПЧ-ПКРГШ», – считают авторы исследования.

Согласно модели стоимости, использованной исследователями, неинвазивная жидкостная биопсия позволяет сэкономить в среднем более 6 тыс. долл. по сравнению с ТИА или хирургической биопсией.

Интерпретация результатов исследования

«Это исследование стоит в ряду многих других, изучающих возможность использования анализа на цоДНК в диагностике и мониторинге ответа на терапию у пациентов с опухолями органов головы

и шеи», – говорит Анураг Сингх, профессор онкологии и руководитель радиационных исследований в отделении лучевой медицины Комплексного онкологического центра Розуэлл-Парк в Баффало, штат Нью-Йорк. По его опыту, «запоздалое начало лечения из-за невозможности поставить диагноз ВПЧ-положительного рака органов головы и шеи с помощью стандартных процедур является редким случаем. Однако наблюдение за пациентами после лечения для своевременного выявления рецидивов сопряжено со значительными затратами и ложноположительными результатами тестов. В такой ситуации метод жидкостной биопсии может быть выходом из положения, поскольку с его помощью можно более эффективно отслеживать ответ пациентов на терапию. В идеале дополнительным преимуществом для наших пациентов было бы менее сложное и менее затратное тестирование с меньшим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов».

«Основным выводом для исследователей и клиницистов является то, что диагностика ВПЧ-положительного рака органов головы и шеи, основанная на жидкостной биопсии, может быть более точной, менее дорогой и занимать меньше времени, по сравнению со стандартными методами, – добавляет доктор Фаден. – Наши данные подтверждают, что такой подход в будущем может стать реальной альтернативой традиционной тканевой биопсии. Данные по использованию теста на цоДНКВПЧ для диагностики ВПЧ-ассоциированного рака органов головы и шеи продолжают накапливаться, и мы полагаем, что в ближайшем будущем цоДНКВПЧ станет основным инструментом для диагностики и мониторинга этого вида рака. Однако для этого мы должны располагать как можно большим количеством данных масштабных исследований, включающих различные популяционные группы, в том числе хорошо спланированных проспективных клинических исследований с тестированием цоДНКВПЧ по сравнению с существующими методами диагностики».

doi: 10.3322/caac.21725

Дети, перенесшие рак, в дальнейшем сталкиваются с повышенным риском злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(2):100–101 © 2020 American Cancer Society.

Мы знаем, что показатели охвата вакцинацией против вируса папилломы человека (ВПЧ) лиц, перенесших рак в детстве, далеки от оптимальных... Улучшение этих показателей является ключевым для снижения риска развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолей у таких пациентов.

*Ведущий автор исследования
Тара О. Хендерсон
(Tara O. Henderson, MD, MPH)*

В новом исследовании, опубликованном в журнале «Cancer» (doi:10.1002/cncr.33922), установлено, что пациенты, перенесшие в детстве рак, имеют повышенный риск развития злокачественных опухолей, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и что риск преждевременной смерти у таких пациентов также повышен.

Хотя большинство типов ВПЧ не приводят к развитию рака, ряд онкогенных типов (чаще всего ВПЧ-16 и ВПЧ-18) могут вызывать рак шейки матки, влагалища, вульвы, анального канала, полового члена, а также рак ротоглотки. Поскольку появляется все больше доказательств того, что лица, перенесшие в детстве рак, имеют повышенный риск развития последующих злокачественных опухолей, ассоциированных с ВПЧ (ПЗОВПЧ), группа исследователей из ведущих детских онкологических центров изучила факторы, влияющие на риск развития таких опухолей.

Детали исследования

В исследовании лиц, перенесших в детстве рак (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS), авторы использовали данные 24 363 пациентов из 31 медицинского центра Северной Америки. В CCSS включались люди в возрасте до 21 года, которые прожили не менее 5 лет после выявления одного из онкологических заболеваний (рак костей, опухоль центральной нервной системы, лимфома Ходжкина, рак почки, лейкоз, нейробластома, неходжкинская лимфома или саркома мягких тканей), в период с 1 января 1970 г. по 31 декабря 1999 г.

Проведенные ранее исследования показали, что патогенез большинства злокачественных опухолей шейки матки (91%), влагалища (75%), вульвы (69%), анального канала (91%) и ротоглотки (70%) обусловлен инфекцией ВПЧ. Исходя из этих данных, исследователи признали, что «большинство вторичных опухолей указанных локализаций являлись ВПЧ-ассоциированными», даже в случае отсутствия в базе данных CCSS информации о ВПЧ-статусе отдельных опухолей. Авторы статьи также отметили, что эти цифры главным образом основаны на данных об опухолях, диагностированных у взрослых пациентов, что, вероятно, привело к недооценке роли ВПЧ-инфекций у пациентов, включенных в CCSS, поскольку в целом ВПЧ-ассоциированные виды рака диагностируются в гораздо более молодом возрасте, чем опухоли, не связанные с ВПЧ.

Исследователи рассчитали стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) для каждого вида ПЗОВПЧ, используя скорректированные по возрасту,

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Частота развития последующих злокачественных опухолей, связанных с инфекцией ВПЧ (ПЗОВПЧ), у пациентов, перенесших рак в детском возрасте, почти в 3 раза выше, чем в популяции в целом, где кумулятивный риск развития ПЗОВПЧ до 33 лет составлял почти 0,3%.
- У женщин, перенесших рак в детстве, риск развития рака шейки матки и вульвы не превышает показатели риска в общей популяции, однако среди перенесших онкологические заболевания в детстве мужчин и женщин риск рака ротоглотки и анального канала выше, чем в популяции в целом.
- Повышение охвата вакцинацией против ВПЧ лиц, перенесших рак в детстве, является основной мерой, которая будет способствовать снижению развития ВПЧ-ассоциированных видов рака в этой группе населения.

полу и календарному году показатели из программы эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национального института рака (National Cancer Institute). Учитывалось возможное влияние таких факторов, как пол, раса, первичный диагноз, возраст на момент первичного диагноза, курение, лучевая терапия (как зона облучения, так и доза), химиотерапия (алкилирующие агенты, препараты платины и антрациклины рассматривались отдельно) на развитие каждого вида ПЗОВПЧ.

Результаты исследования

Среди участников CCSS у 46 пациентов был диагностирован 1 или более вид ПЗОВПЧ: рак ротоглотки ($n = 44$), рак анального канала ($n = 6$), рак шейки матки ($n = 2$) и вульвы ($n = 2$).

Авторы исследования установили, что частота всех выявленных ПЗОВПЧ была почти в 3 раза выше у лиц, перенесших рак в детском возрасте, по сравнению с популяцией в целом (СКЗ 2,86; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,05–4,00). При анализе отдельных локализаций определено, что риск развития рака шейки матки и вульвы у женщин, перенесших онкологическое заболевание в детстве, не превышал аналогичного риска в общей популяции. Перенесшие рак в детстве имели независимо от пола повышенный риск развития ПЗОВПЧ ротоглотки (для мужчин – СКЗ 4,06; 95 % ДИ 2,37–6,97; для женщин – СКЗ 8,44; 95 % ДИ 4,88–14,61) и рака анального канала (для мужчин – СКЗ 13,56; 95 % ДИ 5,09–36,13; для женщин – СКЗ 9,15; 95 % ДИ 2,29–36,61). Исследователи подчеркивают важность полученных данных, касающихся высокой частоты опухолей ротоглотки у женщин, перенесших рак в детстве, поскольку в общей популяции этот вид рака встречается у женщин реже, чем у мужчин.

По результатам многофакторного анализа риск развития ПЗОВПЧ у мужчин был выше, чем у женщин (СКЗ 2,23; 95 % ДИ 1,09–4,54). По сравнению с теми пациентами, которые не проходили лучевую терапию, риск возникновения ПЗОВПЧ был выше у тех, кто получил лучевую терапию в дозе более 3000 сГр на область головы, шеи и таза (СКЗ 4,03; 95 % ДИ 2,50–6,50). Химиотерапия препаратами платины более 400 мг/мм² (по сравнению с ее отсутствием) также значительно повышала риск возникновения ПЗОВПЧ (СКЗ 4,71; 95 % ДИ 1,91–11,59). В случае постановки диагноза ПЗОВПЧ риск преждевременной смерти повышается почти в 5 раз по сравнению

с отсутствием такого диагноза (СКЗ 4,90; 95 % ДИ 1,83–13,14).

Интерпретация результатов исследования

Доктор Тара О. Хендерсон, профессор педиатрии и директор Центра изучения последствий детского рака (Childhood Cancer Survivors Center) при Детской больнице Комера (Comer Children's Hospital) Университета Чикаго (штат Иллинойс), говорит, что хотя прогноз и исходы детских онкологических заболеваний серьезно улучшились (5-летняя выживаемость сейчас превышает 85 %), из-за предшествующего онкологического диагноза и проведенного лечения пациенты, перенесшие рак в детстве, к сожалению, имеют более высокие показатели риска преждевременной смерти. «Среди большой группы бывших онкологических больных, включенных в анализ, второй, наиболее частой, причиной преждевременной смерти было развитие других первичных опухолей (основной причиной были рецидивы перенесенного рака). Следовательно, важно идентифицировать тех пациентов, у которых высок риск возникновения других новых видов опухолей, чтобы применить профилактические меры или выявить заболевание на ранней стадии, снизив тем самым риск преждевременной смерти», – считает доктор Хендерсон.

«Нам известно, что показатели охвата вакцинацией против ВПЧ лиц, перенесших рак в детском возрасте, далеки от оптимальных. Наши данные свидетельствуют о том, что улучшение этих показателей является ключевым для снижения риска развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных опухолей у таких пациентов», – говорит доктор Хендерсон.

В сопроводительной редакционной статье в журнале «Cancer» (doi:10.1002/spc.33920) группа исследователей в области профилактики рака, возглавляемая доктором Хизер М. Брандт (Программа профилактики ВПЧ-ассоциированных видов рака, Детская исследовательская больница св. Иуды, Мемфис, Теннесси),

указывает на необходимость обратить самое пристальное внимание на возможность развития ВПЧ-ассоциированных видов рака у пациентов, перенесших онкологические заболевания в детстве: «ВПЧ-ассоциированные виды рака можно почти полностью предотвратить с помощью вакцинации и рекомендуемых скрининговых программ».

Исследователи отмечают предельно низкий охват вакцинацией этой категории больных. В программе «Здоровая нация – 2030» была поставлена цель вакцинировать против ВПЧ 80 % подростков в возрасте 13–15 лет, однако исследованием, проведенном в 2017 г., установлено, что полную вакцинацию от ВПЧ в 2012–2015 гг. прошли 40 % здоровых подростков и только 24 % подростков с онкологическими заболеваниями в анамнезе.

Авторы редакционной статьи рекомендуют проведение дальнейших исследований вакцинации против ВПЧ среди подростков с онкологическими заболеваниями, чтобы «установить, какие факторы способствуют привлечению молодежи к вакцинации против ВПЧ и что является причиной недостаточного охвата вакцинацией пациентов, перенесших рак, с учетом возраста, пола, расовой и этнической принадлежности, географического региона и других социальных показателей здоровья».

Доктор Хендерсон добавляет: «Мы знаем, что частота пап-тестов среди женщин, перенесших рак в детстве, примерно такая же, как и в популяции. Вероятно, этим объясняется то, что показатели заболеваемости цервикального рака среди этих женщин не превышают таковые в общей популяции. И это является сигналом для клиницистов о том, что бывшим онкологическим больным необходимо проводить скрининг рака и других локализаций (например, ротоглотки при осмотрах у стоматолога), особенно если пациенты получали облучение данной зоны или химиотерапию препаратами на основе платины».

doi: 10.3322/caac.21717

Интегративная онкология: глобальные проблемы профилактики и лечения рака

Цзюнь Дж. Мао, MD, MSCE¹; Гита Гопалакришна Пиллай, MD (AY)²; Карлос Хосе Андраде, MD³;
Дженнифер А. Лигибел, MD^{4,5}; Партха Басу, MD, PhD⁶; Лоренцо Коэн, PhD⁷; Ихлас А. Хан, PhD⁸;
Карен М. Мустьян, PhD, MPH⁹; Рамманохар Путиедатх, MD (AY)¹⁰; Картар Сингх Джиман, MD (AY), PhD (AY)¹¹;
Лисин Лао, MB, PhD¹²; Рикардо Гельман, PhD¹³; Паоло Касерес Гвидо, PharmD^{14,15}; Габриэль Лопес, MD¹⁶;
Даниэль Ф. Галлего-Перес, MD, DrPH(c)^{15,17}; Луис Алехандро Саликруп, PhD¹⁸

- ¹Центр интегративной медицины Бендхайма, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга, Нью-Йорк, Нью-Йорк;
²Отдел традиционной, альтернативной и интегративной медицины, Отделение предоставления услуг и безопасности, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария;
³Бразильский национальный онкологический институт, Рио-де-Жанейро, Бразилия;
⁴Центр интегративной терапии и здорового образа жизни им. Л. Закима, Онкологический институт Дана-Фарбера, Бостон, Массачусетс;
⁵Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс;
⁶Международное агентство по изучению рака, ВОЗ, Лион, Франция;
⁷Программа интегративной медицины, Отделение паллиативной помощи, реабилитации и интегративной медицины, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас;
⁸Национальный центр по изучению натуральных продуктов, Миссисипский университет, Джексон, Миссисипи;
⁹Онкологический институт Уилмота, Отделение хирургии, Медицинский центр Университета Рочестера, Рочестер, Нью-Йорк;
¹⁰Университет Амрита Вишва Видьяпитхам, Амритапури, Керала, Индия;
¹¹Центральный совет по изучению аюрведических наук, Нью-Дели, Индия;
¹²Университет интегративной медицины штата Вирджиния, Фэрфакс, Вирджиния;
¹³Бразильский академический консорциум по интегративному здравоохранению, Университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия;
¹⁴Группа по изучению фармакокинетики, клинической фармакологии и интегративной медицины, Детская больница Гарраhana, Буэнос-Айрес, Аргентина;
¹⁵Сеть традиционной, альтернативной и интегративной медицины Северной и Южной Америки, Сан-Паулу, Бразилия;
¹⁶Программа интегративной медицины, Отделение паллиативной помощи, реабилитации и интегративной медицины, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас;
¹⁷Школа общественного здоровья Бостонского университета, Бостон, Массачусетс;
¹⁸Центр глобального здоровья и Управление альтернативной медицины в онкологии, Отделение диагностики и лечения рака, Национальный институт рака, Национальные институты здоровья, Роквилл, Мериленд.

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022;72:144–164. © 2021 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций. doi: 10.3322/caac.21706. Epub 2021 Nov 9. Доступно онлайн по адресу cancerjournal.com

Аннотация. Рост заболеваемости и смертности от рака является глобальным вызовом всей мировой системе онкологической помощи, прежде всего в странах с низким и средним уровнем дохода, в которых большая часть населения не имеет доступа к современным методам доказательной профилактики и лечения рака, паллиативному уходу и наблюдению после лечения. В таких странах пациенты чаще всего полагаются на существующие практики традиционной, альтернативной и интегративной медицины (ТАИМ), которые для них более привычны, менее затратны и более доступны. Однако расхождения и противоречия, существующие между официальной медициной и ТАИМ, могут еще больше подорвать усилия по предоставлению онкологического лечения с доказанной эффективностью. Интегративная онкология создает основу для изучения и использования безопасных и эффективных методов ТАИМ наряду с официально признанными методами лечения рака и может помочь восполнить пробелы в предоставлении доказательной, пациентоориентированной онкологической помощи. В этой развивающейся области используют практики изменения привычек образа жизни, психофизические техники (акупунктура, массаж, лекарственная терапия и йога), а также натуральные продукты для облегчения симптомов и улучшения качества жизни онкологических больных. На основе этого обзора глобальных проблем контроля рака и современного состояния интегративной онкологии авторы рекомендуют: 1) обучение и включение специалистов ТАИМ в рабочие группы по контролю рака с целью снижения риска заболеваемости путем изменения привычек образа жизни, приемлемых с точки зрения региональных традиций и культуральных особенностей; 2) разработку и тестирование методов ТАИМ для облегчения симптомов заболевания или побочных эффектов противоопухолевой терапии (боль, бессонница, усталость); 3) распространение и внедрение методов ТАИМ с доказанной эффективностью в качестве составляющей паллиативного лечения и ухода за пациентами, прошедшими терапию от рака, для обеспечения максимально комфортной и достойной жизни во время и после болезни. С методами официальной медицины и ТАИМ, объединенными в единую структуру, интегративная онкология может предоставить всем гражданам мира доступ к безопасной, эффективной, доказательной и ориентированной на конкретную культуру онкологической помощи.

Ключевые слова: выживаемость, глобальное здоровье, политика здравоохранения, профилактика рака, традиционная, альтернативная и интегративная медицина

Введение

Рак является общемировой проблемой и не признает границ. По прогнозам, в течение следующих двух десятилетий заболеваемость раком во всем мире вырастет примерно на 50%.¹ На пути к успешному глобальному контролю рака существует множество препятствий, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД). В этих регионах доступ к качественной онкологической помощи, включая скрининг, квалифицированные кадры, стандартные методы лечения (хирургические операции, химиотерапия, лучевая терапия) и реабилитацию, может быть существенно ограничен.²

Пациенты продолжают использовать для лечения онкологических заболеваний недорогие и доступные традиционные методы лечения, такие как акупунктура, йога, траволечение, характерные для определенных регионов. В западных странах эти методы известны под общим названием «альтернативная» и «комплементарная» медицина.³ С 2002 г. медицинская стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) направлена на поощрение и поддержку признания и использования традиционной, альтернативной и интегративной медицины (ТАИМ) в национальных системах здравоохранения на всех уровнях — от первичного звена до специализированного лечения в стационарах.⁴ Все эти практики мы обозначаем в этой статье термином «ТАИМ».

Хотя ТАИМ широко используется населением в странах с высоким уровнем доходов (СВД)⁵ в качестве дополнения к официально признанной медицине, она может считаться первичной медико-санитарной помощью в СНСД, таких как Чили, Бразилия, сельские районы Индии.^{6–8} Экономическое развитие и международное сотрудничество приводит к тому, что все больше СНСД предпринимают попытки предоставить населению современный онкологический скрининг, лечение и поддерживающую терапию. Несмотря на возрастающее использование во всем мире как ТАИМ, так и официальной медицины, противоречия и конфликты между этими подходами существуют, и их интеграция остается весьма ограниченной. Именно по этой причине развивающаяся область интегративной онкологии может помочь пациентам, их семьям и врачам лучше ориентироваться в этих двух парадигмах лечения. Общество интегративной онкологии (Society for Integrative Oncology, SIO) определяет эту область как пациентоориентированный, доказательный подход к лечению рака с учетом изменения привычек образа жизни, использования психофизических техник и натуральных природных продуктов в сочетании с методами современной официальной медицины.⁹ Интегративная онкология строит мост между официальной и нетрадиционной медициной, обеспечивая современную онкологическую помощь с учетом культурных особенностей и традиций в СНСД.

В октябре 2020 г. более 700 участников присоединились к мировым лидерам и ученым, чтобы больше узнать об интегративной онкологии на виртуальной конференции

«Международные перспективы интегративной медицины в области профилактики рака и лечения онкологических больных», организованной Транснациональным институтом рака (Trans-National Cancer Institute, NCI) и Национальными институтами здоровья (National Institutes of Health, NIH) США. В этом обзоре мы остановимся на основных темах презентаций и дискуссий по глобальной интегративной онкологии, уделив особое внимание проблемам в СНСД, дадим обзор существующих клинических рекомендаций, включающих методы интегративной онкологии. Кроме того, некоторые рекомендации были сформулированы по результатам указанной конференции. В данном обзоре 6 разделов: 1) основные проблемы в онкологии и противораковой борьбе; 2) обзор концептуальных расхождений между ТАИМ и официальной онкологией на примере отдельных регионов, например, Латинской Америки, Африки и Азии (Китай и Индия); 3) современная доказательная база интегративной онкологии; 4) проблемы и возможности проведения исследований в области интегративной онкологии; 5) примеры глобального научного сотрудничества с целью укрепления доказательной базы интегративной онкологии; 6) политические, научные и практические рекомендации по увеличению глобального влияния интегративной онкологии.

Глобальное бремя рака

Во что обходится рак человеку и обществу

В 2020 г. диагноз «рак» услышали свыше 19 млн человек и почти 10 млн стали его жертвами.¹⁰ К 2040 г. количество вновь диагностированных случаев и общее количество смертей, по оценкам, достигнет 28 млн и 16 млн, соответственно.^{11,12} Только затраты на лечение рака в мире ежегодно составляют 1,2 трлн долларов США — это почти 2% мирового валового внутреннего продукта в 2019 г.¹³ Большая часть (80%) глобального онкологического бремени приходится на долю СНСД, однако затраты на борьбу с раком в этих странах составляют лишь 5% от общемировых, и эти страны существенно отстают в предоставлении своим гражданам качественной онкологической помощи.¹⁴ Кроме того, СНСД не в состоянии выполнить цели, заявленные ВОЗ в Программе устойчивого развития 3.4¹⁴ до 2030 г. по снижению на 1/3 преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний, включая рак, по сравнению с 2015 г.¹⁵ Страны с низким индексом человеческого развития (комбинированный показатель основных измерений, зависящих от устойчивости экономики и равных возможностей) характеризуются существенно более высоким уровнем преждевременной смертности из-за поздней диагностики и отложенного доступа к медицинской помощи, а также ограничения возможностей получения качественного лечения.¹⁶ Кроме того, совокупность динамических проблем (отсутствие необходимой инфраструктуры, адекватной политики в области здравоохранения, квалифицированного медперсонала для выполнения скрининга и медицинских вмешательств, доверия к врачам,



Рис. 1. Глобальные проблемы в оказании онкологической помощи

а также преобладания в работе медицинских служб) усугубляет существующие проблемы в предоставлении онкологической помощи (рис. 1). Например, число преждевременных смертей от неинфекционных заболеваний, которые можно было предотвратить с помощью эффективных медицинских вмешательств, увеличилось за несколько десятилетий почти на 50 %: с 23 млн в 1990 г. до более 34 млн в 2017-м; причем 1/3 от этого числа была обусловлена онкологическими заболеваниями.¹⁷

Растущее неравенство в профилактике рака

Недостаточное использование в СНСД высокоэффективных методов профилактики, таких как мероприятия по ограничению курения, вакцинация против вируса гепатита В и вируса папилломы человека (ВПЧ), увеличивает неравномерность онкологического бремени. Более 80 % курильщиков во всем мире живут в СНСД,¹⁸ и многие из этих стран не реализовали в достаточной степени 6 доказательных мер, определенных ВОЗ в Рамочной конвенции по борьбе против табака.¹⁹ Хотя сейчас в Африке потребление табака относительно невелико, существуют опасения по поводу его роста в результате изменений образа жизни, недостаточных профилактических мер, а также активизации табачных компаний на рынке этого континента. В некоторых африканских странах, например в Конго, уже отмечен значительный рост потребления табака среди мужчин.²⁰ В СНСД непропорционально высока заболеваемость видами рака, связанными с вирусными инфекциями, для борьбы с которыми давно существуют эффективные профилактические и терапевтические стратегии. Хронический вирусный гепатит В стал причиной развития 55 % случаев гепатоцеллюлярного рака, диагностированных в 2018 г.²¹ Охват новорожденных вакцинацией против вируса гепатита В во всем мире составляет менее 40 %, при этом между странами наблюдаются колоссальные различия.²² Только 40 % азиатских и 31 % африканских стран ввели программу вакцинации против ВПЧ в 2020 г., хотя основное бремя заболеваемости раком шейки матки приходится именно на эти регионы.²³

Западный стиль жизни способствует росту онкологических заболеваний

СНСД сталкиваются с дополнительными трудностями, связанными с ростом числа онкологических заболеваний и преждевременных смертей, вызванных негативными тенденциями в образе жизни. Заболеваемость раком меняется при миграции жителей Азии или Африки в западные страны. У мигрантов наблюдаются склонность к ожирению и рост заболеваний, ассоциированных с западным стилем жизни, причем уровень онкологической заболеваемости среди них выше, чем на их родине. Несколько эпидемиологических исследований установили, что показатели заболеваемости раком среди мигрантов из Африки и Южной Азии сравниваются с показателями заболеваемости жителей их новой родины на примере всего 1 поколения.^{24–26}

Кроме того, онкологическая заболеваемость в тех СНСД, где в последние десятилетия наблюдается экономический подъем, начинает демонстрировать те же тенденции, что и в западных странах.²⁷ Хотя в Китае, Индии и Бразилии заболеваемость раком молочной железы традиционно была низкой, в крупных городах этих стран показатели заболеваемости этим видом рака близки к западным; это связано с изменениями образа жизни, а также с отсроченным возрастом наступления беременности и изменениями в практике грудного вскармливания.^{28–30} Привычка к полуфабрикатам и фастфуду, активно экспортируемая Западом в СНСД, ведет к росту ожирения и сопутствующих ему заболеваний. В Бразилии, например, почти половина из тех, кто в последние годы имел дефицит массы тела из-за недостаточного питания, сейчас имеют избыточный вес, что связано с малоактивным образом жизни, сниженной физической активностью и пристрастием к фастфуду с низкой питательной и высокой энергетической ценностью.³¹

Ограниченный доступ к онкологическому лечению

Хорошо известно, что недостаток ресурсов и отсутствие взаимодействия между медицинскими организациями способствуют глобальному неравенству в получении

онкологической помощи. Несмотря на быстрое развитие в СВД новых видов противоопухолевой терапии, например таргетной или иммунотерапии, эти виды лечения недоступны большинству населения в СНСД. Более того, доступ к хорошо известным и эффективным видам терапии в большинстве регионов Африки, сельских районах Азии и Латинской Америки остается ограниченным.³² Обеспеченность аппаратами для лучевой терапии на миллион жителей в 2020 г. в странах с низким уровнем дохода приближалась к нулю, составляя в среднем 0,0 (0,0–0,4), по сравнению с 5,1 (0,4–11,6) в СВД.³³

В статье, недавно опубликованной в журнале *Lancet Oncology*, отмечалось, что 5-летняя выживаемость женщин с диагнозом «рак молочной железы» в СНСД и СВД отличается в 25 раз (3,5 % vs 87 %). По оценкам тех же авторов, применение стандартного пакета мер по скринингу и лечению (визуализация, хирургическая операция, лучевая и химиотерапия), улучшение доступа к медицинской помощи могут повысить выживаемость в СНСД с 3,5 до 55,3 %.³⁴ Неадекватные схемы охвата населения медицинской помощью также приводят к ограничениям в предоставлении противораковой терапии.³⁵ Пациентам в СНСД часто недоступны даже некоторые стандартные традиционные методы лечения, а оплата из своего кармана является доминирующим средством финансирования здравоохранения во многих из этих стран.³⁶ Это ведет к повышенному риску неблагоприятных финансовых исходов, таких как обнищание из-за трат на лечение и смерть, особенно в семьях с низкими доходами.³⁷

Помимо стоимости, лечение онкологических больных в СНСД осложняется недоверием к официальной медицине. Более половины онкологических пациентов в африканских странах южнее Сахары предпочитают обращаться к традиционным целителям из-за слабой доступности, высокой стоимости, стигматизации и мифов, связанных с западной медициной.³⁸ Однако недостаток знаний в области онкологии у местных врачей, использующих ТАИМ, часто приводит к поздней диагностике и печальным исходам. В тех случаях, когда у пациентов есть доступ к достижениям современной медицины, ранняя диагностика и лечение способствуют увеличению выживаемости.

Недостаточный уровень выживаемости и паллиативной помощи

Старение населения также является фактором, способствующим глобальному увеличению числа пациентов, перенесших рак; по прогнозам ВОЗ, число людей старше 60 лет к 2050 г. возрастет вдвое.³⁹ Старение и последствия перенесенного онкологического заболевания могут создавать особые трудности для пациентов. Несмотря на прогресс в области поддерживающей терапии, существует еще много пробелов в борьбе с такими комплексными симптомами, как тревожность, боль, утомляемость, бессонница, нейропатия и когнитивная дисфункция.^{40, 41} Кроме того, физические, эмоциональные и социальные последствия рака могут

сохраняться в течение многих лет после окончания лечения,⁴² создавая дополнительную нагрузку на инфраструктуру и ресурсы систем здравоохранения.⁴³

Раннее применение паллиативной помощи, которую ВОЗ рассматривает в качестве важного компонента лечения онкологических заболеваний и улучшения качества жизни,⁴⁴ также не везде осуществляется. Например, только 29 % онкологических пациентов в странах со средним уровнем дохода и 10 % пациентов в странах с низким уровнем имеют доступ к пероральному морфину для облегчения боли.⁴⁵ В Индии и Китае отсутствует национальная политика и государственное финансирование паллиативной помощи,^{46, 47} и только 12 африканских стран сообщили о существовании отдельной национальной программы паллиативного лечения.⁴⁸ Таким образом, решение этой проблемы на культурном и социально-экономическом уровне признается насущной необходимостью для поддержки пациентов с поздними стадиями рака и их семей в СНСД.

Проблемы внедрения традиционной, альтернативной, интегративной медицины в официальную онкологическую помощь

Во многих СНСД методы ТАИМ имеют глубокие корни в общественной культуре и традициях. Адекватное применение этих методов может помочь решить некоторые глобальные проблемы онкологии,⁶ однако между ТАИМ и официальной медициной существуют определенные трения. Ключевые различия между ними затрудняют их взаимодействие и интеграцию.

Официальная медицина использует для понимания сущности болезни подход, направленный снизу-вверх (от микро- к макроуровню), исследуя влияние структурных изменений на функцию. ТАИМ, напротив, основана на подходе сверху-вниз (от макро- к микроуровню), изучая, как функция обуславливает структуру.⁴⁹ Западная медицина и ТАИМ исповедуют разную философию и используют разные подходы к лечению (рис. 2). Официальная онкологическая парадигма фокусирует внимание на лечении рака как биологической болезни с идентифицируемыми мутациями и мишенями. Методы лечения имеют ясные, научно обоснованные механизмы и оцениваются в строгих клинических исследованиях с четко определенными конечными точками. В результате методы современной онкологии (онкохирургия, химиотерапия, лучевая, гормональная, таргетная и иммунотерапия) позволили значительно улучшить показатели выживаемости при многих видах рака. ТАИМ, наоборот, часто полагается на древние теории и народную мудрость, а также тысячелетнюю эмпирическую практику данной культуры и сообщества. Лечение направлено на больного, а не на саму болезнь, и основано на холистическом подходе к здоровью как к взаимодействию тела, разума и духа. Терапевтические методы включают траволечение, акупунктуру, мануальную терапию, духовные практики и преследуют цель достижения гармонии пациентом, независимо от наличия болезни.

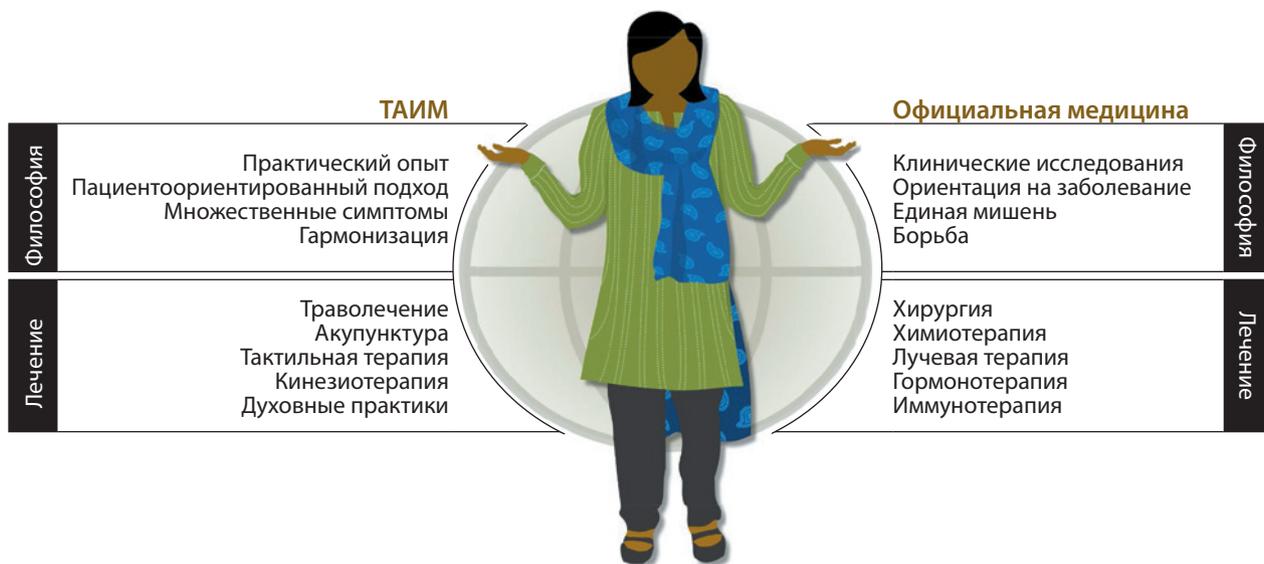


Рис. 2. Различия между традиционной, альтернативной, интегративной медициной (ТАИМ) и официальной медициной в странах с низким и средним уровнем дохода

Примеры успехов и трудностей объединения традиционной, альтернативной, интегративной и официальной медицины в странах с низким и средним уровнем дохода

Признавая существование противоречий между ТАИМ и официальной медицинской практикой, во многих СНСД работают над интеграцией традиционных практик врачевания и современной онкологической помощи. Ниже на примерах стран Латинской Америки, Африки и Азии (Индии и Китая) мы освещаем некоторый уникальный опыт и проблемы, существующие в сфере оказания практической онкологической помощи, научных исследований и финансирования.

Латинская Америка

В латиноамериканских странах практики ТАИМ широко применяются в лечении рака.^{50–54} По оценкам, от 50 до 90 % онкологических больных, как взрослых, так и детей, используют ТАИМ.^{53, 55–62} Чаще всего прибегают к натуральным продуктам и пищевым добавкам, за которыми следуют духовные практики. Более признанные психофизические техники, такие как медитация, йога, тай-чи, акупунктура, массаж, музыкальная и танцевальная терапия, арт-терапия (мандала), садоводческая терапия также практикуются в Бразилии, Аргентине и Чили.^{50, 53, 56, 58, 59, 61, 63}

Хотя широкое распространение подобных практик способствовало их более частому официальному признанию, их внедрение не стало повсеместным. В Аргентине 2 медицинских центра — Педиатрический госпиталь Гаррахан и Фонд борьбы с лейкемией FUNDALEU (Foundation to Fight Leukemia) — применяют ТАИМ в клинической практике на основании медицинских рекомендаций. В Чили Клиника Алемана, Фонд Артуро Лопеса Переса, Национальный

институт рака и Госпиталь Кальво Маккенны предлагают услуги ТАИМ онкологическим больным наряду с западными видами терапии.^{64, 65} Несколько медицинских центров в Бразилии учредили программы интегративной онкологии, уделяя особое внимание научному подходу к лечению, обучению и исследованиям: Больница им. Альберта Эйнштейна в Сан-Паулу, а также онкологические центры, связанные с Бразильским национальным институтом рака (Национальный онкологический институт в Рио-де-Жанейро и университетские больницы Сан-Паулу и Форталесы).^{66–70} В Бразилии существует национальная политика, интегрирующая ТАИМ в Объединенную систему здравоохранения, состоящую сейчас из 29 клиник.^{71–73} Несмотря на официальное признание этой политики, данные практики, как правило, не предлагаются онкологическим больным в обычных медицинских центрах. Кроме того, врачи не всегда спрашивают своих пациентов о том, используют ли они ТАИМ, а значит, степень пользы и безопасности, например, при взаимодействии траволечения и лекарственных препаратов, неизвестна.^{59, 74, 75}

Кроме того, достоверные научные данные о методах ТАИМ, используемых в Латинской Америке, практически отсутствуют. Почти все исследования являются доклиническими и включают только использование растений. Особенно активно изучаются некоторые местные и экзотические виды семейства анноновых (Annonaceae), ремнецветных (Loranthaceae) и яснотковых (Lamiaceae).^{76–81} Несколько клинических исследований ранних фаз продемонстрировали предварительную эффективность некоторых растений из бассейна р. Амазонки (*Uncaria tomentosa* и гуарана) в лечении побочных эффектов противоопухолевой терапии, таких как нейтропения, анорексия, астения, и улучшении качества жизни.^{82–86} Министерство здравоохранения Бразилии поручило Бразильскому научному консорциуму

по интегративному здравоохранению, а также Латиноамериканскому и Карибскому центру информации в области здравоохранения / Панамериканской организации здравоохранения разработать клинические руководства, основанные на систематических обзорах клинических данных и результатов лечения, связанных с такими характерными для онкологических больных симптомами, как утомляемость, боль, тошнота и рвота.⁶⁷

Африка

Для большинства жителей Африки современное онкологическое лечение практически недоступно. Причины этого – недостаток квалифицированных специалистов и отсутствие требуемой инфраструктуры. Там, где эти ресурсы имеются, они сконцентрированы в немногих крупных городах (в основном в столицах) соответствующих государств. Недостаток ресурсов делает онкологическое лечение чрезвычайно дорогим и абсолютно недоступным для большинства населения. Следовательно, ТАИМ часто становится первой линией терапии для больных с симптомами онкологических заболеваний. Для значительной части больных ТАИМ так и остается единственным имеющимся в наличии средством медицинской помощи.^{87–90}

Традиционная африканская медицина, практикуемая в большинстве сообществ, делится на гадание, спиритизм и траволечение. Часто эти практики сочетаются в различных пропорциях, которые варьируются у разных целителей.⁹¹ Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что использование трав для лечения рака в Африке составляет примерно 40 % – самый высокий показатель для всех континентов.⁹² Из-за отсутствия современных средств многие онкологические пациенты используют растительные препараты в качестве монотерапии. Результатом отсутствия популяционного скрининга и недостаточных диагностических возможностей является тот факт, что рак часто обнаруживают на поздних, неизлечимых стадиях. Таким пациентам практики ТАИМ приносят облегчение и утешение вплоть до смерти. Таким образом, в Африке традиционная медицина часто становится первой и единственно доступной терапией рака, которая начинает применяться, как только поставлен диагноз.⁹⁰ В городах, где есть возможности для современного лечения, несколько исследований, проведенных на базе больниц в Нигерии, Тунисе и Марокко, показали, что среди пациентов, находящихся на лечении, было распространено использование ТАИМ, что создает потенциал для взаимодействий фармацевтических препаратов с травами.^{93–95} Методы ТАИМ также могут оказывать побочные действия и способствовать развитию почечной и печеночной токсичности, нанося вред здоровью пациента; несмотря на частое использование народных средств, врачи редко спрашивают о них своих пациентов.^{93, 94} С учетом широкого использования в Африке ТАИМ для лечения рака, важно проводить хорошо спланированные, целенаправленные клинические и экспериментальные исследования безопасности

и эффективности этих практик, чтобы определить рациональность их использования на различных этапах онкологического континуума.^{87–89}

Индия

Плюралистическая система здравоохранения, существующая в Индии, предоставляет пациентам доступ к ТАИМ, которая известна в этой стране как AYUSH (Ayurveda, Yoga and Naturopathy, Unani, Siddha, Sowa Rigpa, and Homeopathy – аюрведа, йога и натуропатия, унани, сиддха, сова ригпа и гомеопатия). По опубликованным данным, в Индии использование ТАИМ онкологическими больными составляет от 24 до 39 %, ^{96–98} причем предпочтение отдается аюрведе.⁹⁷ Однако эти оценки базируются на небольшой выборке и могут не отражать реальную ситуацию среди больных раком. Недостаточность данных о применении ТАИМ создает почву для недооценки потенциального вреда и пользы этих практик, а также их взаимодействия с химиотерапевтическими препаратами. Использование ТАИМ связано с запоздалым обращением к онкологам,⁹⁶ что ведет к отсрочке в постановке диагноза и назначении лечения, а значит, к росту смертности. И наоборот, польза ТАИМ для онкологических больных недостаточно освещается и остается незамеченной.

Несмотря на плюрализм системы здравоохранения в Индии, политика, обеспечивающая взаимодействие ТАИМ и официальной медицины, отсутствует. Врачи, использующие эти различные системы, работают независимо друг от друга, и их интеграция проблематична из-за взаимного недоверия.⁹⁹ По этой причине интегративная онкология в Индии недостаточно развита. В различных государственных и частных больницах предпринимались отдельные попытки использовать практики AYUSH для лечения онкологических больных. Например, несколько онкологических центров создали дополнительные отделения, использующие аюрведу/AYUSH для улучшения качества жизни пациентов, проходящих лечение от рака. Кроме того, в аюрведическом онкологическом центре в Пуне предпринимается попытка комбинации препаратов, используемых в аюрведе, и современных методов, таких как химиотерапия, и есть предварительные данные о пользе такого подхода.¹⁰⁰

Исследования AYUSH и рака преимущественно доклинические и сконцентрированы на противоопухолевых свойствах растений и растительных препаратов, при этом наиболее изучены куркума длинная (*Curcuma longa*) и ашваганда (*Withania somnifera*).^{101, 102} Некоторые используемые в аюрведе препараты, по-видимому, обладают химиопротективным, антиметастатическим, антипролиферативным, химио- и радиосенсибилизирующим действием.^{103–107} Чтобы использовать эти их свойства для осуществления эффективных медицинских вмешательств, необходимы хорошо спланированные и строго контролируемые клинические исследования. Одно исследование, включавшее 36 пациентов, проходивших химио- и лучевую терапию, показало, что аюрведический препарат Rasayana Avaleha,

используемый в качестве адъювантного средства, может смягчить нежелательные эффекты лечения, такие как рвота, мукозит, алопеция и агевзия.¹⁰⁸ Ограниченные возможности финансирования, недостаток исследовательской подготовки и этические вопросы — это только некоторые из проблем, стоящих перед индийскими исследователями роли ТАИМ в лечении рака.

Китай

Традиционная китайская медицина (ТКМ) имеет глубокие корни в китайской культуре и повседневной жизни и считается национальным символом.¹⁰⁹ От 75 до 80 % пациентов в Китае пользуются ТКМ после постановки онкологического диагноза, при этом чаще всего применяют фитотерапию (55–75 %), реже — тай-чи/цигун (7 %) и акупунктуру (1–5 %).^{110–112} ТКМ широко интегрирована в практику онкологических клиник в Китае и применяется наряду с западной медициной.¹¹³ Более того, современные методы диагностики (патоморфология, визуализация) и лечения (хирургическое вмешательство, химио-, лучевая и гормональная терапия) доступны в онкологических отделениях элитных больниц наряду с методами ТКМ. Анализ данных медицинского страхования показал, что 42 % стационарных онкологических больных в Китае используют травы ТКМ, а 25 % сочетают ТКМ со стандартными противоопухолевыми препаратами.¹¹⁴ Кроме того, традиционные растительные составы и противоопухолевые препараты ТКМ внесены в Национальный каталог лекарств Базового медицинского страхования Китая.

В Гонконге в 2014 г. официальный представитель Особого административного района объявил о запуске пилотной программы китайско-западной медицины в 3 государственных больницах. Программа включала интеграцию акупунктуры и китайской фитотерапии для лечения пациентов с поздними стадиями рака.¹¹⁵ Результаты показали, что подобная практика безопасна и осуществима, и в 2017 г. программа была внедрена в 8 больницах. Клинические исследования, проведенные в Гонконге, также продемонстрировали пользу акупунктуры для онкологических больных, в том числе уменьшение потребности в обезболивающих после операции, а также улучшение когнитивной функции и снижение периферической нейропатии, вызванной химиотерапевтическими препаратами.^{116–118}

В континентальном Китае на фоне быстрого экономического роста правительство и промышленность инвестируют в фундаментальные, клинические и эмпирические исследования применения практик ТКМ в онкологии.¹¹⁹ Например, в проспективном когортном исследовании использование рекомендованных врачом растительных препаратов ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов со II и III стадией колоректального рака.¹²⁰ В клиническом исследовании 2-й фазы, препарат ТКМ Reshen Yangrong Tang снижал усталость, вызванную болезнью.¹²¹ По данным систематического обзора и метаанализа, акупунктура умеренно ассоциировалась со снижением

болевых ощущений у онкологических пациентов.¹²² Несмотря на некоторый прогресс, ТКМ часто связана с использованием сложных растительных составов, индивидуально прописываемых в зависимости от симптомов у пациента; следовательно, необходимо повысить качество клинических исследований, разработав стандартизированные диагностические критерии, подходы к лечению и методы оценки результатов в соответствии с характеристиками ТКМ.¹²³

Несмотря на широкое использование ТКМ, в Китае и соседних регионах сохраняются проблемы, связанные с доступностью всего комплекса этих медицинских услуг. В одном из опросов, посвященных барьерам на пути получения медицинской помощи, 42 % респондентов отметили такие связанные с ТКМ проблемы, как потенциальные побочные эффекты, препятствие официальному медицинскому лечению, недостаток научного обоснования ТКМ, логистические трудности (42 %), включая процесс приготовления травяных отваров, доступность квалифицированных специалистов ТКМ, а также стоимость и возможности длительного лечения.¹²⁴ Эти данные подтверждают необходимость расширения фундаментальных и клинических исследований ТКМ, увеличения доказательной базы, а также применения более удобных пациентоориентированных подходов к использованию ТКМ в онкологической практике.¹²⁴

Современное состояние и доказательная база интегративной онкологии

Как показывают приведенные примеры, несмотря на многочисленные вопросы, практика официальной медицины и ТАИМ не обязательно исключают друг друга. Надлежащая интеграция практик ТАИМ с доказанной эффективностью и методов западной медицины поможет преодолеть существующие проблемы и создать инклюзивную среду, в которой как философия, так и подходы к лечению смогут эффективно сосуществовать, способствуя улучшению клинических исходов. Ориентируясь на эту цель, мы представляем обзор современного состояния интегративной онкологии и ее роли в решении глобальных проблем профилактики и лечения рака. За последние 20 лет ведущие североамериканские онкологические центры, включая Мемориальный онкологический центр им. Слоуна—Кеттеринга, Онкологический институт Дана—Фарбера, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, разработали клинические, образовательные и исследовательские программы в ответ на растущие запросы онкологических пациентов о включении ТАИМ в официальные протоколы лечения рака и ухода за больными, перенесшими рак. NCI также учредил Управление по использованию нетрадиционной и альтернативной медицины в онкологии (Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine, OCCAM) для координации и расширения исследований возможностей ТАИМ в профилактике, диагностике и лечении рака, его симптомов и побочных эффектов стандартной терапии.¹²⁵ К 2016 г. большинство из 45 онкологических центров, работающих

Таблица 1. Клинические руководства Национальной всеобщей онкологической сети по использованию методов интегративной медицины для поддерживающей терапии^{130–136}

Симптомы, связанные с онкологией	Акупунктура	Массаж	Медитация/ MBSR*	Йога	Музыкальная терапия	Упражнение	Питание
Боль у взрослых	×	×	×	×		×	
Астения	×	×	×	×		×	×
Нарушения сна			×	×			
Дистресс (тревожность / депрессия)			×	×	×	×	×
Когнитивная дисфункция			×	×			
Приливы / ночная потливость	×			×		×	
Сексуальная дисфункция			×	×			
Тошнота / рвота	×			×	×		
Анорексия						×	×

*MBSR (mindfulness-based stress reduction) – снижение стресса на основе осознанности.

под эгидой NCI, на своих вебсайтах предоставляли пациентам информацию о методах интегративной медицины, таких как акупунктура/массаж (73 %), медитация/йога (68 %), а также консультации диетологов (91 %), сведения о пищевых добавках (84 %) и травах (67 %). Большинство центров также оказывали эти услуги.¹²⁶ Основываясь на 20-летних клинических исследованиях, в том числе на данных высококачественных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), такие организации, как SIO и Американское общество клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology, ASCO – ведущая онкологическая организация), рекомендуют интегративную медицину для поддерживающего лечения при различных симптомах, связанных с заболеваниями.^{127–129} Кроме того, клинические руководства Всеобщей национальной онкологической сети (the National Comprehensive Cancer Network, NCCN) включают акупунктуру, массаж, медитацию, йогу, музыкальную терапию, физические упражнения и питание в список рекомендаций по облегчению таких распространенных симптомов, как усталость, боль, тошнота, рвота, приливы и нарушения сна (табл. 1).^{130–136} В нашем обзоре мы также даем краткие сведения об отдельных методах интегративной медицины.

Управление образом жизни

Пропаганда здорового образа жизни выступает основным компонентом интегративной онкологии и важнейшим аспектом профилактики рака. Отказ от курения – это ключевая стратегия в области онкопрофилактики на популяционном уровне.^{137–139} Исследования, в которых изучались такие факторы риска, как неправильное питание, недостаточная физическая активность, а также лишний вес или ожирение, были в основном обсервационными. Однако со временем были получены достоверные научные данные, подтверждающие связь этих факторов с онкологическими заболеваниями, и, как сейчас полагают, до 50 % случаев рака можно предотвратить путем изменения привычного образа жизни.¹⁴⁰ Алкоголь давно признан канцерогеном, и снижение его потребления уменьшает риск развития более 12 видов рака.¹⁴¹ Безопасный секс и вакцинация снижа-

ют риск ВПЧ-ассоциированных видов рака, а защита от солнечных лучей – риск развития меланомы и других видов рака кожи.¹⁴²

Те же аспекты образа жизни (нездоровый рацион питания, недостаточная физическая активность, избыточный вес) способствуют прогрессированию заболевания и повышают смертность от нескольких видов рака.¹⁴³ Избыточный вес и ожирение ассоциируются с более чем 12 видами злокачественных опухолей и ответственны за 5–8 % случаев рака.^{144–148} Кроме того, они связаны с повышенным риском смерти от нескольких распространенных видов рака, таких как рак молочной железы, предстательной железы, колоректальный рак.^{149–151} Одно из тревожных наблюдений в отношении населения СНСД состоит в том, что модуляция основных биологических путей, связанных с метаболическим синдромом, таких как развитие диабета, а также с другими факторами риска развития рака в популяции с избыточным весом, происходит при более низких значениях массы тела, чем в западных странах.^{152, 153} Ожирение также способствует снижению физической активности.

Важно отметить, однако, что избыточный вес, малоподвижный образ жизни, неправильное питание и другие особенности образа жизни являются модифицируемыми факторами. В исследовании Look AHEAD (номер идентификатора в ClinicalTrials.gov: NCT03952728), в котором оценивалось влияние мер по снижению веса на риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом 2-го типа, заболеваемость видами рака, связанными с ожирением, у участников, рандомизированных в группу снижения веса, была на 20 % ниже, чем в контрольной группе.¹⁵⁴ Другие исследования показали, что у людей, употребляющих в основном растительную пищу с высоким содержанием пищевых волокон, риск развития многих видов рака ниже; кроме того, у таких людей наблюдается лучший ответ на противоопухолевую терапию, и они дольше живут после постановки онкологического диагноза.¹⁴⁰ Недавние исследования также показывают, что 30 мин легкой или умеренной физической активности ассоциируются со снижением риска смерти от рака на 8 и 31 % соответственно.¹⁵⁵ Сейчас проводятся крупно-

масштабные рандомизированные исследования для оценки влияния снижения веса, повышенной физической активности и модификации рациона питания на исход заболевания у лиц с ранними стадиями рака.^{156–160}

С глобальной эпидемией рака невозможно справиться только с помощью терапии. Хотя в прецизионные методы лечения и раннюю диагностику ежегодно инвестируются миллиарды долларов, профилактика рака путем модификации образа жизни остается самым доступным и эффективным методом снижения онкологической заболеваемости.

Психосоматические методы

Психосоматические методы лечения, такие как акупунктура, медитация, массаж и йога, имеют достаточную доказательную базу, подтверждающую их эффективность в снижении симптоматики во время и после лечения.

Акупунктура

Исследования показывают, что акупунктура, метод ТКМ, основанный на стимуляции особых точек на теле с помощью игл, помогает контролировать боль при раке.^{161–163} По имеющимся данным существует ряд доказательств того, что акупунктура и/или надавливание на определенные точки снижают потребность в анальгетиках и уменьшают боль.¹²²

Согласно данным одного РКИ 3-й фазы, у пациенток, перенесших рак молочной железы и получающих ингибиторы ароматаз, применение акупунктуры ассоциировалось с уменьшением боли в суставах по сравнению как с имитационной акупунктурой, так и с обычным лечением. Например, около 60 % из тех, кто получал акупунктуру, отмечали клинически значимое уменьшение боли по сравнению с 30 % пациенток в группах имитационной акупунктуры и обычного лечения.¹⁶⁴ Недавнее крупное РКИ (360 пациентов с хроническими скелетно-мышечными болями, прошедших лечение от различных видов рака) показало, что как электроакупунктура, так и аурикулярная акупунктура, снижали симптомы боли на 1,9 и 1,6 балла соответственно, согласно Краткому опроснику по оценке боли (Brief Pain Inventory), уменьшали потребность в анальгетиках и улучшали качество жизни по сравнению с обычными методами лечения.¹⁶⁵ Несколько клинических исследований с участием пациенток, перенесших рак молочной железы, подтверждают, что применение акупунктуры приводит к длительному контролю приливов и при этом вызывает меньше побочных эффектов, чем габапентин и ванлафаксин.^{166–168} Кроме того, клинические руководства SIO, ASCO и NCCN рекомендуют акупунктуру в числе методов лечения побочных эффектов химиотерапии — тошноты и рвоты, а также болевого синдрома.^{128–130, 132, 134}

Массаж

Тактильное воздействие на мышцы и соединительную ткань, известное как лечебный массаж, изучалось в контексте применения химиотерапии, было показано, что этот

метод снижает усталость, боль, тошноту и тревожность у пациентов во время активного лечения, не вызывая при этом побочных эффектов.^{169, 170} Массаж также широко применяется для лечения депрессии, бессонницы и боли у пациентов с различными видами рака.^{171–177} РКИ, в которое входили 380 пациентов с поздними стадиями рака, испытывающие умеренные или сильные боли, установило, что массаж эффективен для немедленного уменьшения болевых ощущений и улучшения настроения ($p < 0,001$).¹⁷⁸ Кроме того, в рандомизированном исследовании ранней фазы, включавшем 66 пациенток после лечения от рака молочной железы, установлено, что 6-нед курс шведского лечебного массажа привел по сравнению с контрольной группой к клинически значимому снижению симптомов усталости: –16,5 балла по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory), что являлось первой конечной точкой исследования.¹⁷⁹ Систематический обзор и метаанализ, на основе 12 высококачественных и 4 низкокачественных РКИ, изучавших использование лечебного массажа для снижения боли у онкологических больных, продемонстрировали его эффективность. По сравнению с контрольной группой, массаж также снижал усталость и тревожность.¹⁸⁰ Применение специальной техники, известной как мануальный лимфодренаж, у пациенток с раком молочной железы уменьшало лимфатический отек¹⁸¹ и предотвращало образование вторичной лимфедемы.^{182, 183} ASCO одобрило клиническое руководство SIO по применению массажа для лечения депрессии и расстройств настроения, а NCCN рассматривает массаж в качестве терапевтической опции для снижения симптомов боли и усталости.^{128–130, 132, 133}

Медитация

Медицинские вмешательства, затрагивающие сознание, такие как медитация, фокусируют внимание на чувствах и ощущениях в данный момент без их оценки и анализа. Медитация может содержать дыхательную гимнастику и создание мысленных образов, которые помогают погрузиться в расслабленное состояние тела и разума. Рандомизированные исследования показали, что медитация эффективна в снижении ощущений тревожности и депрессии, страха развития рецидива, а также астении у пациенток с раком молочной железы.^{184, 185} Медитация также улучшает сон, качество жизни и психосоциальную адаптацию у этой категории больных.^{184, 186, 187} Программа снижения стресса на основе осознанности (Mindfulness-based stress reduction, MBSR), разработанная для привнесения активного осознания в повседневную деятельность, отношения и общение, также продемонстрировала большие масштабы эффекта при стрессе, депрессии и тревоге в метаанализе 9 исследований, включавших пациенток с раком молочной железы.¹⁸⁸ Кроме того, крупное РКИ с участием 322 пациенток, перенесших рак молочной железы, показало, что программа MBSR помогала снизить проявления таких симптомов, как тревожность, страх развития рецидива

и усталость, однако эффект в основном был неярко выраженным.¹⁸⁵ Еще в одном РКИ, включавшем 271 пациентку с раком молочной железы в анамнезе, эта программа существенно снижала стресс и улучшала качество жизни пациенток по сравнению с больными в контрольных группах поддерживающей экспрессивной терапии.¹⁸⁹ В недавнем РКИ с участием 247 пациенток с раком молочной железы в возрасте до 50 лет установлено, что создание ощущения осознанности своего состояния и образовательные практики значительно снижали у пациенток проявления депрессии как до, так и после лечения по сравнению больными в контрольной группе; однако спустя 6 мес улучшение сохранялось только для методов создания ощущения осознанности, но не для образовательных методов. Кроме того, только осознанность своего состояния снижала чувство усталости, бессонницу и вазомоторные симптомы.¹⁹⁰ С учетом накопленных данных и ASCO, и SIO рекомендуют медитацию для улучшения качества жизни, снижения тревожности, стресса и депрессии во время и после лечения; NCCN также включает медитацию в список методов лечения боли, усталости и дистресса.^{127–130, 132, 133, 135}

Йога

Древняя индийская практика йоги включает в себя сочетание поз, медитации и дыхательных упражнений для достижения большего физического и эмоционального здоровья. Исследования показывают, что йога помогает снизить стресс, способствует созданию ощущения благополучия, спокойному сну и лучшему качеству жизни как у пациентов с недавно установленным диагнозом «рак», так и у пациентов, прошедших лечение.^{191–199} Йога улучшает социальное функционирование и психологическое состояние, а также снимает стресс и усталость.^{189, 200–202} Участницы РКИ (200 пациенток, перенесших рак молочной железы) после прохождения 12-нед курса йоги (2 занятия в неделю) через 3 мес после лечения отмечали снижение усталости (5,4 балла vs 12,4 балла по сокращенной Субъективной шкале оценки астении) и повышение витальности (58,1 балла vs 51,6 балла по шкале оценки жизненной активности Краткого опросника по оценке здоровья из 36 пунктов – Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey) по сравнению с пациентками в контрольной группе.²⁰³ В другом крупном мультицентровом РКИ (410 онкологических пациентов) участники из группы йоги отмечали улучшение качества сна, по сравнению с пациентками группы, где занятия йогой не проводились.¹⁹⁷ При этом влияние йоги на качество жизни было продолжительным и клинически значимым. Кроме того, в группе йоги использование снотворных средств в период занятий снизилось на 21 % в неделю.¹⁹⁷ В клинических руководствах SIO и ASCO указывается, что йога может применяться для лечения депрессии, тревожности и расстройств настроения, а также снижения стресса и повышения качества жизни в целом.^{128, 129} Клинические руководства NCCN также рекомендуют йогу для уменьшения таких проблем, как дистресс, когнитивные нарушения, менопаузальные симптомы

и боль.¹³¹ Кроме того, согласно рекомендациям NCCN, йога показана для лечения астении, связанной с онкологическим заболеванием, и предотвращения приступов тошноты и рвоты.^{133, 134}

Натуральные продукты

Растительные препараты традиционно используются во многих культурах. Интерес к ним высок среди онкологических больных, которые принимают растительные добавки гораздо чаще, чем население в целом; примерно треть бывших онкологических пациентов сообщают об их использовании.^{204–206} Однако качество растительных препаратов и недостаток клинических данных об их эффективности не позволяют сделать их частью современной онкологической практики. Индустрия растительных лекарственных препаратов сталкивается с трудностями в разработке продуктов с обнадеживающим физиологическим эффектом.²⁰⁷ Исследования показывают, что содержание соединений, которые считаются стандартными биомаркерами терапевтического эффекта, в различных партиях одного и того же препарата может варьироваться от высокого до практически отсутствующего.²⁰⁸ Доступность соединений, являющихся биомаркерами, а также эталонов для сравнения – это еще одна важная проблема, затрудняющая объективную биологическую и химическую оценку растительных препаратов.²⁰⁹ Кроме того, отнесение растительных продуктов к пищевым добавкам в некоторых СВД (например в США, в рамках Закона о статусе и маркировке пищевых добавок – Dietary Supplement Health and Education Act) способствует их беспорядочному и часто немотивированному использованию и препятствует получению ответов на вопросы об их эффективности и безопасности. И наконец, отсутствие патентной защиты не обеспечивает финансового стимулирования для проведения клинических исследований. Следовательно, несмотря на высокий интерес пациентов,²¹⁰ проведение высококачественных и достаточно мощных клинических исследований растительных продуктов при ограниченных ресурсах остается проблематичным, если вообще осуществимым.

Исследования показывают наличие потенциальных взаимодействий между растительными препаратами и химиотерапевтическими средствами, иммуносупрессорами, антикоагулянтами и гормонами, т.е. практически со всеми лекарственными препаратами, используемыми в онкологии.²¹¹ Для информирования врачей и пациентов о пользе и рисках растительных добавок Служба интегративной медицины при Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга разработала и поддерживает интернет ресурс About Herbs (aboutherb.com).²¹² Эта обширная база данных предоставляет достоверную доказательную информацию о растительных, витаминных, минеральных и других пищевых добавках, включая их использование, побочные эффекты и взаимодействие с лекарственными препаратами.²¹²

Разработка препаратов на основе растительных экстрактов привела к появлению на фармацевтическом рынке 4 классов агентов: алкалоидов барвинка (винбластин, вин-

кристин и виндезин), эпиподофиллоксинов (этопозид и тенипозид), таксанов (паклитаксел и доцетаксел) и производных камптотецина (камптотецин и иринотекан).²¹³ Однако научные исследования растительных препаратов как части всей системы в том виде, в каком они используются в ТАИМ, и их влияния на клинические исходы отдельных видов рака остаются весьма ограниченными.¹²³ На основании анализа доступных данных клинические руководства SIO рекомендуют женщинам, проходящим лечение от рака молочной железы, использовать американский женьшень для снижения утомляемости, имбирь при тошноте и омелу для повышения качества жизни, предостерегая в то же время от использования гуараны при астении, глутамина при тошноте и рвоте и ацетил-L-карнитина при периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, из-за отсутствия данных об их эффективности.¹²⁷

Проблемы и возможности клинических исследований

Доказательная и пациентоориентированная медицина требует проведения большего числа исследований по изучению потенциальной безопасности, эффективности и надлежащей интеграции методов ТАИМ в онкологическую практику. Дизайн и практическое осуществление исследований в области интегративной онкологии сталкиваются с некоторыми трудностями, включая стандартизацию вмешательств и выбор соответствующих контрольных условий. В отличие от клинических исследований фармацевтических препаратов здесь трудно применить метод слепой рандомизации пациентов, что особенно важно при оценке симптомов, так как при субъективном подходе положительные результаты могут быть связаны с эффектом плацебо. Акупунктура является примером интегративной терапии с установленными контрольными параметрами, однако нет единого мнения по поводу того, какая имитационная акупунктура больше подходит для клинических исследований.^{214, 215} Для интегративных вмешательств, имитация которых невозможна (йога или медитация), выбор контрольных условий еще более затруднен. Методы изучения варьируются от сравнения интегративных вмешательств со стандартной практикой лечения до активного контроля в обозначенное время и группового эффекта, а также слепого участия пациентов в исследовании (сравнение 2 поведенческих программ с намерением выявить пользу йоги как таковой).

Стандартизация вмешательств — это также и вызов для изучения методов интегративной онкологии. По определению, интегративная терапия считается индивидуализированной и зависит от потребностей пациента. Однако исследования обычно требуют стандартного вмешательства, которое может быть протестировано на разнородной популяции; его результаты должны быть воспроизводимыми, применимыми для больших групп пациентов и в итоге могли бы быть приведены к единому формату.¹²³ Однако такой подход не применим к интегративной онкологии. Например, в психологии когнитивно-поведенческая терапия проводится

в соответствии с инструкциями, что позволяет использовать отдельные компоненты метода в зависимости от реакции пациента. Необходимы тщательная разработка и пилотное тестирование методов лечения до начала клинических исследований для уточнения компонентов метода, оптимизации дозы и частоты использования, а также факторов для индивидуализации. Для изучения индивидуализированного применения ТАИМ потребуются новая исследовательская методология и системный подход. Кроме того, для обеспечения качества лечения необходимы тщательная подготовка специалистов и регулярный мониторинг точности использования методов.

Поскольку многие практики ТАИМ являются частью культуры и систем здравоохранения в СНСД, современные исследования с применением опросов, электронных медицинских карт и т.д. могут помочь выявить степень использования ТАИМ онкологическими пациентами, их ожидания и мотивацию, а также барьеры на пути к получению как ТАИМ, так и обычной медицинской помощи; все это может способствовать созданию более комплексных и интегративных подходов. Систематическое документирование и оценка существующих интеграционных моделей ТАИМ и официальной медицины в специфическом культурном контексте требуются для определения факторов, как препятствующих, так и способствующих созданию стабильных и эффективных клинических программ. Кроме того, соответствующие ретроспективные и проспективные когортные исследования, включающие достоверные результаты опроса пациентов и объективные клинические результаты, могут помочь получить информацию о том, как эти методы действуют в реальной обстановке, и сформулировать определенные гипотезы, необходимые для тестирования в клинических исследованиях.²¹⁶ В соответствии с пациентоориентированными методами исследования вовлечение самих пациентов и других заинтересованных лиц в определение задач исследования и распространение информации являются ключом к получению данных, которые действительно имеют значение для пациентов в их особой социально-культурной среде.^{217, 218}

Глобальное сотрудничество в области интегративной онкологии для укрепления доказательной базы

Глобальное участие в исследованиях играет важнейшую роль в разработке и продвижении доказательных программ интегративной онкологии.²¹⁹ Использование ТАИМ в онкологии преобладает в СНСД, однако проведение исследований в этих странах представляется затруднительным. Наблюдениями обычно занимаются профессиональные организации, большинство которых сосредоточено в СВД.^{220, 221} Объединенные усилия на национальном уровне, а также дву- и многосторонние проекты будут способствовать расширению сотрудничества в области исследования практик и методов ТАИМ для профилактики, лечения и контроля симптомов онкологических заболеваний.

Национальный институт рака

ОССАМ, учрежденный NCI, реализует инициативы в интересах СНСД, создавая возможности для подготовки специалистов, организации конференций, осуществляя техническую поддержку и финансирование разработок и тестирования новых методов терапии. ОССАМ уделяет особое внимание растительным препаратам и методам традиционной китайской и индийской медицины.^{222, 223} Сотрудничество с различными китайскими институтами дало возможность изучить состав лекарственных препаратов на основе трав, их компоненты, а также использование и терапевтический эффект в области онкологии. Механизм действия изучается как отдельно, так и в сочетании с западными методами лечения рака. ОССАМ и Онкологический институт Китайской академии китайских медицинских наук провели в Пекине совместно 2 международных конференции по исследованиям в области рака и ТКМ. После этого был создан комитет по развитию Международного консорциума по ТКМ и лечению рака, чтобы способствовать расширению исследований по применению методов ТКМ в онкологии и проведению клинических испытаний.²²³ Недавно ОССАМ подписало Соглашение о намерениях с Центральным советом по изучению аюрведических наук (министерство AYUSH, правительство Индии), направленное на расширение исследований, подготовку специалистов и обмен информацией по аюрведическим наукам между учеными США и Индии. Это позволит расширить рамки диалога и сотрудничества между учеными и врачами обеих стран.

Международное сотрудничество с другими неамериканскими организациями

Крупные онкологические центры США также сотрудничают с международными партнерами с целью продвижения интегративной онкологии. Программа Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга по изучению применения растительных препаратов в онкологии

направлена на синтез доказательной базы трав, применяемых в ТКМ, предоставляя информацию для клинических исследований, образовательных и практических программ.¹²³ Эта инициатива имеет двойную направленность: китайские эксперты делятся своими знаниями и опытом применения средств ТКМ в онкологии, а американские специалисты учат китайских врачей составлять обзоры литературы, проводить анализ данных, планировать и создавать дизайн исследований и писать научные статьи.^{224–228} Команда Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета и его филиалов помогает документировать результаты использования ТАИМ для лечения онкологических больных в Южной Африке.⁶² Центр также сотрудничает с производителями растительных препаратов в Китае и исследовательскими коллективами в Индии. Эти партнерские отношения наряду с другими инициативами по расширению международного сотрудничества и обучения специалистов (Бразильский академический консорциум по интегративному здоровью²²⁹ или Американская сеть ТАИМ²³⁰) могут ускорять исследования по интегративной онкологии в СНСД. Освещению основных проблем и возможностей в этой области SIO посвятило один из выпусков *Journal of National Cancer Institute Monographs* под названием *Advancing the global impact of integrative oncology*.²³¹ SIO также учредило рабочую группу с привлечением международных специалистов, которая сейчас насчитывает свыше 600 членов, представляющих более 40 стран на 5 континентах.

Особые рекомендации по расширению глобального использования интегративной онкологии

Организованная NCI–НИН в 2020 г. конференция по Международным перспективам интегративной медицины в области профилактики рака и лечения онкологических больных способствовала началу содержательного



Рис. 3. Приоритеты глобальной интегративной онкологии (ИО)

Сокращение: ТАИМ – традиционная, альтернативная, интегративная медицина.

диалога, посвященного оптимальной интеграции методов ТАИМ и западной медицины и соответствующим исследованиям. Мы установили 3 тематических приоритета (рис. 3): 1) обучение и включение специалистов ТАИМ в онкологическую рабочую группу по снижению влияния факторов риска развития рака (например, сокращение потребления табака, расширение доступа к различным способам отказа от курения, профилактика и лечение онкогенных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и ВПЧ) и пропаганде здорового образа жизни, соответствующего культуре и региональным особенностям страны (здоровый рацион питания, физическая активность, профилактика ожирения); 2) разработка и тестирование методов ТАИМ для лечения симптомов рака или побочных эффектов противоопухолевой терапии (боль, бессонница, усталость, психологический дистресс); 3) распространение и внедрение практик ТАИМ с доказанной эффективностью в рамках паллиативного лечения и ухода за пациентами, перенесшими онкологические заболевания, чтобы представители любой культуры с диагнозом «рак» могли вести достойную жизнь во время и после лечения. Долгосрочная цель интегративной онкологии состоит в том, чтобы сделать каждого человека активным участником борьбы за свое здоровье, начиная с профилактики заболевания и заканчивая паллиативным уходом, обеспечив ему доступ к высококачественному, безопасному и эффективному лечению с использованием оптимального сочетания методов ТАИМ и официальной медицины. Для достижения этих результатов необходимы коллективные международные усилия и изменение подходов к политике, исследованиям, клинической практике и образованию. Конкретные рекомендации приведены в табл. 2.⁷

Политика

Интегративная онкология может внести существенный вклад в глобальное здравоохранение путем включения ее в перечень важных медицинских услуг. Подобные программы должны иметь поддержку со стороны организаторов здравоохранения и медицинских работников и соответствовать потребностям каждой группы пациентов с учетом их культуры и традиций. ВОЗ намеревается увеличить вклад ТАИМ в глобальное здравоохранение во всем мире. Страны, интегрирующие ТАИМ в онкологическую практику, должны изучать не только различия между 2 системами, но и области их соприкосновения, которые позволят решать уникальные задачи, стоящие перед здравоохранением в XXI в. Страны с плюралистическими системами здравоохранения, такие как Южная Корея, Индия и Китай, имеют естественные преимущества, поскольку предоставляют своим гражданам широкий спектр медицинских услуг.^{232, 233} Общественный контекст влияет на то, как каждая система отвечает на потребности больных на протяжении всего онкологического континуума. Критическая оценка сильных и слабых сторон каждой системы в этом контексте позволит вести более активное сотрудничество и эффективно использовать ресурсы.

Таблица 2. Экспертные рекомендации по внедрению глобальной интегративной онкологии

ОСНОВЫВАЯСЬ НА ВЫВОДАХ КОНФЕРЕНЦИИ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ ПЕРСПЕКТИВАМ ИНТЕГРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ОРГАНИЗОВАННОЙ В 2020 Г. ТРАНСНАЦИОНАЛЬНЫМ ИНСТИТУТОМ РАКА И НАЦИОНАЛЬНЫМИ ИНСТИТУТАМИ ЗДОРОВЬЯ (США), МЫ РЕКОМЕНДУЕМ:

- организацию рабочих групп для изучения вопросов интегративной онкологии по всему миру, в том числе для расширения исследований и подготовки кадров в СНСД;
- проведение ВОЗ работы с отдельными странами:
 - для создания технических отчетов по оценке состояния ТАИМ в онкологии,
 - поиска решений для интеграции ТАИМ с целью улучшения профилактики и лечения рака;
- интеграцию практик ТАИМ в официальные системы здравоохранения согласно рекомендациям ВОЗ (2013) с акцентом:
 - на профилактику рака,
 - раннюю диагностику,
 - паллиативный уход и ведение пациентов после лечения;
- предоставление в СНСД равного доступа к безопасным и эффективным методам ТАИМ всем онкологическим больным;
- проведение тщательных доклинических, трансляционных, клинических и постклинических исследований:
 - на всем протяжении онкологического континуума,
 - с целью формирования доказательной базы по ТАИМ,
 - для снижения бремени онкологических заболеваний и ликвидации неравенства в получении онкологической помощи в СНСД;
- предоставление финансовой помощи со стороны правительственных структур:
 - с целью поддержки исследований и подготовки кадров,
 - мотивации сотрудничества в области интегративной онкологии;
- развитие межпрофессионального образования для успешного сотрудничества представителей ТАИМ и официальной медицины;
- разработку клинических руководств по интегративной онкологии, которые имели бы достаточную доказательную базу, учитывали культурные особенности страны и были экономически обоснованными

Сокращения: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; СНСД – страны с низким и средним уровнем дохода; ТАИМ – традиционная, альтернативная и интегративная медицина.

Неравенство и неравномерный доступ к получению услуг здравоохранения

Растущее бремя онкологических заболеваний и неравный доступ к получению медицинской помощи в СНСД требуют поиска эффективных решений. Проблемы заключаются в существовании географических барьеров, недостатке квалифицированных специалистов, поздней диагностике, стигматизации и недоступности лечения.² В этих странах или регионах ТАИМ часто оказывается более доступ-

ной и дешевой, чем западная медицина; к специалистам ТАИМ пациенты обращаются в первую очередь, им доверяют, что создает благоприятные условия для интеграции 2 существующих подходов.⁶ Такая интеграция, поощряемая ВОЗ, может помочь преодолеть неравенство в получении онкологической помощи в регионах с ограниченными ресурсами и обеспечить пациентам научно-обоснованное и безопасное лечение.

Доступность онкологической помощи

В СНСД важнейшими областями использования ТАИМ являются первичная профилактика, раннее выявление и скрининг, просвещение общественности и информационно-пропагандистская деятельность, повышение доступности и содействие принятию обществом скрининга, профилактики и традиционного лечения рака и последующего наблюдения на основе фактических данных. Поскольку многие методы ТАИМ имеют богатую культурную основу и направлены на достижения физического, психологического и духовного благополучия пациентов, они потенциально могут сыграть важную роль в облегчении симптомов, повышении качества жизни, укреплении ментального здоровья и оказании паллиативной помощи. Несмотря на долгую историю использования, механизмы действия многих методов ТАИМ остаются неясными и не имеют биологически правдоподобного объяснения их противоопухолевого эффекта. Следовательно, мы должны предостеречь от использования методов ТАИМ в качестве противоопухолевой терапии при отсутствии убедительных доказательств их эффективности. Использование ТАИМ в онкологии должно быть поддержано соответствующей политикой систем здравоохранения и включено в общественные программы по охране здоровья. Все это требует объединенных усилий на международном уровне, сотрудничества, обмена знаниями и подготовки общественного мнения для преодоления существующих предрассудков.

Следовательно, важно пересмотреть системы финансирования здравоохранения в СНСД. Астанинская декларация, подписанная 25 октября 2018 г. в рамках Глобальной конференции по первичной медико-санитарной помощи, установила, что успешная работа первичного звена здравоохранения будет зависеть от применения современных научных, а также традиционных подходов и расширения доступа к услугам здравоохранения, в том числе к ТАИМ.

Исследования

Научные исследования невозможны без наличия соответствующих кадров, финансовой поддержки и скоординированного взаимодействия. В настоящее время NCI и NIH предоставляют несколько возможностей для финансирования подготовки специалистов или международного сотрудничества в области ТАИМ в СНСД (табл. 3). Несмотря на экономические проблемы, другие страны и регионы также должны по возможности участвовать в подготовке кадров и проведении высококачественных исследований,

развивая сотрудничество между специалистами, практикующими ТАИМ, и западными исследователями. Для продвижения вперед необходимо соглашение о составлении карт интегративных онкологических услуг в онкологических центрах, оценки результатов лечения самими пациентами, а также надежный подход к признанию безопасности и потенциальных взаимодействий.^{221, 234} Стандартизированные платформы для выбора, доставки, сбора и интерпретации данных, сообщаемых пациентами, в центрах могут помочь упростить межкультурное и межцентровое взаимодействие в области научных исследований.²¹⁶ Международное сотрудничество в сфере подготовки кадров для исследований и наставничество играют важную роль в создании возможностей для проведения высококачественных глобальных исследований в области интегративной онкологии.

Образование

Ликвидация пробелов в профессиональной подготовке поможет достичь цели обеспечения безопасной и плодотворной интегративной онкологической помощи. Представители западной медицины должны получать более глубокое образование в области ТАИМ и использовать накапливающиеся данные исследований, чтобы безопасно и эффективно включать методы ТАИМ в свою клиническую практику для улучшения результатов лечения рака. Аналогичным образом, представители ТАИМ должны знакомиться с методами современной медицины и сотрудничать с западными онкологами.⁶ Важно, чтобы они получали образование в таких областях, как профилактика рака и базовые онкологические знания, что в свою очередь поможет в своевременной постановке диагноза, назначении лечения и совместной работе с представителями западной медицины. Подобно программам по ВИЧ/СПИДу (синдрому приобретенного иммунодефицита) в Африке ТАИМ могла бы способствовать поддержанию качества программ здравоохранения и приверженности пациентов лечению.²³⁵ Еще один пример: в Китае врачи, специализирующиеся на ТКМ, получают дополнительное образование в области химио- и радиотерапии рака и, следовательно, могут проводить стандартную противоопухолевую терапию для тех групп населения, которые по разным причинам предпочитают обращаться к ТКМ. Межпрофессиональные организации, такие как SIO, могут сыграть решающую роль в привлечении исследователей и практиков ТАИМ из СНСД к международному сотрудничеству.

Клинические руководства

Для обеспечения доступа к высококвалифицированной медицинской помощи онкологическим больным всего мира необходимо признать беспрецедентные ограничения ресурсов и проблемы, с которыми сталкиваются СНСД. Ключевым является создание клинических руководств — доказательных, ориентированных на культуру страны и учитывающих ограниченные ресурсы, которые обеспечивали бы интеграцию ТАИМ и официальной

Таблица 3. Участие и возможности финансирования международного сотрудничества, исследований и подготовки кадров в области традиционной, альтернативной и интегративной медицины в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСД)

ВОЗМОЖНОСТИ ФИНАНСИРОВАНИЯ	
<ul style="list-style-type: none"> Сообщение о финансировании исследований (RFA) NCI: увеличение возможностей NCI для проведения глобальных онкологических исследований в СНСД, координируемых Центром глобального здоровья (Center for Global Health, CGH) <ul style="list-style-type: none"> Интегративная онкология включена в список финансируемых исследований Фонды NCI–NIH CGH для глобальных исследований и обучения кадров: организуют связь с международными онкологическими фондами Программа CGH по краткосрочному обмену научными кадрами: способствует сотрудничеству между NCI и исследователями рака за пределами США Стипендиальные программы подготовки зарубежных кадров в области онкологии (для СНСД): периодически предлагаются CRUD-Global или через NCI–CGH Глобальная программа здравоохранения Международного центра Fogarty (Fogarty International Center) NIH для стипендиатов и ученых <ul style="list-style-type: none"> Программа подготовки будущих лидеров глобального здравоохранения (LAUNCH) (RFA-TW-21-004) 	<p>https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-CA-20-031.html</p> <p>https://www.cancer.gov/about-nci/organization/cgh/research-training#current-funding-opportunities</p> <p>https://www.cancer.gov/about-nci/organization/cgh/research-training/stsep</p> <p>https://www.crdfglobal.org/funding-opportunities/ncis-cancer-research-training-travel-awards-lmic-investigators</p> <p>https://www.fic.nih.gov/Programs/Pages/scholars-fellows-global-health.aspx</p> <p>https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/rfa-tw-21-004.html</p>
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ И ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ ИЗ СНСД	
<ul style="list-style-type: none"> Постдокторальная стипендиальная программа Международного агентства по изучению рака (IARC) <ul style="list-style-type: none"> Вносит вклад в подготовку исследовательских кадров в области онкологии (предназначена для молодых ученых) Общество интегративной онкологии (SIO) <ul style="list-style-type: none"> Мультидисциплинарное глобальное сообщество онкологов, медсестер, психологов, социальных работников, диетологов, специалистов альтернативной медицины, натуропатов, фитотерапевтов, специалистов по акупунктуре, лечебному массажу, врачей других специальностей, администраторов и представителей пациентских организаций Международная конференция SIO (24–26 сентября 2021): Наука о хорошей жизни с раком Американское общество клинической онкологии (ASCO) <ul style="list-style-type: none"> Предоставляет разнообразные возможности профессионального развития, включая международные программы Круглогодичные семинары и научные сессии с международным участием Ежегодная конференция ASCO, 4–8 июня 2021 Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) <ul style="list-style-type: none"> Расширяет свою деятельность через перевод и адаптацию клинических руководств (NCCN Harmonized Guidelines™) в целях использования региональных ресурсов, специфических региональных связей, серии вебинаров по глобальной политике и других инициатив для продвижения пациентоориентированного подхода в онкологии по всему миру 	<p>https://training.iarc.fr/cards_page/postdoctoral-fellowships/</p> <p>https://integrativeonc.org/#integrativeonc21</p> <p>https://www.asco.org/about-asco/about-asco-association https://www.asco.org/international-programs</p> <p>ASCO21</p> <p>Тезисы ежегодного собрания, 2021 г.</p> <p>https://www.nccn.org/global/what-we-do/harmonized-guidelines https://www.nccn.org/global/what-we-do/international-adaptations-and-translations https://www.nccn.org/global/opportunities https://www.nccn.org/global/global-events</p>

Сокращения: ASCO (American Society of Clinical Oncology) – Американское общество клинической онкологии; CGH (Center for Global Health) – Центр глобального здоровья; IARC (International Agency for Research on Cancer) – Международное агентство по изучению рака; NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная всеобщая онкологическая сеть; NCI (National Cancer Institute) – Национальный институт рака; NIH (National Institutes of Health) – Национальные институты здоровья (США); RFA (Research Funding Announcement) – сообщение о финансировании исследований; SIO (Society for Integrative Oncology) – Общество интегративной онкологии; СНСД – страны с низким и средним уровнем дохода.

медицины. Например, SIO и ASCO создали клинические руководства по интегративной онкологии.¹²⁹ Взяв их за основу и добавив соответствующий культурный контекст, СНСД могут использовать эти клинические руководства. Кроме того, странам, в которых используются особые дисциплины ТАИМ (такие как аюрведа в Индии или ТКМ в Китае), сотрудничество между представителями ТАИМ и официальной медицины для выработки совместных клинических руководств может помочь стандартизировать практику и повысить качество онкологического лечения.

Потенциальные препятствия и неудачи

Важно признать, что структура интегративной онкологии по систематическому соединению ТАИМ с официальной онкологической практикой может показаться весьма желательной, но сталкивается с проблемами и препятствиями. Политические, экономические, культурные и социальные нормы и представления могут препятствовать объединению ТАИМ с официальной медициной. Некоторые представители ТАИМ могут заявлять о соблюдении принципов интегративной онкологии, используя это как маркетинговую стратегию для продвижения альтернативных методов, не имеющих реальных доказательств, ради экономической выгоды. Процесс сбора доказательств в ходе клинических исследований одновременно и долгий, и дорогостоящий, поэтому СНСД могут быть не в состоянии его поддерживать. И наконец, страны или регионы имеют особую политическую, экономическую, культурную и социальную инфраструктуру,

и маловероятно, что эти клинические руководства подойдут всем; следовательно, процесс интеграции в каждом регионе будет иметь свои особенности в зависимости от прогресса как ТАИМ, так и официальной онкологии.

Выводы

Для решения глобальной проблемы продолжающегося роста заболеваемости раком, особенно в СНСД, требуются своевременные коллективные усилия. Онкологические больные в этих странах сталкиваются с такими проблемами, как ограниченный доступ к первичным мерам профилактики, поздняя диагностика вследствие ограниченности скрининга и несвоевременное обращение и направление пациентов на диагностические исследования, ограниченные возможности лечения и неразвитая или вообще отсутствующая служба паллиативной помощи, а также наблюдения за пациентами, прошедшими лечение. Многие онкологические больные обращаются к ТАИМ, поскольку их физические, эмоциональные и духовные потребности остаются неудовлетворенными. Интегративная онкология обеспечивает четкое понимание и системный подход к соединению ТАИМ и официальной онкологии, делая медицинскую помощь одинаково доступной для больных во всем мире, особенно в СНСД. Разработка дизайна исследований, подготовка кадров, высококачественная медицинская помощь и инклюзивная политика могут сделать интегративную онкологию составляющей частью решения текущих и будущих глобальных проблем, связанных с раком.

Литература

1. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. International Agency for Research on Cancer; 2020. Accessed May 12, 2021. gco.iarc.fr/tomorrow
2. Gelband H, Sankaranarayanan R, Gauvreau CL, et al. Costs, affordability, and feasibility of an essential package of cancer control interventions in low-income and middle-income countries: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 2016;387:2133-2144.
3. Mao JJ, Palmer CS, Healy KE, et al. Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: a population-based study. *J Cancer Surviv*. 2011;5:8-17.
4. World Health Organization (WHO). Programme on Traditional Medicine. WHO traditional medicine strategy 2002–2005. WHO; 2002. Accessed May 13, 2021. apps.who.int/iris/handle/10665/67163
5. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, et al. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther*. 2012;11:187-203.
6. Trimble EL, Rajaraman P. Integrating traditional and allopathic medicine: an opportunity to improve global health in cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017;2017:1gx011.
7. World Health Organization (WHO). WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. WHO; 2013. Accessed January 10, 2021. who.int/publications-detail-redirect/9789241506096
8. Department of Primary Care, Office of Health Care, Ministry of Health of Brazil. National Policy on Integrative and Complementary Practices (PNPIC) of the Unified Health System (SUS): Access Expansion Initiative/Ministry of Health of Brazil, Secretary of Health Care, Department of Primary Care. Ministry of Health of Brazil; 2008.
9. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, et al. A comprehensive definition for integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017;2017:1gx012.
10. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al, eds. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Agency for Research on Cancer; 2020. Accessed November 26, 2020. <https://gco.iarc.fr/today>
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–249.
12. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 4th ed. American Cancer Society; 2018. Accessed March 30, 2021. cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf
13. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, eds. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer; 2020. Accessed May 12, 2021. publications.iarc.fr/586
14. Knaul F, Frenk J, Shulman L. Closing the cancer divide: a blueprint to expand access in low-and middle-income countries. Harvard Global Equity Initiative, November 2011, Boston, MA. Accessed November 26, 2020. ssrn.com/abstract=2055430
15. United Nations. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015: Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Accessed December 1, 2020. un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E

16. Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, et al. Estimating and validating disability-adjusted life years at the global level: a methodological framework for cancer. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:125.
17. Martinez R, Lloyd-Sherlock P, Soliz P, et al. Trends in premature avertable mortality from non-communicable diseases for 195 countries and territories, 1990–2017: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e511–e523.
18. World Health Organization. Tobacco. Accessed October 21, 2021. who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco
19. World Health Organization (WHO). WHO reports progress in the fight against tobacco epidemic. Accessed October 21, 2021. who.int/news/item/27-07-2021-who-reports-progress-in-the-fight-against-tobacco-epidemic
20. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2017;389:1885–1906.
21. O'Hara GA, McNaughton AL, Maponga T, et al. Hepatitis B virus infection as a neglected tropical disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005842.
22. Asiki G, Newton R, Marions L, et al. The impact of maternal factors on mortality rates among children under the age of five years in a rural Ugandan population between 2002 and 2012. *Acta Paediatr.* 2016;105:191–199.
23. Bruni L, Saura-Lazaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med.* 2021;144:106399.
24. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004;7:187–200.
25. Defo BK. Demographic, epidemiological, and health transitions: are they relevant to population health patterns in Africa? *Glob Health Action.* 2014;7:22443.
26. Holmboe-Ottesen G, Wandel M. Changes in dietary habits after migration and consequences for health: a focus on South Asians in Europe. *Food Nutr Res.* 2012;56. doi:10.3402/fnr.v56i0.18891
27. Shah SC, Kayamba V, Peek RM Jr, Heimburger D. Cancer control in low- and middle-income countries: is it time to consider screening? *J Glob Oncol.* 2019;5:1–8.
28. Linos E, Spanos D, Rosner BA, et al. Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China: a modeling analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1352–1360.
29. Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, et al. Cancer statistics, 2020: report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1063–1075.
30. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol.* 2012;13:e95–e102.
31. Rtveldzde K, Marsh T, Webber L, et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. *PLoS One.* 2013;8:368785.
32. Gopal S, Sharpless NE. Cancer as a global health priority. *JAMA.* 2021;326:809–810.
33. International Atomic Energy Agency. Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC). Accessed March 30, 2020. dirac.iaea.org/
34. Ward ZJ, Atun R, Hricak H, et al. The impact of scaling up access to treatment and imaging modalities on global disparities in breast cancer survival: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2021;22:1301–1311.
35. McIntyre D. Learning from Experience: Healthcare Financing in Low and Middle-Income Countries. Global Forum for Health Research; 2007.
36. Ataguba JE. Reassessing catastrophic health-care payments with a Nigerian case study. *Health Econ Policy Law.* 2012;7:309–326.
37. ACTION Study Group. Policy and priorities for national cancer control planning in low- and middle-income countries: lessons from the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Costs in Oncology prospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2017;74:26–37.
38. Afungchwi GM, Hesselning PB, Ladas EJ. The role of traditional healers in the diagnosis and management of Burkitt lymphoma in Cameroon: understanding the challenges and moving forward. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:209.
39. World Health Organization (WHO). World Report on Aging and Health. WHO; 2015. Accessed March 3, 2021. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf
40. Gallicchio L, Tonorezos E, de Moor JS, et al. Evidence gaps in cancer survivorship care: a report from the 2019 National Cancer Institute Cancer survivorship workshop. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:1136–1142.
41. Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, et al. Developing a quality of cancer survivorship care framework: implications for clinical care, research, and policy. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:1120–1130.
42. Viscuse PV, Price K, Millstine D, et al. Integrative medicine in cancer survivors. *Curr Opin Oncol.* 2017;29:235–242.
43. Geerse OP, Lakin JR, Berendsen AJ, et al. Cancer survivorship and palliative care: shared progress, challenges, and opportunities. *Cancer.* 2018;124:4435–4441.
44. World Health Organization. Sixty-Seventh World Health Assembly, 2014. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. Accessed October 5, 2021. apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha67/a67_r19-en.pdf
45. International Narcotics Control Board (INCB). Narcotic drugs – Technical Report: Estimated World Requirements for 2020–Statistics for 2018. Accessed March 30, 2020. incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Technical_Reports/narcotic_drugs_reports.html
46. Kumar S. Models of delivering palliative and end-of-life care in India. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2013;7:216–222.
47. Li J, Davis MP, Gamier P. Palliative medicine: barriers and developments in mainland China. *Curr Oncol Rep.* 2011;13:290–294.
48. Rhee JY, Luyirika E, Namisango E, et al. APCA Atlas of Palliative Care in Africa. Accessed April 8, 2021. dadun.unav.edu/handle/10171/43301
49. American Association for the Advancement of Science. The art and science of traditional medicine part 1: TCM today – a case for integration. *Science.* 2014;346:1564–1569.
50. Caceres Guido P, Ribas A, Gaioli M, et al. The state of the integrative medicine in Latin America: the long road to include complementary, natural, and traditional practices in formal health systems. *Eur J Integr Med.* 2015;7:5–12.
51. Lopez-Gil S, Nuno-Lambarri N, Chavez-Tapia N, et al. Liver toxicity mechanisms of herbs commonly used in Latin America. *Drug Metab Rev.* 2017;49:338–356.
52. de Moraes Mello Boccolini P, Siqueira Boccolini C. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use in Brazil. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20:51.
53. Rocha V, Ladas EJ, Lin M, et al. Beliefs and determinants of use of traditional complementary/alternative medicine in pediatric patients who undergo treatment for cancer in South America. *J Glob Oncol.* 2017;3:701–710.
54. Rojas T, Bourdy G, Ruiz E, et al. Herbal medicine practices of patients with liver cancer in Peru: a comprehensive study toward integrative cancer management. *Integr Cancer Ther.* 2018;17:52–64.
55. Samano ES, Goldenstein PT, Ribeiro Lde M, et al. Praying correlates with higher quality of life: results from a survey on complementary/alternative medicine use among a group of Brazilian cancer patients. *Sao Paulo Med J.* 2004;122:60–63.
56. Idoyaga Molina A, Luxardo N. [Nonconventional therapies in cancer]. *Medicina (B Aires).* 2005;65:390–394.

57. Gerson-Cwilich R, Serrano-Olvera A, Villalobos-Prieto A. Complementary and alternative medicine (CAM) in Mexican patients with cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:200–207.
58. Tovey P, de Barros NF, Hoehne EL, Carvalheira JB. Use of traditional medicine and globalized complementary and alternative medicine among low-income cancer service users in Brazil. *Integr Cancer Ther*. 2006;5:232–235.
59. Gomez-Martinez R, Tlacuilo-Parra A, Garibaldi-Covarrubias R. Use of complementary and alternative medicine in children with cancer in Occidental, Mexico. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:820–823.
60. Ladas EJ, Rivas S, Ndao D, et al. Use of traditional and complementary/alternative medicine (TCAM) in children with cancer in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:687–692.
61. Sanchez R, Ibanez C, Suarez A. [Use of complementary and alternative therapies in children with cancer]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2015;17:699–712.
62. Lopez G, Salas CA, Cadiz F, et al. Complementary and integrative medicine use in individuals seeking conventional medical oncology care in Chile: prevalence and patient characteristics. *J Glob Oncol*. 2019;5:1–6.
63. Fundacion para Combatir la Leucemia (FUNDALEU). Medicina Integrativa. Accessed November 26, 2020. fundaleu.org/asistencia/medicina-integrativa
64. Fundacion Arturo Lopez Perez. Terapias complementarias. Accessed August 23, 2021. institutoncologicofalp.cl/apoyo-paciente/terapias-complementarias/
65. BVS MTCI Americas. Jornada Internacional de Medicina Integrativa en el Hospital Calvo Mackenna, Chile. Accessed August 23, 2021. mtcibvsalud.org/jornada-internacional-de-medicina-integrativa-en-el-hospital-calvo-mackenna-chile/
66. Hospital Israelita Albert Einstein. Supplementary Therapies. Accessed November 26, 2020. <https://www.einstein.br/en/specialties/oncology-hematology/integrated-universe-at-the-service-of-patients>
67. Brazilian Academic Consortium for Integrative Health. Brazilian Academic Consortium for Integrative Health (CABSIn). Accessed November 26, 2020. cabsin.org.br
68. D'Alessandro E, de Brito C, Cecatto R, et al. Evaluation of acupuncture for cancer symptoms in a cancer institute in Brazil. *Acupunct Med*. 2013;31:23–26.
69. Costa PT, Junior FS, Nascimento PL, et al. Use of complementary and alternative therapies in patients with lymphoma – a vision about what happens in the northeast of Brazil. *Hematol Oncol*. 2015;33:280.
70. Trondle M, Stritter W, Ghelman R, et al. Broadening the horizon for children's health – a qualitative study on the Centro Latino-Americano de Medicina Integrativa Pediatrica. *Complement Ther Med*. 2021;58:102681
71. Secretaria de Atencao Primaria a Saude, Ministerio da Saude, Brasil. Politica Nacional de Praticas Integrativas e Complementares no SUS. Accessed November 26, 2020. aps.saude.gov.br/apc/pics
72. Ferraz IS, Climaco LCC, dos Santos Almeida J, et al. Expansão das práticas integrativas e complementares no Brasil e o processo de implantação no sistema único de saúde. *Enfermeria Actual de Costa Rica*. 2020;38:196–208.
73. Ministerio da Saude. Praticas Integrativas e Complementares (PICS): Quais sao e para que servem. Accessed May 12, 2021. antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/praticas-integrativas-e-complementares
74. Stubbe DE. Complementary and alternative medicine: if you don't ask, they won't tell. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16:60–62.
75. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-drug interactions in cancer care. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32:516–520.
76. Fernandez T, Cerda Zolezzi P, Aulicino P, et al. Immunobiological features of the galactoside lectin L-Lc isolated from the Argentine mistletoe *Ligaria cuneifolia*. *J Ethnopharmacol*. 2003;85:81–92.
77. Barni MV, Carlini MJ, Cafferata EG, et al. Carnosic acid inhibits the proliferation and migration capacity of human colorectal cancer cells. *Oncol Rep*. 2012;27:1041–1048.
78. Malvicini M, Gutierrez-Moraga A, et al. A tricin derivative from *Deschampsia antarctica* Desv. inhibits colorectal carcinoma growth and liver metastasis through the induction of a specific immune response. *Mol Cancer Ther*. 2018;17:966–976.
79. Qazi AK, Siddiqui JA, Jahan R, et al. Emerging therapeutic potential of graviola and its constituents in cancers. *Carcinogenesis*. 2018;39:522–533.
80. Tauchen J, Huml L, Bortl L, et al. Screening of medicinal plants traditionally used in Peruvian Amazon for in vitro antioxidant and anticancer potential. *Nat Prod Res*. 2019;33:2718–2721.
81. Sitarek P, Merez-Sadowska A, Sliwinski T, et al. An in vitro evaluation of the molecular mechanisms of action of medicinal plants from the Lamiaceae family as effective sources of active compounds against human cancer cell lines. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2957.
82. de Paula LC, Fonseca F, Perazzo F, et al. *Uncaria tomentosa* (cat's claw) improves quality of life in patients with advanced solid tumors. *J Altern Complement Med*. 2015;21:22–30.
83. Santos Araujo MdC, Farias IL, Gutierrez J, et al. *Uncaria tomentosa* – adjuvant treatment for breast cancer: clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:676984.
84. Palma CG, Lera AT, Lerner T, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) improves anorexia in patients with advanced cancer. *J Diet Suppl*. 2016;13:221–231.
85. del Giglio AB, Cubero DdIG, Lerner TG, et al. Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guarana) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl*. 2013;10:325–334.
86. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med*. 2011;17:505–512.
87. Ly A. Traditional medicines and cancer therapies in African landscape. *J Tumor Med Prev*. 2018;3:555601.
88. Livingston J. Improvising Medicine: An African Oncology Ward in an Emerging Cancer Epidemic. Duke University Press; 2012.
89. Ly A. Global health, cancer challenges and control in African settings. *Cancer Ther Oncol Int J*. 2016;2:555587.
90. Raimi IO, Kopaopa BG, Mugivhisa LL, et al. An appraisal of documented medicinal plants used for the treatment of cancer in Africa over a twenty-year period (1998–2018). *J Herb Med*. 2020;23:100371.
91. Alegbeleye BJ, Akpoveso OOP, Mohammed RK. The use of herbal medicines by cancer patients in contemporary African settings: a scoping review. *Int J Sci Adv*. 2020;1:49–73.
92. Asiiimwe JB, Nagendrappa PB, Atukunda EC, et al. Prevalence of the use of herbal medicines among patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:9963038.
93. Aliyu UM, Awosan KJ, Oche MO, et al. Prevalence and correlates of complementary and alternative medicine use among cancer patients in Usmanu Danfodiyo University Teaching Hospital, Sokoto, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2017;20:1576–1583.
94. Labidi S, Ennouri S, Rachdi H, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer: a Tunisian single-center experience. *Bull Cancer*. 2020;107:209–214.
95. Brahmi SA, El M'rabet FZ, Benbrahim Z, et al. Complementary medicine use among Moroccan patients with cancer: a descriptive study. *Pan Afr Med J*. 2011;10:36.
96. Broom A, Nayar K, Tovey P, et al. Indian cancer patients' use of traditional, complementary and alternative medicine

- (TCAM) and delays in presentation to hospital. *Oman Med J.* 2009;24:99-102.
97. Kumar D, Goel NK, Pandey AK, Sarpal SS. Complementary and alternative medicine use among the cancer patients in Northern India. *South Asian J Cancer.* 2016;5:8-11.
 98. Shetty N, Rai PR, Shetty A. Study of the use of traditional, complementary, and alternative medicine in Indian cancer patients. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2019;40:365-368.
 99. Lim EJ, Vardy JL, Oh BS, Dhillon HM. A scoping review on models of integrative medicine: what is known from the existing literature? *J Altern Complement Med.* 2017;23:8-17.
 100. Deshmukh V, Kulkarni A, Bhargava S, et al. Effectiveness of combinations of Ayurvedic drugs in alleviating drug toxicity and improving quality of life of cancer patients treated with chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2014;22:3007-3015.
 101. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients.* 2019;11:2376.
 102. Palliyaguru DL, Singh SV, Kensler TW. *Withania somnifera*: from prevention to treatment of cancer. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60:1342-1353.
 103. Girdhani S, Bhosle SM, Thulsidas SA, et al. Potential of radiosensitizing agents in cancer chemo-radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2005;1:129-131.
 104. Aggarwal BB, Ichikawa H, Garodia P, et al. From traditional Ayurvedic medicine to modern medicine: identification of therapeutic targets for suppression of inflammation and cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10:87-118.
 105. Choedon T, Shukla SK, Kumar V. Chemopreventive and anti-cancer properties of the aqueous extract of flowers of *Butea monosperma*. *J Ethnopharmacol.* 2010;129:208-213.
 106. Kumar DR, George VC, Suresh PK, Kumar RA. Cancer-specific chemoprevention and anti-metastatic potentials of *Rheum emodi* rhizome ethyl acetate extracts and identification of active principles through HPLC and GC-MS analysis. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28:83-93.
 107. Tiloke C, Anand K, Gengan RM, Chaturgoon AA. *Moringa oleifera* and their phytonanoparticles: potential antiproliferative agents against cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:457-466.
 108. Vyas P, Thakar AB, Baghel MS, et al. Efficacy of Rasayana Avaleha as adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in reducing adverse effects. *Ayu.* 2010;31:417-423.
 109. Communication Strategy Research Office, Center for International Communication Studies. 2015 China National Image Global Survey. China Foreign Languages Publishing Administration; 2015. Accessed March 30, 2021. accws.org.cn/achievement/201609/P020160922551535663829.pdf
 110. Chen Z, Gu K, Zheng Y, et al. The use of complementary and alternative medicine among Chinese women with breast cancer. *J Altern Complement Med.* 2008;14:1049-1055.
 111. McQuade JL, Meng Z, Chen Z, et al. Utilization of and attitudes towards traditional Chinese medicine therapies in a Chinese cancer hospital: a survey of patients and physicians. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:504507.
 112. Chen G, Qiao TT, Ding H, et al. Use of Chinese herbal medicine therapies in comprehensive hospitals in central China: a parallel survey in cancer patients and clinicians. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015;35:808-814.
 113. China's State Council Information Office. 2016 White Paper: Traditional Chinese Medicine in China. Accessed April 28, 2018. china.org.cn/chinese/2017-01/17/content_40120942.htm
 114. Wu M, Lu P, Shi L, Li S. Traditional Chinese patent medicines for cancer treatment in China: a nationwide medical insurance data analysis. *Oncotarget.* 2015;6:38283-38295.
 115. Chinese Medicine Council of Hong Kong. Development of Chinese Medicine in Hong Kong. Accessed December 31, 2021. cmchk.org.hk/eng/main_deve.htm
 116. Ng SS, Leung WW, Mak TW, et al. Electroacupuncture reduces duration of postoperative ileus after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2013;144:307-313. e301.
 117. Zeng Y, Cheng ASK, Song T, et al. Effects of acupuncture on cancer-related cognitive impairment in Chinese gynecological cancer patients: a pilot cohort study. *Integr Cancer Ther.* 2018;17:737-746.
 118. Molassiotis A, Suen LKP, Cheng HL, et al. A randomized assessor-blinded wait-list-controlled trial to assess the effectiveness of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419836501.
 119. Tian G, Zhao C, Zhang X, et al. Evidence-based traditional Chinese medicine research: two decades of development, its impact, and breakthrough. *J Evid Based Med.* 2021;14:65-74.
 120. Xu Y, Mao JJ, Sun L, et al. Association between use of traditional Chinese medicine herbal therapy and survival outcomes in patients with stage II and III colorectal cancer: a multicenter prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017:lgx015.
 121. Xu Y, Wang XS, Chen Y, et al. A phase II randomized controlled trial of Renshen Yangrong Tang herbal extract granules for fatigue reduction in cancer survivors. *J Pain Symptom Manag.* 2020;59:966-973.
 122. He Y, Guo X, May BH, et al. Clinical evidence for association of acupuncture and acupressure with improved cancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6:271-278.
 123. Liu J, Mao JJ, Wang XS, Lin H. Evaluation of traditional Chinese medicine herbs in oncology clinical trials. *Cancer J.* 2019;25:367-371.
 124. Sun L, Mao JJ, Vertosick E, et al. Evaluating cancer patients' expectations and barriers toward traditional Chinese medicine utilization in China: a patient-support group-based cross-sectional survey. *Integr Cancer Ther.* 2018;17:885-893.
 125. Division of Cancer Treatment and Diagnosis, Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine (OCCAM), National Cancer Institute (NCI). NCI CAM History and the Role of OCCAM. Accessed April 6, 2021. cam.cancer.gov/cam_at_nci/default.htm
 126. Yun H, Sun L, Mao JJ. Growth of integrative medicine at leading cancer centers between 2009 and 2016: a systematic analysis of NCI-designated Comprehensive Cancer Center websites. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017:lgx004.
 127. Greenlee H, Balneaves LG, Carlson LE, et al. Clinical practice guidelines on the use of integrative therapies as supportive care in patients treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014:346-358.
 128. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:194-232.
 129. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, et al. Integrative therapies during and after breast cancer treatment: ASCO endorsement of the SIO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:2647-2655.
 130. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Supportive Care. Accessed May 27, 2021. nccn.org/guidelines/category_3
 131. Denlinger CS, Sanft T, Armenian S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Survivorship. Version 1.2021. Accessed May 27, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
 132. Swarm RA, Youngwerth JM, Angheliescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 1.2021. Accessed May 27, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
 133. Berger AM, Mooney K, Aranha O, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines

- in Oncology: Cancer-Related Fatigue. Version 1.2021. Accessed March 17, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
134. Ettinger DS, Berger MJ, Anand S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1.2021. Accessed March 17, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
 135. Riba MB, Donovan KA, Ahmed K, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management. Version 2.2021. Accessed May 27, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf
 136. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care. Version 2.2021. Accessed May 27, 2021. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
 137. Jiang H, Livingston M, Room R, et al. Temporal associations of alcohol and tobacco consumption with cancer mortality. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e180713.
 138. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States From 2015 to 2065: a comparative modeling approach. *Ann Intern Med*. 2018;169:684–693.
 139. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
 140. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. A Summary of the Third Expert Report. Accessed May 27, 2021. wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf
 141. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83–93.
 142. American Association for Cancer Research (AACR). AACR Cancer Progress Report 2020. Accessed December 1, 2020. cancerprogressreport.aacr.org/progress/cpr20-contents/cpr20-preventing-cancer-identifying-risk-factors/
 143. Zhang YB, Pan XF, Chen J, et al. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Cancer*. 2020;122:1085–1093.
 144. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794–798.
 145. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546.
 146. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118:1130–1141.
 147. 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.
 148. Brenner DR, Poirier AE, Ruan Y, et al. Estimates of the current and future burden of cancer attributable to excess body weight and abdominal adiposity in Canada. *Prev Med*. 2019;122:49–64.
 149. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3568–3574.
 150. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 2):S233–S239.
 151. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev*. 2015;95:727–748.
 152. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017;317:2515–2523.
 153. Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, et al. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care*. 2015;38:150–158.
 154. Look AHEAD Research Group; Yeh HC, Bantle JP, et al. Intensive weight loss intervention and cancer risk in adults with type 2 diabetes: analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1678–1686.
 155. Gilchrist SC, Howard VJ, Akinyemiju T, et al. Association of sedentary behavior with cancer mortality in middle-aged and older US adults. *JAMA Oncol*. 2020;6:1210–1217.
 156. Nahleh Z, Sivasubramaniam D, Dhaliwal S, et al. Residual cancer burden in locally advanced breast cancer: a superior tool. *Curr Oncol*. 2008;15:271–278.
 157. Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, et al. The German SUCCESS C study – the first European lifestyle study on breast cancer. *Breast Care (Basel)*. 2010;5:395–400.
 158. Ligibel JA, Barry WT, Alfano C, et al. Randomized phase III trial evaluating the role of weight loss in adjuvant treatment of overweight and obese women with early breast cancer (Alliance A011401): study design. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:37.
 159. Thomson CA, Crane TE, Miller A, et al. A randomized trial of diet and physical activity in women treated for stage II–IV ovarian cancer: rationale and design of the Lifestyle Intervention for Ovarian Cancer Enhanced Survival (LIVES): an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-225) study. *Contemp Clin Trials*. 2016;49:181–189.
 160. Courneya KS, Booth CM, Gill S, et al. The Colon Health and Life-Long Exercise Change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol*. 2008;15:279–285.
 161. Bao T, Patil S, Chen C, et al. Effect of acupuncture vs sham procedure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e200681.
 162. Hu C, Zhang H, Wu W, et al. Acupuncture for pain management in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:1720239.
 163. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:3325–3345.
 164. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:167–176.
 165. Mao JJ, Liou KT, Baser RE, et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors: the PEACE randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:720–727.
 166. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, et al. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:3615–3620.
 167. Lesi G, Razzini G, Musti MA, et al. Acupuncture as an integrative approach for the treatment of hot flashes in women with breast cancer: a prospective multicenter randomized controlled trial (AcCliMaT). *J Clin Oncol*. 2016;34:1795–1802.
 168. Walker EM, Rodríguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:634–640.
 169. Mao JJ, Wagner KE, Seluzicki CM, et al. Integrating oncology massage into chemotherapy suites: a program evaluation. *J Oncol Pract*. 2017;13:e207–e216.
 170. Smith MC, Reeder F, Daniel L, et al. Outcomes of touch therapies during bone

- marrow transplant. *Altern Ther Health Med.* 2003;9:40-49.
171. Noto Y, Kitajima M, Kudo M, et al. Leg massage therapy promotes psychological relaxation and reinforces the first-line host defense in cancer patients. *J Anesth.* 2010;24:827-831.
172. Toth M, Marcantonio ER, Davis RB, et al. Massage therapy for patients with metastatic cancer: a pilot randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2013;19:650-656.
173. Krohn M, Listing M, Tjahjono G, et al. Depression, mood, stress, and Th1/Th2 immune balance in primary breast cancer patients undergoing classical massage therapy. *Support Care Cancer.* 2011;19:1303-1311.
174. Donoyama N, Satoh T, Hamano T, et al. Effects of Anma therapy (Japanese massage) on health-related quality of life in gynecologic cancer survivors: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2018;13:e0196638.
175. Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manag.* 2004;28:244-249.
176. Soden K, Vincent K, Craske S, et al. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med.* 2004;18:87-92.
177. Listing M, Reishshauer A, Krohn M, et al. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology.* 2009;18:1290-1299.
178. Kutner JS, Smith MC, Corbin L, et al. Massage therapy versus simple touch to improve pain and mood in patients with advanced cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:369-379.
179. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: results from a randomized early phase trial. *Cancer.* 2018;124:546-554.
180. Boyd C, Crawford C, Paat CF, et al. The Impact of massage therapy on function in pain populations – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Part II, cancer pain populations. *Pain Med.* 2016;17(8):1553-1568. doi:10.1093/pm/pnw100.
181. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002;11:254-261.
182. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ.* 2010;340:b5396.
183. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD003475.
184. Wurtzen H, Dalton SO, Elsass P, et al. Mindfulness significantly reduces self-reported levels of anxiety and depression: results of a randomised controlled trial among 336 Danish women treated for stage I-III breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49:1365-1373.
185. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, et al. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:2827-2834.
186. Andersen SR, Wurtzen H, Steding-Jessen M, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction on sleep quality: results of a randomized trial among Danish breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2013;52:336-344.
187. Henderson VP, Clemow L, Massion AO, et al. The effects of mindfulness-based stress reduction on psychosocial outcomes and quality of life in early-stage breast cancer patients: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:99-109.
188. Zainal NZ, Booth S, Huppert FA. The efficacy of mindfulness-based stress reduction on mental health of breast cancer patients: a meta-analysis. *Psychooncology.* 2013;22:1457-1465.
189. Carlson LE, Doll R, Stephen J, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based cancer recovery versus supportive expressive group therapy for distressed survivors of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3119-3126.
190. Bower JE, Partridge AH, Wolff AC, et al. Targeting depressive symptoms in younger breast cancer survivors: the Pathways to Wellness randomized controlled trial of mindfulness meditation and survivorship education. *J Clin Oncol.* Published online August 18, 2021. doi:10.1200/JCO.21.00279
191. Bower JE, Woolery A, Sternlieb B, Garett D. Yoga for cancer patients and survivors. *Cancer Control.* 2005;12:165-171.
192. Rosenbaum E, Gautier H, Fobair P, et al. Cancer supportive care, improving the quality of life for cancer patients. A program evaluation report. *Support Care Cancer.* 2004;12:293-301.
193. Rao MR, Raghuram N, Nagendra HR, et al. Anxiolytic effects of a yoga program in early breast cancer patients undergoing conventional treatment: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2009;17:1-8.
194. Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psycho-neuroendocrinology.* 2004;29:448-474.
195. Vadiraja HS, Raghavendra RM, Nagarathna R, et al. Effects of a yoga program on cortisol rhythm and mood states in early breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: a randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther.* 2009;8:37-46.
196. Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, et al. Exercise recommendations for cancer-related fatigue, cognitive impairment, sleep problems, depression, pain, anxiety, and physical dysfunction: a review. *Oncol Hematol Rev.* 2012;8:81-88.
197. Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, et al. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2013;31:3233-3241.
198. Lin PJ, Peppone LJ, Janelsins MC, et al. Yoga for the management of cancer treatment-related toxicities. *Curr Oncol Rep.* 2018;20:5.
199. Mustian KM, Cole CL, Lin PJ, et al. Exercise recommendations for the management of symptoms clusters resulting from cancer and cancer treatments. *Semin Oncol Nurs.* 2016;32:383-393.
200. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, et al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol.* 2007;25:4387-4395.
201. Zetzl T, Renner A, Pittig A, et al. Yoga effectively reduces fatigue and symptoms of depression in patients with different types of cancer. *Support Care Cancer.* 2021;29:2973-2982.
202. Armer JS, Lutgendorf SK. The impact of yoga on fatigue in cancer survivorship: a meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4:pkz098.
203. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1040-1049.
204. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2008;26:665-673.
205. Giovannucci E, Chan AT. Role of vitamin and mineral supplementation and aspirin use in cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28:4081-4085.
206. Anderson JG, Taylor AG. Use of complementary therapies for cancer symptom management: results of the 2007 National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med.* 2012;18:235-241.
207. Shipkowski KA, Betz JM, Birnbaum LS, et al. Naturally complex: perspectives and challenges associated with botanical dietary supplement safety assessment. *Food Chem Toxicol.* 2018;118:963-971.
208. Bae JY, Avula B, Wang YH, et al. Development and validation of a UHPLC-PDA- MS method

- for the quantitative analysis of anthraquinones in *Bulbine natalensis* extracts and dietary supplements. *Planta Med.* 2020;86:144–150.
209. Ruiz GG, Nelson EO, Kozin AF, et al. A lack of bioactive predictability for marker compounds commonly used for herbal medicine standardization. *PLoS One.* 2016;11:e0159857.
210. Liu J, Hou W, Gonen M, et al. Symptom burden and willingness to participate: implications for herbal clinical trials in lung cancer. *Ann Palliat Med.* 2021;10:1895–1903.
211. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1200–1205.
212. Hou YN, Deng G, Mao JJ. Practical application of “About Herbs” website: herbs and dietary supplement use in oncology settings. *Cancer J.* 2019;25:357–366.
213. Desai AG, Qazi GN, Ganju RK, et al. Medicinal plants and cancer chemoprevention. *Curr Drug Metab.* 2008;9: 581–591.
214. Xiang Y, He JY, Li R. Appropriateness of sham or placebo acupuncture for randomized controlled trials of acupuncture for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2018;11:83–94.
215. He W, Tong Y, Zhao Y, et al. Review of controlled clinical trials on acupuncture versus sham acupuncture in Germany. *J Tradit Chin Med.* 2013;33:403–407.
216. Lopez G, Lacey J, Christie AJ, et al. Patient-reported outcomes in integrative oncology: bridging clinical care with research. *Cancer J.* 2019;25:311–315.
217. MacLeod J, Wolff E, McAllister A, et al. Including the patient voice in patient-centered outcomes research in integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017:Igx008.
218. Garland SN, Trevino K, Liou KT, et al. Multi-stakeholder perspectives on managing insomnia in cancer survivors: recommendations to reduce barriers and translate patient-centered research into practice. *J Cancer Surviv.* Published online February 19, 2021. doi:10.1007/s11764-021-01001-1
219. Ben-Arye E, Schiff E, Zollman C, et al. Integrating complementary medicine in supportive cancer care models across four continents. *Med Oncol.* 2013;30:511.
220. Moral-Munoz JA, Carballo-Costa L, Herrera-Viedma E, Cobo MJ. Production trends, collaboration, and main topics of the integrative and complementary oncology research area: a bibliometric analysis. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419846401.
221. Grant SJ, Hunter J, Seely D, et al. Integrative oncology: international perspectives. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735418823266.
222. Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine, National Cancer Institute. International Activities. National Cancer Institute; 2016. Accessed September 12, 2020. cam.cancer.gov/international_affairs/default.htm
223. Jia L, Lin H, Oppenheim J, et al. US National Cancer Institute-China collaborative studies on Chinese medicine and cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017:Igx007.
224. Yang M, Feng Y, Zhang YL, et al. Herbal formula MaZiRenWan (hemp seed pill) for constipation: a systematic review with meta-analysis. *Phytomedicine.* 2021;82: 153459.
225. Yang M, Li SQ, Smith CM, et al. Tibetan herbal pain-relieving plaster for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111727.
226. Liu J, Mao JJ, Li SQ, Lin H. Preliminary efficacy and safety of Reishi & Privet Formula on quality of life among non-small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized placebo-controlled trial. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420944491.
227. Sun L, Mao JJ, Yan Y, et al. Patient reported traditional Chinese medicine spleen deficiency syndrome (TCM-SDS) scale for colorectal cancer: development and validation in China. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:15347354211020105.
228. Sun L, Yang Y, Vertosick E, et al. Do perceived needs affect willingness to use traditional Chinese medicine for survivorship care among Chinese cancer survivors? A cross-sectional survey. *J Glob Oncol.* 2017;3:692–700.
229. Gallego-Perez DF, Abdala CVM, Amado DM, et al. Equity, intercultural approaches and access to information on traditional, complementary and integrative medicines in the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e143.
230. Weeks J. Infrastructure to spur inclusion of traditional, complementary, and integrative medicine: the TCIM Americas Network model inside the Pan American Health Organization. *J Altern Complement Med.* 2020;26:82–84.
231. Mao JJ. Advancing the global impact of integrative oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017:Igx001.
232. Sundararajan R, Mwanga-Amumpaire J, King R, Ware NC. Conceptual model for pluralistic healthcare behaviour: results from a qualitative study in southwestern Uganda. *BMJ Open.* 2020;10:e033410.
233. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. WHO; 2011. Accessed March 30, 2021. digitallibrary.un.org/record/706319
234. Clairet AL, Boiteux-Jurain M, Curtit E, et al. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Med Oncol.* 2019;36:45.
235. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Collaborating with Traditional Healers for HIV Prevention and Care in Sub-Saharan Africa: Suggestions for Programme Managers and field Workers. UNAIDS; 2006. Accessed March 30, 2021. data.unaids.org/publications/irc-pub07/jc967-tradhealers_en.pdf

Риск развития рака среди участников поисково-спасательных работ во Всемирном торговом центре (обзор)

Паоло Боффетта, MD^{1, 2}; Чарльз Б. Холл, PhD³; Эндрю К. Тодд, PhD⁴; Дэвид Дж. Гольдфарб, MPH^{5, 6}; Мария Дж. Шимура, PhD⁷; Джиеху Ли, MBBS, MS⁸; Джеймс Э. Коун, MD, MPH⁸; Рейчел Зейг-Оуэнс, DrPH, MPH^{3, 5, 6}

¹Онкологический центр Стоуни Брук, Университет Стоуни Брук, Нью-Йорк;

²Отделение медицинских и хирургических наук, Болонский университет, Болонья, Италия;

³Отделение эпидемиологии и здоровья населения, Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна, Бронкс, Нью-Йорк;

⁴Отделение экологической медицины и общественного здоровья, Медицинская школа Икана Медицинского центра Маунт-Синай, Нью-Йорк;

⁵Отделение медицины Медицинского центра Монтефьоре, Нью-Йорк;

⁶Пожарная служба Нью-Йорка, Бруклин, Нью-Йорк;

⁷Бюро эпидемиологии рака, отдел здравоохранения штата Нью-Йорк, Олбани, Нью-Йорк;

⁸Регистр здравоохранения Всемирного торгового центра, отдел здравоохранения и психогигиены города Нью-Йорк, Лонг-Айленд-Сити, Нью-Йорк

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022; Mar 24. Онлайн-версия до публикации. © 2022 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций. doi: 10.3322/caac.21723. Доступно онлайн по адресу cancerjournal.com

Аннотация. Спустя 20 лет после террористических атак на Всемирный торговый центр (ВТЦ) 11 сентября 2001 г. подтверждена связь между экспозицией к канцерогенным веществам на месте обрушения башен-близнецов и риском развития некоторых видов рака у участников поисково-спасательных и восстановительных работ. Целью авторов статьи был обновленный обзор накопленных ранее данных. Большинство исследований установило повышенную частоту рака предстательной и щитовидной желез среди участников поисково-спасательных работ по сравнению с общей популяцией, в некоторых отмечены статистически значимые различия в показателях всех типов рака. Исследования, включавшие более крупную объединенную когорту участников поисково-спасательных и восстановительных работ в ВТЦ и состоявшие из 3 отдельных групп, подтвердили ранее полученные данные по этим типам рака, добавив сведения за последние несколько лет. Хотя среди участников исследуемой когорты отмечено более низкое, чем ожидалось, снижение стандартизированных показателей заболеваемости для всех типов рака, уровень экспозиции к канцерогенным веществам на месте обрушения ВТЦ был также связан с повышенным риском меланомы кожи и рака миндалин. Важно отметить, что в другом исследовании установлено, что у участников поисково-спасательных работ в ВТЦ, включенных в федеральную программу медицинского мониторинга и лечения, зафиксированы более высокие показатели выживаемости после постановки онкологического диагноза по сравнению с остальными больными раком в штате Нью-Йорк. На основании результатов этих комбинированных когортных исследований становится понятнее весь спектр влияния канцерогенных агентов на месте обрушения ВТЦ на риск развития рака. Авторы считают, что наблюдение за лицами, находившимися в зоне канцерогенного воздействия, должно быть продолжено; кроме того, необходим подробный анализ эпидемиологических, молекулярных и клинических аспектов онкологических заболеваний у этих лиц.

Ключевые слова: катастрофа, новообразования, обзор, террористические атаки 11 сентября, эпидемиология

Введение

Двадцать лет назад башни Всемирного торгового центра (ВТЦ) были разрушены во время террористических атак 11 сентября 2001 г. (11.ИХ), и десятки тысяч людей, оказавшихся на месте катастрофы, — участники поисково-спасательных и восстановительных работ (ПСВР), а также служащие и жители в прилегающих районах подверглись действию потенциальных канцерогенов. Опасения по поводу возможного риска развития онкологических заболеваний у этих людей появились уже вскоре после теракта,^{1–3} но для каких-то выводов требовалось определенное время. Хотя в некоторых исследованиях изучался риск развития рака среди лиц, проживающих или работающих на территории, прилегающей к ВТЦ,⁴ большинство исследований проводилось среди

участников ПСВР, т.е. в более однородной группе лиц. В этом обзоре мы рассмотрим результаты преимущественно недавних исследований риска развития онкологических заболеваний среди участников ПСВР в ВТЦ.

Воздействие канцерогенов после атак на ВТЦ

Утром 11.IX в результате разрушения 2 башен ВТЦ над Манхэттеном поднялся настолько плотный столб пыли и мусора, что видимость была ограничена лишь несколькими футами.² Эта пыль оставалась в воздухе несколько дней, пока ее не прибил к земле дождь, прошедший ранним утром 14 сентября.⁵ Во время разбора завалов пыль поливали водой из шлангов, однако этого хватало ненадолго, и она снова поднималась в воздух.^{2,5} Кроме того, пожары, вызванные атаками, периодически возникали и продолжались до декабря 2001 г., подвергая участников ПСВР воздействию канцерогенного дыма и газов.² Хотя образцы воздуха и пыли, полученные после 11.IX с различных участков вокруг катастрофы, помогали определять род химических веществ, содержащихся в них во время расчистки завалов, индивидуальный уровень экспозиции к ним не измерялся. В собранных образцах выявлены известные и потенциальные канцерогены, такие как асбест, мышьяк, полициклические ароматические углеводороды (бензо[b]флуорантен, бензо[k]флуорантен и бензо[a]пирен), полихлорированные бифенилы и фураны, а также диоксины.^{1, 2, 5–8} Концентрация этих веществ варьировалась в зависимости от даты и места забора образцов.²

В течение нескольких лет после атак 11.IX в рамках Программы здравоохранения ВТЦ (WTC Health Program, WTCNRP), организованной Центрами по контролю и профилактике заболеваний / Национальным институтом охраны труда и здоровья (Centers for Disease Control and Prevention / National Institute for Occupational Safety and Health, CDC/NIOSH), из участников ПСВР в ВТЦ, подвергшихся воздействию канцерогенов, были сформированы 3 основные группы: Пожарная служба Нью-Йорка (Fire Department of the City of New York, FDNY), Группа общего реагирования (General Responder Cohort, GRC) и Регистр здоровья ВТЦ (WTC Health Registry). К сожалению, документация, связанная с экспозицией к вредным веществам среди участников ПСВР в ВТЦ, систематически не регистрировалась, а когда она велась, то часто была неполной.^{9, 10} Следовательно, эпидемиологические исследования основывались только на самоотчетах участников о контактах с вредными веществами, которые ассоциируются со многими заболеваниями, в том числе с болезнями нижних дыхательных путей, психическими проблемами и злокачественными новообразованиями.^{11–16} Например, исследования в каждой из этих групп показали, что люди, подвергшиеся наибольшему воздействию (прибывшие на место утром 11.IX и/или попавшие в облако пыли), имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы.^{12, 14, 17} Хотя информация в каждой группе была получена в результате анкетирования, вопросы различались в зависимости от группы. В последующие

годы рабочая группа Регистра здоровья ВТЦ сравнивала вопросы каждой из анкет и определяла сравнимые уровни экспозиции на основе различных комбинаций вопросов и ответов.¹⁰ Эта категоризация помогла обеспечить сопоставление результатов между группами.¹⁸

Опубликованные отчеты об онкологических заболеваниях среди участников ПСВР в каждой из групп

Первые публикации об онкологических заболеваниях среди участников ПСВР касались группы пожарных и появились в 2011 г.,¹⁶ затем последовали данные по другим группам.^{13, 19–21} Во всех исследованиях получены сходные результаты: во-первых, в каждом из них установлено, что заболеваемость всеми типами рака была выше по сравнению с показателями в общей популяции, хотя не во всех случаях различия были статистически значимыми; во-вторых, в каждом исследовании отмечена повышенная заболеваемость раком предстательной и щитовидной желез, а также снижение заболеваемости раком легкого.^{13, 16, 19–21} В этих исследованиях участники ПСВР в ВТЦ также сравнивались с другими профессиональными группами: по сравнению с пожарными, не участвовавшими в работах по ликвидации последствий катастрофы в ВТЦ, пожарные (группа FDNY) имели повышенный риск развития рака предстательной и щитовидной желез; однако среди полицейских, участвовавших и не участвовавших в спасательных работах в ВТЦ, эта разница не прослеживалась.^{22–24}

Были также проведены исследования по изучению заболеваемости раком отдельных локализаций. В исследовании 2009 г. сообщалось о серии из 8 пациентов с множественной миеломой, у половины из которых заболевание было диагностировано до 45 лет.²⁵ Одно исследование с длительным периодом наблюдения (включая участников Регистра здоровья ВТЦ) показало, что уровень заболеваемости множественной миеломой в этой группе был повышен по сравнению с показателем в общей популяции.²³ Кроме того, пожарные (группа FDNY), как было установлено, имели повышенные (по сравнению с общей популяцией) показатели заболеваемости моноклональной гаммопатией неясного генеза — предшественницы множественной миеломы.²⁶ Анализ 73 случаев рака органов головы и шеи в группе общего реагирования (GRC) не показал увеличения риска этих типов рака по сравнению с общей популяцией; повышенный риск был отмечен после 2008 г. для рака ротоглотки и гортани, но не для рака ротовой и носовой полости.²⁷ В другом анализе участников группы GRC выявлена связь между длительным пребыванием на месте разрушения ВТЦ и риском рака простаты на поздних стадиях,²⁸ а в анализе пациентов одной из подгрупп GRC²⁹ — между повторным переживанием травматического события (посттравматическое стрессовое расстройство) и заболеваемостью раком предстательной железы. Как уже отмечалось, наблюдалась повышенная частота развития рака щитовидной железы,^{13, 16, 19–21, 30} хотя на эти показатели могло

повлиять случайное выявление клинически незначимых образований, связанное с повышенным медицинским вниманием и настороженностью,^{30, 31} поскольку у большинства пациентов на момент постановки диагноза не было жалоб и симптомов. При этом показатель бессимптомных опухолей был статистически выше, чем в общей популяции, хотя показатели симптоматического рака были сопоставимы.³⁰

В 2012 г. Национальный институт охраны труда и здоровья допустил возможность расширения списка заболеваний, включенных в Программу здравоохранения ВТЦ, добавив к нему большинство типов рака;³² это допущение было основано на результатах исследования пожарных (группа FDNY)¹⁶ и предварительных данных исследований других 2 групп, а также на информации о высоком уровне присутствия известных или потенциальных канцерогенов на месте обрушения башен ВТЦ. При предоставлении по этой программе услуг предполагают проведение бесплатного скрининга рака и лечение всех пострадавших и выживших. Скрининг рака включает низкодозную компьютерную томографию грудной клетки, колоноскопию, маммографию и мазок по Папаниколу.^{3, 32} Некоторым участникам ПСВР компьютерная томография грудной клетки и другие исследования, такие как тест на простат-специфический антиген (ПСА-тест), до 2012 г. проводились за счет других фондов. Членам группы FDNY ПСА-тест до сих пор проводится не за счет Программы здравоохранения ВТЦ.

Необходимость создания объединенной группы участников ПСВР в ВТЦ

Результаты исследований 3 основных групп не всегда согласовывались друг с другом, а выявленные повышенные показатели относительного риска для отдельных типов рака не всегда достигали статистической значимости. В частности, в то время как стандартизированный показатель заболеваемости (standard incidence ratios, SIR) (СПЗ) в 3 группах совпадал для рака предстательной, щитовидной и поджелудочной желез, легкого, мочевого пузыря, происхождения были найдены для множественной миеломы, неходжкинской лимфомы, лейкоза, рака желудка, пищевода, яичек, почки, колоректального рака и меланомы кожи. Кроме того, определение суррогатного показателя экспозиции к канцерогенам на месте обрушения ВТЦ, методы диагностики случаев рака, отбор референтной группы и статистические методы различались в этих исследованиях, кроме того некоторые участники были включены в несколько групп сразу. Это затрудняло прямое сравнение данных между группами. Помимо всего на многие результаты этих исследований могли повлиять короткий период наблюдения и небольшое число случаев, что привело бы к случайным результатам.

Таким образом, эти несоответствия в методах и противоречивые данные, а также включение некоторых участников более чем в 1 группу, побудили исследователей объединить все данные, обеспечив четкие критерии для подтвержденных случаев рака, единое определение понятия «экспозиция»

и дополнительный период наблюдения.^{18, 33} Онкологический регистр штата Нью-Йорк сыграл в этом ключевую роль, действуя как честный брокер, устраняя дублирование данных и обеспечивая их достоверность. Благодаря этим объединенным усилиям мы получили наиболее объективную на сегодняшний день информацию об онкологической заболеваемости и выживаемости участников ПСВР в ВТЦ.

Опубликованные данные исследования объединенной группы участников поисково-спасательных и восстановительных работ во Всемирном торговом центре Заболеваемость раком

В объединенную группу вошли 57 402 человека в возрасте 30–49 лет (69,4 %) преимущественно на 11 сентября 2001 г., главным образом мужчины (84,1 %) и в основном — белые нелатиноамериканского происхождения (71,7 %); большинство (59,7 %) из них никогда не курили. Почти 84 % участников объединенной группы были включены в исследование в период с 11 сентября 2001 по 31 декабря 2004 г. Более подробные данные участников представлены в табл. 1.³⁴ Всего выявлено 3611 случаев рака в период до конца 2015 г., из которых 3236 диагностированы как первичные опухоли; суммарная заболеваемость за период наблюдения составила 649 724 и 624 620 человеко-лет соответственно.³⁴ Ожидаемые цифры получены путем стратификации числа случаев и человеко-лет по возрасту (группы 18–19 лет, 20–84 года [подгруппы с интервалом 5 лет] и 85 лет и старше), полу, расовой/этнической принадлежности (латиноамериканцы, белые нелатиноамериканцы, афроамериканцы, американские индейцы и коренные жители Аляски, лица азиатского происхождения), календарному году (с 5-летним интервалом) и косвенно стандартизированы по онкологической заболеваемости населения штата Нью-Йорк. Затем был рассчитан СПЗ на основании соотношения наблюдаемых и ожидаемых случаев. Для всех случаев первичного рака СПЗ составил 0,96 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,93–0,99); повышенный СПЗ был отмечен для меланомы кожи, рака предстательной и щитовидной желез и миндалин; сниженный СПЗ наблюдался для нескольких типов рака желудочно-кишечного тракта, респираторной системы и женских репродуктивных органов (табл. 2).³⁴ Зарегистрированы 9 случаев мезотелиомы (СПЗ 1,38; 95 % ДИ 0,63–2,62). Заболеваемость раком щитовидной железы была повышена в основном среди тех, кто участвовал в программах медицинского мониторинга и лечения, что указывает на важную роль медицинского наблюдения.³⁵

Анализ, сравнивающий тех, кто начал работать на месте разрушения ВТЦ 11 сентября 2001 г. с теми, кто приступил к работе после 17 сентября, выявил повышенный риск рака предстательной железы (отношение рисков (ОР) 1,61; 95 % ДИ 1,33–1,95) и щитовидной железы (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,11–2,81), причем в обоих случаях наблюдалась причинно-следственная связь. Согласно данным анкетирования, экспозиция к облаку пыли также ассоциировалась

Таблица 1. Некоторые характеристики участников исследуемой группы^a

Характеристика	Число участников N, %
Возраст на 11 сентября 2001 г., средний \pm СО, лет	39,6 \pm 9,8
Пол	
Мужчины	48 251 (84,1)
Расовая/ этническая принадлежность	
Белые нелатиноамериканцы	41 130 (71,7)
Афроамериканцы	5 614 (9,8)
Американские индейцы / аборигены Аляски	160 (0,3)
Лица азиатского происхождения, жители островов Тихого океана	1 134 (2,0)
Латиноамериканцы (любого цвета кожи)	9 364 (16,3)
Статус курения (на момент включения в исследование) ^b	
Курильщики	9 315 (16,4)
Бывшие курильщики	13 363 (23,5)
Никогда не курившие	34 264 (60,2)
Жизненный статус на 31 декабря 2015 г.	
Умершие	1 714 (3,0)
Экспозиция к канцерогенам ВТЦ	
Дата прибытия на место катастрофы ^c	
11 сентября 2001 г.	20 948 (38,7)
12 сентября 2001 г.	10 595 (19,6)
13–17 сентября 2001 г.	11 143 (20,6)
После 18 сентября 2001 г.	11 476 (21,2)
Выполнение заданий в зоне завалов ^d	
Да	23 086 (40,6)
Нет	33 728 (59,4)
Рак	
Число опухолей	3 611
Число заболевших	3 380 (5,8)
Основные типы рака, число опухолей/людей	
Предстательная железа	1 061/1 061
локальные опухоли, %	77,3
Легкие и бронхи	249/241
локальные опухоли, %	32,9
Меланома кожи	236/229
локальные опухоли, %	75,0
Толстая/прямая кишка	233/229
локальные опухоли, %	44,6
Щитовидная железа	208/207
локальные опухоли, %	64,9

^aНекоторые из этих данных ранее опубликованы Ли и соавт.³⁴

^bИз всей исследуемой популяции по n = 460 (0,8 %) информации нет или утрачена

^cИз всей исследуемой популяции по n = 3240 (5,6 %) информации нет или утрачена

^dИз всей исследуемой популяции по n = 591 (1,0 %) информации нет или утрачена

Сокращения: ВТЦ – Всемирный торговый центр, СО – стандартное отклонение.

с повышенным риском возникновения рака предстательной железы (ОР 1,30; 95 % ДИ 1,14–1,49), однако такая связь отсутствовала для рака других локализаций.³⁵

Тенденции заболеваемости были подробно изучены для отдельных типов рака, и объединенный анализ показал ее возрастание со временем. В частности, 1120 случаев рака предстательной железы среди 54 394 мужчин – участников ПСВР были диагностированы за период с 12 марта 2002 по 31 декабря 2015 г.³⁶ Связи между участием в ПСВР и риском развития рака в период с 2002 по 2006 г. не выявлено; заболеваемость раком предстательной железы не отличалась от заболеваемости в референтной популяции штата Нью-Йорк до 2006 г. (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,83–1,19). Однако с 2007 г. ОР среди участников ПСВР увеличился на 24 % (95 % ДИ 1,16–1,32). При сравнении тех, кто раньше всего прибыл на место катастрофы (утром 11 или 12 сентября 2001 г.), с прибывшими позже выявлена положительная дозозависимая ассоциация как в ранний (2002–2006), так и в более поздний периоды (2007–2015).

Всего было выявлено 247 случаев меланомы кожи среди белых участников ПСВР (число случаев у представителей других рас было недостаточным для проведения анализа).³⁷ С 2002 по 2004 г. не отмечено повышения заболеваемости меланомой, однако с 2005 г. у участников ПСВР наблюдалось повышение риска на 34 % по сравнению с референтной популяцией штата Нью-Йорк (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,18–1,52). Наблюдалась также дозозависимая связь со временем, проведенным на ПСВР. И наконец, 225 случаев рака щитовидной железы выявлены у 224 участников.³⁵ Хотя показатели рака щитовидной железы примерно вдвое превышали показатели в общей популяции штата Нью-Йорк на протяжении всего периода наблюдения (ОР 2,3; 95 % ДИ 2,0–2,7), изменений в заболеваемости раком щитовидной железы не наблюдалось.

Выживаемость

Анализ выживаемости онкологических больных ограничен случаями из Онкологического регистра штата Нью-Йорк.²⁴ Чтобы избежать ошибки в оценке из-за различий во времени постановки диагноза (lead-time bias), анализ выживаемости был начат 1 января 2005 г. За период до 31 декабря 2016 г. было зарегистрировано 2037 случаев рака и 303 смерти (из них 248 от рака) среди членов объединенной когорты, которые были участниками Программы медицинского мониторинга и лечения (ее также называют Программой здравоохранения ВТЦ) CDC/NIOSH. Эта программа, как уже упоминалось, предоставляет бесплатный доступ к скринингу, диагностике и лечению нескольких типов рака.³² Исследователи сравнили эти случаи с 574 075 случаями рака и 224 040 смертями (из них 158 645 были вызваны раком), которые произошли в штате Нью-Йорк за тот же период. Смертность была достоверно ниже среди онкологических пациентов – участников программы CDC/NIOSH (специфическая смертность: ОР 0,72; 95 % ДИ 0,64–0,8; общая смертность: ОР 0,64; 95 % ДИ 0,58–0,72). Отдельные типы

Таблица 2. Повышенная и сниженная заболеваемость по отдельным типам рака в объединенной группе участников поисково-спасательных работ во Всемирном торговом центре по сравнению с заболеваемостью населения штата Нью-Йорк^a

Типы рака с повышенной заболеваемостью				Типы рака со сниженной заболеваемостью			
Тип рака	Число случаев	СПЗ	95 % ДИ	Тип рака	Число случаев	СПЗ	95 % ДИ
Предстательная железа	1001	1,19	1,11–1,26	Легкие	200	0,59	0,51–0,67
Меланома кожи	204	1,43	1,24–1,64	Рак молочной железы	140	0,82	0,69–0,96
Щитовидная железа	189	1,81	1,57–2,09	Толстая кишка	133	0,76	0,64–0,90
Миндалины	40	1,40	1,00–1,91	Мочевой пузырь	130	0,81	0,67–0,96
				Прямая кишка	79	0,76	0,60–0,95
				Поджелудочная железа	56	0,68	0,51–0,88
				Печень	54	0,64	0,48–0,83
				Эндометрий	29	0,67	0,45–0,96

^aНекоторые из этих данных были опубликованы Ли и соавт.³⁴

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; СПЗ – стандартизированный показатель заболеваемости.

рака, для которых смертность была ниже, включали рак предстательной железы (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,42–0,84), легкого (ОР 0,59; 95 % ДИ 0,44–0,78), толстой и прямой кишок (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,32–0,76) и почки (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,17–0,82).

Механистические исследования

Для объяснения полученных эпидемиологических данных проведено несколько исследований по изучению механизмов ВТЦ-ассоциированного рака, как у людей, так и у экспериментальных животных. При изучении процесса метилирования в образцах крови, полученных у 185 участников ПСВР в ВТЦ в период с 2012 по 2014 г., не выявлено ассоциации между уровнем экспозиции и эпигенетическими изменениями.³⁸

Недавно выполнен анализ экспрессии иммунологических и воспалительных генов на архивных образцах опухолей простаты пациентов – участников ПСВР в ВТЦ и пациентов, не принимавших участия в ПСВР.³⁹ Опухоли участников ПСВР продемонстрировали повышенную экспрессию генов, вовлеченных в повреждение ДНК и остановку фазы G₂-М. Показано, что популяция Т-хелперов 17 (Th17), подтипа провоспалительных Т-клеток была повышена у пациентов – участников ПСВР. Авторы исследования также осуществили РНК-секвенирование ткани предстательной железы нормальных крыс, которые подверглись экспозиции умеренных или высоких доз пыли с места обрушения ВТЦ, включая интратрахеальную ингаляцию. В предстательной железе этих крыс наблюдалось повышение генных транскриптов клеточных типов, участвующих как в адаптивном иммунном (дендритные и В-клетки), так и в воспалительном (Th17) ответе. Эти результаты дополняют предыдущие данные, свидетельствующие, что воспаление, вызванное вдыханием пыли из ВТЦ, и оксидативный стресс

ассоциировались с эпигенетическими изменениями в легких мышей, подвергнутых экспозиции к этой пыли.⁴⁰

Исследование, в котором проведено полногеномное секвенирование образцов ткани новообразований пациентов – участников ПСВР, включало 9 CD138-положительных моноклеарных образцов костного мозга, взятых у пациентов с выявленными нарушениями плазматических клеток после теракта в ВТЦ.⁴¹ Не было отмечено различий при сравнении драйверных и мутационных сигнатур между этими случаями и 110 ранее опубликованными результатами полногеномного секвенирования 56 пациентов с множественной миеломой и результатами участников исследования множественной миеломы CoMMpass (ClinicalTrials.gov идентификационный номер: NCT01454297), включая 752 полногеномных секвенирования. Анализ мутационных сигнатур в разные моменты времени показал, что канцерогенные хромосомные изменения происходили как до, так и после экспозиции к канцерогенам из ВТЦ.

Выводы

В этом обзоре обобщены результаты эпидемиологических исследований, проведенных среди участников ПСВР в ВТЦ, и приведены доказательства возросшей заболеваемости отдельными типами рака в этой популяции. Наиболее убедительные данные касаются рака предстательной и щитовидной желез и меланомы кожи. Хотя точная информация об этиологических факторах отсутствует, но, как установлено, рак предстательной железы и меланома кожи связаны с экспозициями в окружающей среде, характерными для профессии пожарного,^{7, 42–44} а рак щитовидной железы – вероятно, с экспозицией к полихлорированным бифенилам и мелкодисперсным частицам.^{46–49} Однако повышенное число выявленных случаев рака также можно объяснить тем фактом, что участники ПСВР находились под более

пристальным медицинским наблюдением, чем население штата Нью-Йорк в целом.^{30,50} При анализе стадии рака на момент диагноза³⁴ выяснилось, что все дополнительные (excess) случаи меланомы кожи представляли собой локализованные опухоли без регионарных и отдаленных метастазов, что говорит о роли скрининга, в то время как рак предстательной и щитовидной желез выявлялся на всех стадиях, что свидетельствует о повышенном риске, независимо от скрининга или медицинского наблюдения. Было предложено несколько объяснений тому факту, что частота некоторых типов рака оказалась ниже ожидаемой. Некоторые из этих типов рака связаны с негативными факторами образа жизни, которые отсутствовали у участников ПСВР, такими как курение, потребление алкоголя и избыточная масса тела /ожирение. Кроме того, на заболеваемость в этой группе участников мог благоприятно повлиять своевременный и постоянный доступ к медицинскому обслуживанию, предоставляемый по программам здравоохранения ВТЦ.^{48, 51, 52} Кроме того, для выявления некоторых типов рака с длительным латентным периодом, обусловленных влиянием внешних факторов, таких как рак легкого и мезотелиома, может понадобиться дополнительное время. Участники ПСВР в ВТЦ — это преимущественно работающие по найму белые мужчины среднего возраста; их демографические характеристики могли отчасти нейтрализовать вредное воздействие канцерогенов из окружающей

среды (эффект здорового рабочего). Сравнение с другими группами рабочих (кроме пожарных) необходимо для лучшего понимания общего уровня риска развития рака. Вполне вероятно, что мы только начинаем осознавать весь эффект воздействия канцерогенов, образовавшихся на месте обрушения ВТЦ, на риск онкологических заболеваний: по этой причине мы считаем, что наблюдение за данными группами должно быть продолжено; кроме того, необходим более глубокий анализ эпидемиологических, молекулярных и клинических аспектов онкологических заболеваний в этой популяции. Наконец, показатели выживаемости после постановки онкологического диагноза среди участников ПСВР в ВТЦ свидетельствуют о безусловной пользе Программы здравоохранения ВТЦ, которая может послужить образцом для других категорий населения, оказавшихся в зоне подобных катаклизмов.²⁴

Результаты этих исследований, особенно объединенной когорты, могут быть полезны для клиницистов, работающих с такими пациентами. Помимо доступа к сайту CDC/NIOSH WTCNP (cdc.gov/wtc/)⁵³ для получения подробной информации о влиянии этих факторов на онкологические и неонкологические заболевания врачи могут направить своих пациентов в клинические центры передового опыта ВТЦ (WTC Clinical Centers of Excellence), учрежденные в рамках той же программы здравоохранения (их список представлен на том же сайте).

Литература

- Landrigan PJ, Lioy PJ, Thurston G, et al. Health and environmental consequences of the World Trade Center disaster. *Environ Health Perspect.* 2004;112:731-739.
- Lioy PJ, Weisel CP, Millette JR, et al. Characterization of the dust/smoke aerosol that settled east of the World Trade Center (WTC) in lower Manhattan after the collapse of the WTC 11 September 2001. *Environ Health Perspect.* 2002;110:703-714.
- Moline J, Herbert R, Nguyen N. Health consequences of the September 11 World Trade Center attacks: a review. *Cancer Invest.* 2006;24:294-301.
- Durmus N, Shao Y, Arslan AA, et al. Characteristics of cancer patients in the World Trade Center Environmental Health Center. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:7190.
- Lioy PJ, Georgopoulos P. The anatomy of the exposures that occurred around the World Trade Center site: 9/11 and beyond. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1076:54-79.
- Lorber M, Gibb H, Grant L, Pinto J, Pleil J, Cleverly D. Assessment of inhalation exposures and potential health risks to the general population that resulted from the collapse of the World Trade Center towers. *Risk Anal.* 2007;27:1203-1221.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, Firefighting, and Shiftwork. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 98. IARC; 2010.
- National Toxicology Program (NTP). NTP 12th Report on Carcinogens. *Rep Carcinog.* 2011;12:iii-499.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Injuries and illnesses among New York City Fire Department rescue workers after responding to the World Trade Center attacks. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(spec no):1-5.
- Weakley J, Maslow C, World Trade Center Working Group. Defining common categories of exposure among four cohorts of rescue/recovery workers who responded to the World Trade Center disaster. Abstract presented at: Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) Annual Conference; June 13, 2011; Pittsburgh, Pennsylvania.
- Farfel M, DiGrande L, Brackbill R, et al. An overview of 9/11 experiences and respiratory and mental health conditions among World Trade Center Health Registry enrollees. *J Urban Health.* 2008;85:880-909.
- Glaser MS, Webber MP, Zeig-Owens R, et al. Estimating the time interval between exposure to the World Trade Center disaster and incident diagnoses of obstructive airway disease. *Am J Epidemiol.* 2014;180:272-279.
- Shapiro MZ, Wallenstein SR, Dasaro CR, et al. Cancer in general responders participating in World Trade Center health programs, 2003–2013. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4:pkz090.
- Wheeler K, McKelvey W, Thorpe L, et al. Asthma diagnosed after 11 September 2001 among rescue and recovery workers: findings from the World Trade Center Health Registry. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1584-1590.
- Wisnivesky JP, Teitelbaum SL, Todd AC, et al. Persistence of multiple illnesses in World Trade Center rescue and recovery workers: a cohort study. *Lancet.* 2011;378:888-897.
- Zeig-Owens R, Webber MP, Hall CB, et al. Early assessment of cancer outcomes in New York City firefighters after the 9/11 attacks:

- an observational cohort study. *Lancet*. 2011;378:898-905.
17. Kim H, Kriebel D, Liu B, et al. Standardized morbidity ratios of four chronic health conditions among World Trade Center responders: comparison to the National Health Interview Survey. *Am J Ind Med*. 2018;61:413-421.
 18. Brackbill RM, Kahn AR, Li J, et al. Combining three cohorts of World Trade Center rescue/recovery workers for assessing cancer incidence and mortality. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1386.
 19. Li J, Cone JE, Kahn AR, et al. Association between World Trade Center exposure and excess cancer risk. *JAMA*. 2012;308:2479-2488.
 20. Solan S, Wallenstein S, Shapiro M, et al. Cancer incidence in World Trade Center rescue and recovery workers, 2001-2008. *Environ Health Perspect*. 2013;121:699-704.
 21. Yip J, Zeig-Owens R, Webber MP, et al. World Trade Center-related physical and mental health burden among New York City Fire Department emergency medical service workers. *Occup Environ Med*. 2016;73:13-20.
 22. Kleinman EJ, Christos PJ, Gerber LM, et al. NYPD cancer incidence rates 1995-2014 encompassing the entire World Trade Center Cohort. *J Occup Environ Med*. 2015;57:e101-e113.
 23. Moir W, Zeig-Owens R, Daniels RD, et al. Post-9/11 cancer incidence in World Trade Center-exposed New York City firefighters as compared to a pooled cohort of firefighters from San Francisco, Chicago and Philadelphia (9/11/2001-2009). *Am J Ind Med*. 2016;59:722-730.
 24. Webber MP, Singh A, Zeig-Owens R, et al. Cancer incidence in World Trade Center-exposed and non-exposed male firefighters, as compared with the US adult male population: 2001-2016. *Occup Environ Med*. 2021;78:707-714.
 25. Moline JM, Herbert R, Crowley L, et al. Multiple myeloma in World Trade Center responders: a case series. *J Occup Environ Med*. 2009;51:896-902.
 26. Landgren O, Zeig-Owens R, Giricz O, et al. Multiple myeloma and its precursor disease among firefighters exposed to the World Trade Center disaster. *JAMA Oncol*. 2018;4:821-827.
 27. Graber JM, Harris G, Black K, et al. Excess HPV-related head and neck cancer in the World Trade Center Health Program General Responder Cohort. *Int J Cancer*. 2019;145:1504-1509.
 28. Hashim D, Boffetta P, Galsky M, et al. Prostate cancer characteristics in the World Trade Center Cohort, 2002-2013. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27:347-354.
 29. Clouston SAP, Kuan P, Kotov R, et al. Risk factors for incident prostate cancer in a cohort of World Trade Center responders. *BMC Psychiatry*. 2019;19:389.
 30. Colbeth HL, Genere N, Hall CB, et al. Evaluation of medical surveillance and incidence of post-September 11, 2001, thyroid cancer in World Trade Center-exposed firefighters and emergency medical service workers. *JAMA Intern Med*. 2020;180:888-895.
 31. Tumminello S, van Gerwen MAG, Genden E, Crane M, Lieberman-Cribbin W, Taioli E. Increased incidence of thyroid cancer among World Trade Center first responders: a descriptive epidemiological assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1258.
 32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Covered Conditions – World Trade Center Health Program. Accessed January 14, 2022. [cdc.gov/wtc/conditions.html](https://www.cdc.gov/wtc/conditions.html)
 33. Boffetta P, Zeig-Owens R, Wallenstein S, et al. Cancer in World Trade Center responders: findings from multiple cohorts and options for future study. *Am J Ind Med*. 2016;59:96-105.
 34. Li J, Yung J, Qiao B, et al. Cancer incidence in World Trade Center rescue and recovery workers: 14 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114:210-219.
 35. Goldfarb DG, Colbeth HL, Skerker M, et al. Impact of healthcare services on thyroid cancer incidence among World Trade Center-exposed rescue and recovery workers. *Am J Ind Med*. 2021;64:861-872.
 36. Goldfarb DG, Zeig-Owens R, Kristjansson D, et al. Temporal association of prostate cancer incidence with World Trade Center rescue/recovery work. *Occup Environ Med*. 2021;78:699-706.
 37. Boffetta P, Goldfarb DG, Zeig-Owens R, et al. Temporal aspects of the association between exposure to the World Trade Center disaster and risk of cutaneous melanoma. *JID Innov*. 2021;2:100063.
 38. Kuan PF, Mi Z, Georgopoulos P, Hashim D, Luft BJ, Boffetta P. Enhanced exposure assessment and genome-wide DNA methylation in World Trade Center disaster responders. *Eur J Cancer Prev*. 2019;28:225-233.
 39. Gong Y, Wang L, Yu H, et al. Prostate cancer in World Trade Center responders demonstrates evidence of an inflammatory cascade. *Mol Cancer Res*. 2019;17:1605-1612.
 40. Sunil VR, Vayas KN, Fang M, et al. World Trade Center (WTC) dust exposure in mice is associated with inflammation, oxidative stress and epigenetic changes in the lung. *Exp Mol Pathol*. 2017;102:50-58.
 41. Maura F, Diamond B, Maclachlan KH, et al. Initial whole-genome sequencing of plasma cell neoplasms in first responders and recovery workers exposed to the World Trade Center attack of September 11, 2001. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2111-2118.
 42. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004;101(10 suppl):2371-2490.
 43. Daniels RD, Kubale TL, Yiin JH, et al. Mortality and cancer incidence in a pooled cohort of US firefighters from San Francisco, Chicago and Philadelphia (1950-2009). *Occup Environ Med*. 2014;71:388-397.
 44. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol*. 2012;30:216-219.
 45. Fiore M, Oliveri Conti G, Caltabiano R, et al. Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: a brief review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1185.
 46. Ameziane El Hassani R, Buffet C, et al. Leboulloux S, Dupuy C. Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26:R131-R143.
 47. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol*. 2011;2011:487074.
 48. Xing M. Oxidative stress: a new risk factor for thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:C7-C11.
 49. Yang W, Omaye ST. Air pollutants, oxidative stress and human health. *Mutat Res*. 2009;674(1-2): 45-54.
 50. Zeig-Owens R. Diagnostic Procedures Using Radiation and Risk of Thyroid Cancer: Causal Association or Detection Bias? An Examination of Population Cancer Trends and Data from the NYC Fire Department [dissertation]. Graduate Center, City University of New York; 2015.
 51. Dasaro CR, Holden WL, Berman KD, et al. Cohort profile: World Trade Center Health Program General Responder Cohort. *Int J Epidemiol*. 2017;46:e9.
 52. Yip J, Webber MP, Zeig-Owens R, et al. FDNY and 9/11: clinical services and health outcomes in World Trade Center-exposed firefighters and EMS workers from 2001 to 2016. *Am J Ind Med*. 2016;59:695-708.
 53. Centers for Disease Control and Prevention. World Trade Center Health Program. Accessed January 14, 2022. [cdc.gov/wtc/](https://www.cdc.gov/wtc/)

Риск рецидива рака молочной железы может сохраняться от 10 до 32 лет

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(3):197–199 © 2020 American Cancer Society.

За последние десятилетия сочетание таких факторов, как ранняя диагностика, совершенствование методов лечения, рост населения и его старение, привело к увеличению числа женщин, перенесших в прошлом рак молочной железы (РМЖ). Хотя поздние рецидивы у пациенток, выживших от неметастатического РМЖ, были отмечены лишь в нескольких небольших исследованиях, для обеспечения оптимального контроля за бывшими больными необходима более современная и подробная информация об этом феномене. Новое датское исследование, опубликованное в *Journal of National Cancer Institute* (doi: 10.1093/jnci/djab202), подтверждает растущий объем публикаций о случаях рецидивов РМЖ спустя 10 лет после постановки диагноза. Важно отметить, что в новом исследовании впервые документально подтвержден повышенный риск рецидива, сохраняющийся на протяжении 25 лет и более после хирургической операции. Кроме того, в исследовании приводятся демографические и клинические факторы, ассоциирующиеся с риском рецидива РМЖ.

Детали исследования

Основные цели исследования заключались в изучении частоты поздних рецидивов РМЖ, которые авторы определяли как рецидивы, случившиеся спустя 10 лет и более после первоначального диагноза, и установлении связи между индивидуальными характеристиками пациенток, особенностями опухоли, методом лечения и риском рецидива. «Это исследование, по сути, является первым, в котором представлены доказательства сохранения риска рецидива РМЖ на протяжении длительного периода времени», – говорит ведущий автор исследования Деидре Кронин Фентон, профессор отделения клинической эпидемиологии Университета Ааруса в Дании.

Это национальное когортное исследование начато в Дании, где существуют обширные популяционные регистры и развитая государственная система здравоохранения, финансируемая за счет налогообложения и гарантирующая всем гражданам доступ к медицинскому обслуживанию. В исследование была включена информация

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Кумулятивная частота рецидивов рака молочной железы (РМЖ) продолжает расти спустя десятилетия после постановки первичного диагноза неметастатического РМЖ.
- Факторы, независимо ассоциирующиеся с повышенным риском позднего рецидива, включают возраст постановки первичного диагноза до 40 лет, эстроген-рецептор-положительные опухоли, органосохраняющие методы лечения, наличие 4 и более положительных лимфоузлов и диаметр первичной опухоли более 20 мм.

из базы данных Датской кооперативной группы по изучению рака молочной железы и других национальных информационных ресурсов, в том числе национального регистра пациентов, регистра патологии, онкологического регистра, регистра причин смерти, системы регистрации граждан, а также из базы данных по контралатеральному РМЖ, созданной для более раннего исследования, опубликованного в 2014 г. (doi: 10.1093/ije/dyu202).

Доктор Кронин Фентон считает, что сеть регистров можно соединить на индивидуальном уровне с уникальным личным идентификационным номером: «Эти ресурсы значительно облегчают проведение крупных эпидемиологических исследований с длительным периодом наблюдения, минимизируя риск предвзятого отбора данных. Это особенно важно для изучения поздних рецидивов, что невозможно сделать в рамках клинических исследований».

Из этих баз данных исследователи отобрали всех пациенток, у которых был



Фото: hutterstock/Peckstock

диагностирован операбельный РМЖ на ранних стадиях (T1–2, N0–3, M0) в период с 1 января 1987 г. по 31 декабря 2004 г., проживших без рецидивов 10 лет и более после постановки диагноза контралатерального РМЖ или первичного рака другой локализации.

Исследователи наблюдали за женщинами с момента истечения 10 лет после постановки первоначального диагноза до наступления одного из следующих событий: рецидив РМЖ, смерть, переезд в иную страну, другой онкологический диагноз, а при их отсутствии – до 31 декабря 2018 г. Они рассчитали частоту рецидивов на 1000 человеко-лет и кумулятивную частоту всех поздних рецидивов РМЖ в целом и по отдельным подгруппам в соответствии с характеристиками пациенток, опухолей и методов лечения. Была использована многовариантная регрессия Кокса для моделирования скорректированных отношений рисков для установления связи между этими переменными и риском позднего рецидива РМЖ.

Результаты исследования

Исследователи установили, что у 16,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 15,85–17,5) из 20 315 пациенток, прошедших лечение от РМЖ на ранних стадиях и не имевших рецидива в течение первых 10 лет, рецидив развился спустя 10 лет – 32 года после первоначального диагноза. Таким образом, кумулятивная частота рецидива за период от 10 до 25 лет после постановки диагноза РМЖ составила от 13,5 до 34,3 % и зависела от степени распространенности заболевания на момент диагноза. Хотя риск рецидива был наивысшим в период от 10 до 12 лет после постановки диагноза, рецидивы продолжали наблюдаться и в дальнейшем. Частота поздних рецидивов была выше у женщин, имевших опухоли эстроген-рецептор-положительные, I степени злокачественности, диаметром более 20 мм или с вовлечением регионарных лимфоузлов. Исследователи пришли к выводу, что риск позднего рецидива напрямую зависит от числа лимфатических узлов,

вовлеченных в злокачественный процесс на момент обнаружения опухоли.

Авторы исследования отмечают, что их результаты, свидетельствующие о более высокой частоте поздних рецидивов при первичных опухолях низкой степени злокачественности, противоречат выводам некоторых более ранних исследований. Они полагают, что это несоответствие обусловлено временной разницей и связью степени злокачественности с выбором терапии; т. е. в прошлом некоторые опухоли с низкой степенью злокачественности, возможно, лечились менее агрессивными методами.

Исследователи также установили, что кумулятивная частота поздних рецидивов была выше у более молодых пациенток, а также у тех, к кому применялось органосохраняющее лечение (по сравнению с теми, кому выполнили мастэктомию). Скорректированный по ряду дополнительных параметров показатель риска развития рецидива также оказался выше у женщин, которым диагноз был поставлен до 40 лет, перенесших органосохраняющую операцию, у которых в патологический процесс были вовлечены 4 лимфатических узла и более или первичные опухоли имели диаметр > 20 мм.

Интерпретация результатов исследования

«Развитие поздних рецидивов после излечения первичного РМЖ не является чем-то новым, – говорит Лора Макарофф, старший вице-президент по профилактике и ранней диагностике рака Американского противоракового общества в Атланте (штат Джорджия). – Однако столь отдаленные рецидивы (до 32 лет после постановки диагноза), выявленные в этом исследовании, заставляют по-новому взглянуть на вопрос дальнейшего мониторинга пациенток после лечения и обращать особое внимание на появление любых новых симптомов у женщин, перенесших РМЖ, независимо от давности заболевания».

Доктор Кронин Фентон считает, что данные этого исследования особенно важны

с учетом растущей популяции женщин, перенесших РМЖ: «Ранняя диагностика, которая является результатом расширения популяционного скрининга, и применение более эффективных методов лечения способствуют увеличению продолжительности жизни женщин, которым был поставлен диагноз РМЖ».

Она отмечает, что сегодня в Дании около 75 % женщин, у которых диагностирован РМЖ, живут более 10 лет после первичного диагноза; при этом продолжительность жизни зависит от степени тяжести и распространенности болезни на момент постановки диагноза. Кроме того, женщины с эстроген-рецептор-положительными опухолями являются кандидатами для назначения эндокринной терапии на длительный (до 10 лет) период. «Эндокринная терапия связана с побочными эффектами, поэтому важно определить, кому из женщин эта терапия принесет реальную пользу, – говорит доктор Кронин Фентон. – Однако в большинстве стран отсутствует необходимая инфраструктура для мониторинга долговременного прогноза и риска развития позднего рецидива у таких пациенток».

Доктор Кронин Фентон добавляет, что поскольку данных по длительному наблюдению пациенток, перенесших РМЖ, недостаточно, восполнение этого пробела может помочь выбрать правильные стратегии для профилактики и лечения поздних рецидивов РМЖ и разработать эффективные программы наблюдения за теми, кто находится в группе риска. Она считает, что «необходимы исследования биологических механизмов, лежащих в основе развития поздних рецидивов, в частности, тех процессов, которые способствуют возобновлению опухолевой активности после длительного периода покоя».

В редакционной статье, сопровождающей публикацию результатов исследования, Сербан Негойта, возглавляющий отделение качества, анализа и интерпретации данных Национального института здоровья в Бетесде (штат Мэриленд), и Эсмеральда

Рамирес-Пенья, член Исследовательской группы по раку молочной железы и гинекологическим видам рака Национального института рака в Роквилле (Мэриленд), подчеркивая важность исследования, отмечают, что авторам удалось использовать преимущества единой национальной системы здравоохранения, чтобы «преодолеть логистические трудности изучения развития рецидивов рака». Они также уверены, что углубленное понимание природы поздних рецидивов потребует более точных данных для подтверждения полученных результатов: «Необходимы клинические данные, которые помогли бы пролить свет на биологические свойства

и микроокружение опухоли, которые влияют на ее состояние покоя и противоопухолевый иммунный контроль, для того чтобы разработать терапию, которая позволила бы поддерживать длительный безрецидивный период».

Доктор Макарофф полагает, что онкологи – исследователи и клиницисты – должны быть осведомлены о рисках поздних и отдаленных рецидивов РМЖ: «Это важно, поскольку эффективные стратегии длительного мониторинга пациенток будут способствовать раннему выявлению рецидивов для достижения оптимальных результатов их лечения». Она также

отмечает, что многие женщины, перенесшие РМЖ, в дальнейшем не наблюдаются у онкологов и что необходима четкая коммуникация между онкологами, врачами первичного звена и пациентами для осуществления эффективного наблюдения. Доктор Макарофф предлагает Американскому противораковому обществу/Американскому обществу клинической онкологии включить в клиническое руководство по ведению пациенток, перенесших РМЖ, рекомендации по мониторингу рецидивов (<https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-survivorship-guidelines/breast-cancer-survivorship-care-guidelines.html>).

doi: 10.3322/caac.21724

Как социальные сети дезинформируют онкологических больных

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(1):3–4 © 2020 American Cancer Society.

Когда онкологические пациенты приходят на прием к врачу, уже получив информацию о своем заболевании и возможностях лечения из социальных сетей, то существует примерно 1 шанс из 3, что они вооружены потенциально вредной информацией, согласно данным нового исследования, опубликованного в онлайн-версии журнала *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 22 июля 2021 (doi: 10.1093/jnci/djab141).

Авторы исследования подчеркивают, что существующая тенденция угрожает общественному здоровью и должна быть остановлена как можно скорее, поскольку она препятствует предоставлению медицинской помощи с доказанной эффективностью и ставит под угрозу взаимоотношения пациента и врача.

Детали исследования

Ученые использовали программу веб-скрейпинга (web scraping) для поиска соответствующих ключевых слов в популярных англоязычных статьях о 4 наиболее распространенных типах рака – молочной железы, предстательной железы, легкого и колоректального рака. Их исследование охватывало новые статьи

и блоги, появляющиеся на различных платформах, таких как Facebook, Reddit, Twitter и Pinterest, в период с января 2018 г. по декабрь 2019 г. Они использовали унифицированные указатели ресурсов (URLs), которые отслеживают положительные оценки, такие как лайки (up-votes) в Twitter и Pinterest, комментарии в Reddit и Facebook, а также лайки и «поделиться» на Facebook.

Затем авторы отобрали 50 статей по каждому типу рака с максимальным общим количеством просмотров (на всех платформах), т. е. около 200 статей, для дальнейшего изучения. Поскольку больше всего контента было представлено на Facebook, его содержание анализировалось отдельно.

Для оценки содержания исследователи отобрали 2 экспертов – составителей клинических рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) для каждого из 4 типов рака. Эксперты оценивали содержание каждой статьи с медицинской точки зрения, используя 5-балльную психометрическую шкалу Лайкерта (Likert): 1 балл – верно, 2 – в основном верно, 3 – сочетание верной и неверной информации, 4 – в основном неверно,

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Исследователи обнаружили, что 30,5 % интернет-статей, которые они проанализировали, содержали вредную информацию.
- Они отметили, что недостоверная информация распространяется гораздо шире, чем информация из надежных источников.

5 – неверно. Баллы обоих экспертов, оценивавших каждую статью, суммировались; результат 6 и выше классифицировался как дезинформация. Члены экспертного совета NCCN также оценивали основную медицинскую информацию статей по степени потенциального вреда: оценка 1 – определенно не вредная, 2 – вероятно, не вредная, 3 – нейтральная, 4 – вероятно, вредная, 5 – определенно вредная. Статьи с оценками от 2 экспертов «вероятно, вредная» и «определенно вредная» классифицировались как «содержащие вредную информацию». Эксперты также использовали опросник, в котором указывали причину классификации статьи как «вредной» или «содержащей дезинформацию».

Результаты всего анализа и отдельного анализа статей на Facebook на предмет присутствия дезинформации оценивались с помощью 2-выборочного критерия ранговой суммы Уилкоксона (Wilcoxon).

Результаты исследования

Из 200 подробно исследованных статей 75 (37,5 %) были из традиционных новостных источников (включая онлайн-версии печатных/вещательных средств массовой информации), 83 (41,5 %) – из нетрадиционных новостных интернет-ресурсов; 2 (1 %) – из персональных блогов,

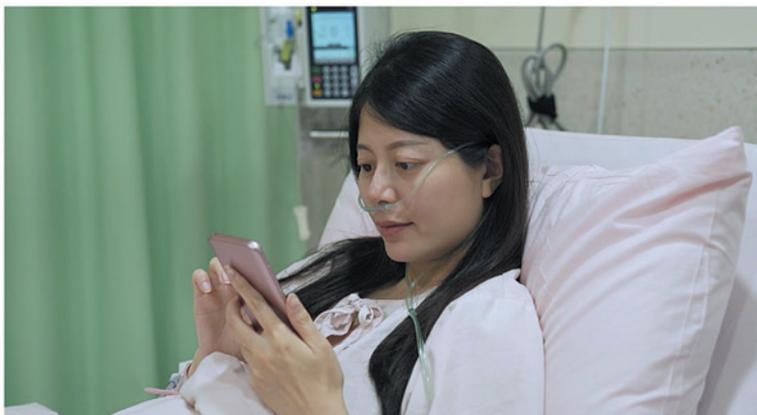


Фото: Shutterstock/PRPicturesProduction

6 (3 %) – с краудфандинговых сайтов и 34 (17 %) – из медицинских журналов.

Среднее число просмотров статьи составило 1900, причем 96,7 % из них – через Facebook. Число просмотров статей, содержащих дезинформацию, было больше числа просмотров статей с достоверной информацией: в среднем 2300 (межквартильный диапазон – 1200–4700) vs 1600 (межквартильный диапазон 819–4700), $p = 0,05$.

Эксперты по контенту сообщили, что 32,5 % рассмотренных статей содержали недостоверную информацию (коэффициент Коэна 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,5–0,7). Причины заключались в несоответствии названия статьи ее содержанию, статистических данных – сделанным выводам (28,8 %), в преувеличении или преуменьшении силы доказательств (27,7 %) и в сведениях о методах лечения с недоказанной эффективностью (26,7 %).

Исследователи установили, что 30,5 % статей содержали вредную информацию (коэффициент Коэна 0,66; 95 % ДИ 0,5–0,8) из-за потенциального оправдания бездействия, которое могло привести к задержке или отказу от медицинской помощи при поддающихся лечению/излечимых состояниях (31 %) и экономическому ущербу, например, на неоправданные затраты на лечение или поездки (27,7 %). Кроме того, вред мог быть причинен токсическими эффектами диагностических или терапевтических процедур, рекомендованных в статьях (17 %), или недостоверным эффектом их взаимодействия с назначенной врачом терапией (16,2 %).

Исследователи выявили, что более 75 % статей, в которых содержалась дезинформация (76,9 %; 50 из 65 статей), включали сведения, которые могли нанести вред здоровью. Они сообщили, что именно статьи с дезинформацией набирали большее количество просмотров, чем статьи с проверенными данными (в среднем 2300 vs 1600; $p = 0,05$).

Интерпретация результатов исследования

Авторы признали, что ограничением исследования было включение в анализ только наиболее популярных англоязычных статей на тему онкологии. Они также считают, что в данных отсутствует важная качественная информация. «Мы решили, что это не будет предметом нашего исследования, – говорит ведущий автор Скайлер Б. Джонсон из отделения лучевой терапии Медицинской школы Университета Юты в Солт-Лейк-Сити. – Мы считаем, что это первое исследование, в котором сделана попытка количественной оценки потока дезинформации, содержащейся в статьях по онкологической тематике в социальных сетях».

Исследователи также допускают возможность некоторой предвзятости со стороны экспертов, проводивших оценку. Однако они отмечают, что «вопросы были составлены так, чтобы избежать стигматизации нетрадиционных методов лечения рака».

По мнению Вень-Ин Сильвии Чоу, директора программ Отделения исследований коммуникации и информатики в области здравоохранения Национального института рака в Бетесде (штат Мэриленд), это исследование является ценным, поскольку проливает свет и привлекает внимание клинициста к важной проблеме – дезинформации: «Исследователи попытались выяснить, является ли доступная информация об онкологических проблемах надежной и достоверной. Их данные указывают на некоторые тревожные тенденции».

Доктор Чоу, изучавшая последние 5 лет информацию по проблемам здоровья в социальных сетях, выделила приоритетные направления в этой области в редакционной статье специального выпуска *American Journal of Public Health* на данную тему (2020;110: S273-S275. doi:10.2105/AJPH.2020.305905). По ее мнению, решающим является отношение клиницистов к полученной пациентами информации об их болезни и возможностях лечения: «Первый вопрос, который врачи должны задать своим пациентам,

это вопрос о том, где именно они получили данную информацию и что они о ней думают. Важно, чтобы врачи не спешили составлять свое мнение, пока не узнают больше деталей от пациента».

«Мы живем в беспокойное время, когда многие люди боятся и не доверяют традиционным источникам информации о здоровье, что отражает поляризацию современного общества», – продолжает доктор Чоу. Она считает, что эти факторы, в сочетании с развивающейся апатией, способствуют накоплению дезинформации в Интернете, могут посеять у пациентов сомнения и вызвать недоверие к врачам и официальным организациям здравоохранения, а «это очень опасно, поскольку распространение недостоверной информации может еще более расколоть общество».

Доктор Чоу надеется, что авторы этого или другого исследования установят источники получаемой пациентами дезинформации и выяснят, какими мотивами они руководствуются, распространяя ее: «Вполне возможно, что они продвигают и продают бесполезные или даже вредные для здоровья услуги и продукты».

Доктор Джонсон говорит, что заинтересовался этой темой еще будучи студентом, когда у его жены диагностировали рак и он попытался найти в Интернете информацию об этом заболевании. По его словам, значительная часть найденной им информации была недостоверной, и он начал сочувствовать пациентам, которые искали в Интернете положительные новости в надежде на чудо. Доктор Джонсон считает: «Основной вывод нашего исследования состоит в том, что дезинформация в Интернете распространена и с ней скорее всего столкнутся онкологические пациенты. Мы должны вести совместную работу, чтобы помочь пациентам найти именно ту информацию, которая им действительно нужна. Больные должны уметь распознавать недостоверную информацию, которая может нанести им вред, и знать куда обратиться, чтобы получить точные, проверенные сведения».

doi: 10.3322/caac.21710

Награждение лауреатов Государственной премии 2021 года



В День России в Георгиевском зале Большого Кремлевского дворца состоялась торжественная церемония вручения знаков лауреатов Государственной премии 2021 г. Награды вручил Президент Российской Федерации Владимир Владимирович Путин.

Госпремию в области науки и технологий за разработку профилактических и клинических методов, направленных на предотвращение заболеваний, снижение смертности и увеличение ожидаемой продолжительности жизни граждан, получили президент Противоракового общества России, член-корреспондент РАН Давид Георгиевич Заридзе, академики РАН Иван Сократович Стилиди и Александр Григорьевич Румянцев.

Коллективом авторов представлен уникальный масштабный многокомпонентный клинико-эпидемиологический проект, включающий исследования в области онкологии, эпидемиологии, онкогематологии, иммунологии взрослого населения и детей. Полученные результаты в комплексе оказывают существенное влияние на улучшение демографической ситуации в России.

Д. Заридзе внес значительный вклад в развитие популяционной и клинической эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний. В результате изучения региональных особенностей распространности злокачественных опухолей и аналитических эпидемиологических исследований идентифицированы факторы окружающей среды и образа жизни, которые определяют уровень заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей и других хронических неинфекционных заболеваний.

И. Стилиди разработаны инновационные методы хирургического лечения опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Показано, что выживаемость и качество жизни больных напрямую связаны с научно обоснованными методами хирургической тактики, основанной на балансе между радикализмом и органосохраняющими операциями.

ДЛЯ СПРАВКИ

Заридзе Давид Георгиевич, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической эпидемиологии Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, директор аппарата управления того же учреждения.

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

А. Румянцев – основоположник отечественного научно-клинического направления и научной школы по онкогематологии. Он внес неоценимый вклад в развитие профилактики и терапии болезней детского возраста, который способствовал значительному снижению смертности детей в России.

Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания

Представленный клинико-эпидемиологический анализ – первое в мире крупное проспективное исследование, в котором изучались эффект отказа от курения после постановки диагноза рака легкого (РЛ) и его влияние на прогноз заболевания.

Исследование проводилось в отделении эпидемиологии и профилактики опухолей

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на базе торакальных отделений клиники Центра и ГКОБ № 1 г. Москвы при поддержке Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer).

Показано, что продолжение курения после постановки диагноза РЛ – очень серьезный

негативный прогностический фактор, в то время как отказ от курения значительно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования и снижает специфическую онкологическую смертность в среднем на 2 года. Полученный в нашей работе положительный эффект отказа от курения после постановки диагноза значительно превосходит



«значимую пользу» (meaningful benefit) – достижение медианы улучшения общей выживаемости в пределах 2,5–6,0 мес для противоопухолевых препаратов,

предложенную Американским обществом клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology). Более того, из исследования следует, что польза

отказа от курения после постановки диагноза РЛ как минимум равнозначна или превосходит значимые результаты, полученные в клинических исследованиях эффективности инновационных методов лечения РЛ.

Результаты этого проспективного клинико-эпидемиологического исследования опубликованы в июле 2021 г. в престижном журнале *Annals of Internal Medicine* (импакт-фактор 26), издаваемом Американским колледжем врачей (American College of Physicians), в статье «Post diagnosis Smoking Cessation and Reduced Risk for Lung Cancer Progression and Mortality. A Prospective Cohort Study».

В конце 2021 г. появилась статья «Отказ от курения после постановки диагноза рака легкого улучшает прогноз заболевания» (авторы Д.Г. Заридзе, А.М. Мукерия, О.В. Шаньгина, И.С. Стилиди) в научно-практическом журнале «Злокачественные опухоли», издаваемом Российским обществом клинической онкологии.

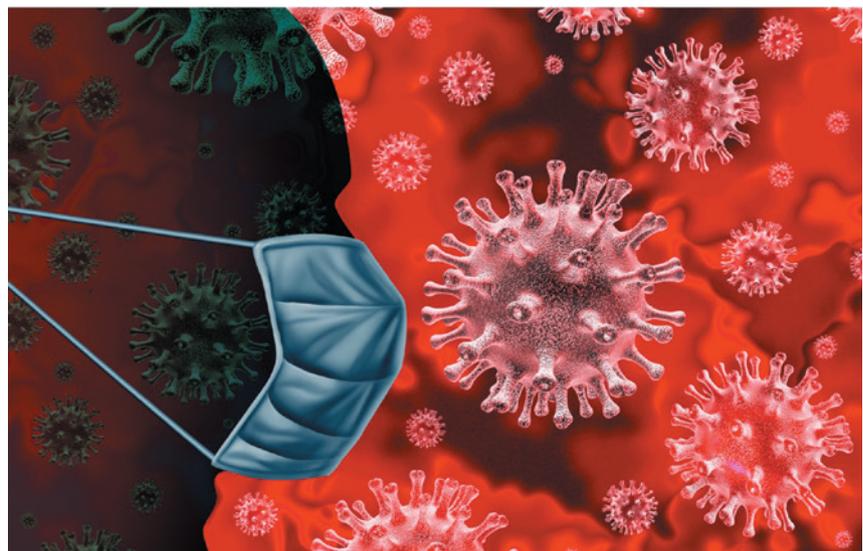
Снижение заболеваемости злокачественными опухолями – еще одно последствие эпидемии COVID-19

В 2020 г. в России зафиксировано на 84 355 случаев меньше злокачественных опухолей (ЗО), чем в 2019 г. Такой «дефицит» больных со ЗО в этот период – это не снижение заболеваемости ЗО, а уменьшение их выявляемости.

Причины данного феномена:

- режим изоляции и локдауны препятствовали обращению к врачу граждан, у которых появились симптомы рака;
- снизился охват населения профессиональными осмотрами в рамках диспансеризации.

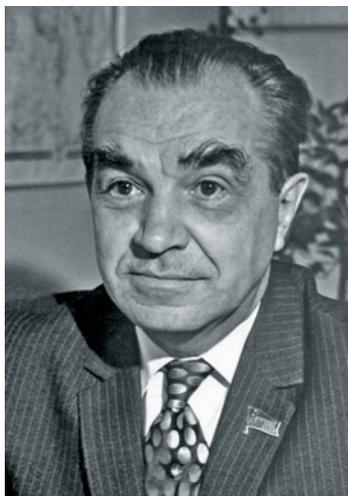
Снижение выявляемости ЗО, скорее всего, будет зарегистрировано и в 2021 г. Предварительные данные указывают на значительный «дефицит» случаев ЗО уже в первые месяцы 2021 г., что, в свою очередь, приведет к сдвигу стадии опухоли при диагнозе в худшую сторону,



т.е. в последующие годы будут преобладать первичные больные с III и IV стадиями заболевания. Снижение числа вновь выявленных случаев ЗО, связанное

с эпидемией COVID-19, отмечено и в других странах.

Источник: научно-практический рецензируемый журнал «Общественное здоровье», 2022, № 1, т. 2 (планируется к выпуску).



110 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ НИКОЛАЯ НИКОЛАЕВИЧА БЛОХИНА (1912–1993)

В мае 2022 г. исполнилось 110 лет со дня рождения основателя и первого директора главного российского онкологического центра на Каширке академика Николая Николаевича Блохина, потомственного врача, выдающегося хирурга и ученого и, что немаловажно, истинного русского интеллигента.

Николай Николаевич не сразу пришел в онкологию. Он работал врачом в районной больнице в Горьковской области, прошел Отечественную войну военным хирургом, стал кавалером ордена Красной Звезды. Этот боевой орден был для него самой высокой наградой, и он им гордился всю жизнь.

В программе исследований надо поставить на первое место профилактику рака и в качестве задач – снижение заболеваемости раком легкого и другими формами рака, связанными с курением. Это большая общегосударственная задача. Профилактические мероприятия должны также содействовать дальнейшему снижению заболеваемости раком желудка и шейки матки.

Академик Н.Н. Блохин

«Онкология конца XX века – перспективы развития», стенограмма актовой речи на заседании Ученого совета Всесоюзного онкологического научного центра Академии медицинских наук СССР 18 апреля 1988 г.

С 1952 г. Н.Н. Блохин – директор Института экспериментальной патологии и терапии рака Академии медицинских наук СССР, который он превратил в современный онкологический центр. Николай Николаевич оценил значение фундаментальной науки для развития онкологии и собрал под крышей руководимого им института выдающихся ученых всех приоритетных направлений онкологической науки. Будучи хирургом, он тем не менее понимал необходимость и важность развития нехирургических методов лечения – лекарственной и лучевой терапии. Его можно считать основателем в нашей стране профилактического направления, основанного на изучении эпидемиологии рака. Так, он уже в середине XX в. понимал, что курение является причиной рака и что географическую (региональную) разницу в заболеваемости раком можно объяснить особенностями питания.

Н.Н. Блохин «прорубил окно» в железном занавесе. Он организовал и провел в Москве в 1962 г. Международный противораковый конгресс. Это был первый в истории Советского Союза международный онкологический форум, который способствовал развитию долгосрочного и плодотворного научного сотрудничества с учеными и клиницистами Европы и Америки, положив тем самым конец многолетней изоляции советских онкологов.

Обладая огромным авторитетом, Николай Николаевич сыграл ключевую роль в принятии решения Министерством здравоохранения СССР по снижению концентрации смолы и никотина в табачном дыме папирос и сигарет, производимых и импортируемых в нашу страну. Не будучи специалистом в области канцерогенеза и эпидемиологии рака, Николай Николаевич интуитивно понимал, что уменьшение концентрации смолы как источника канцерогенных веществ должно привести к снижению вреда от курения и соответственно к сокращению заболеваемости и смертности от рака легкого и других табакозависимых опухолей. На основании рекомендаций первой в СССР международной конференции «Табак: основная международная угроза здоровью населения», которая проходила под эгидой Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения в 1986 г. во Всесоюзном онкологическом научном центре в Москве, и по настоянию директора Центра и президента Академии медицинских наук СССР Н.Н. Блохина Минздрав СССР ввел предельно допустимые концентрации для смолы и никотина, которые были значительно ниже их уровней в отечественных сигаретах. Это историческое решение привело к резкому снижению заболеваемости и смертности от рака легкого в Советском Союзе, а в дальнейшем – в России и других бывших советских республиках, что сохранило годы жизни сотням тысяч курильщиков. Только в России снижение смертности от рака легкого продлило жизнь более чем полумиллиону человек.

*Президент Противоракового общества России
профессор Д.Г. Заридзе*



ПЛАН НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, ПРОВОДИМЫХ ПРОТИВОРАКОВЫМ ОБЩЕСТВОМ РОССИИ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ 2022 ГОДА

НАИМЕНОВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ФОРМАТ / МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ
Вебинар «Рак легкого» (приурочен к 70-летию со дня первой публикации, посвященной причинной связи курения с развитием рака легкого)	ONLINE	14 сентября
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Иммунотерапия рака»	ONLINE	28 - 29 сентября
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Онкогинекология: эпидемиология, профилактика, скрининг и лечение»	Отель «Ренессанс Монарх» (Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1)	13 - 14 октября
Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Рак легкого: первичная профилактика, скрининг и лечение»	Отель «Ренессанс Монарх» (Москва, Ленинградский проспект, д. 31а, стр. 1)	10 - 11 ноября
Вебинар «Рак шейки матки»	ONLINE	23 ноября

**Место проведения
онлайн-мероприятий:
личный кабинет сайта
Противоракового
общества России**
<https://reg.pror.ru/login>

**По вопросам участия в мероприятиях
обращайтесь к сотрудникам Общества**

Тел.: +7 (499) 324-1824, +7 (926) 181-6703

E-mail: info@pror.ru | **Сайт:** www.pror.ru



Достигнутый прогресс в демографической ситуации в России — в значительной степени результат профилактики.

*Президент Противоракового общества России
Д.Г. Заридзе*