

Лечебно-диагностический
Центр Международного
Института Биологических
Систем имени
С.М. Березина,
г. Санкт-Петербург

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2011 г.: ПРОФИЛАКТИКА И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.М. Волков

*«Скрининг при помощи
низкодозной
компьютерной
томографии грудной
клетки ежегодно в течение
3-х лет по сравнению
с рентгенографией
у курильщиков снижает
смертность от рака легких
на 20%.
Экземестан снижает риск
развития инвазивного рака
молочной железы
у женщин в постменопаузе
с высоким риском».*

В случае злокачественных опухолей основной целью медицинской науки должны быть предотвращение их появления и как можно более ранняя диагностика на той стадии развития, когда возможно радикальное лечение.

Отказ от курения, изменение образа жизни, другие биомедицинские мероприятия способны предотвратить развитие рака у тысяч людей, однако, не решить проблему полностью. На сегодняшний день для некоторых злокачественных опухолей существуют эффективные стратегии ранней диагностики, способные снизить количество смертей, связанных с этими заболеваниями. Это касается, в первую очередь, рака молочной железы, шейки матки, толстой кишки. Для других опухолей, таких как рак легких, предстательной железы, яичников, поиск таких стратегий оказался весьма затрудненным. Так или иначе, изучение новых, более эффективных путей профилактики и раннего выявления опухолей остается приоритетной задачей исследований в онкологии.

В 2011 году в области онкологической науки, касающейся профилактики и ранней диагностики опухолей, произошел ряд событий, которые уже сейчас оказали или в ближайшем будущем должны оказать влияние на практические подходы в клинике [17]. Все эти события, совершенно закономерно, касаются наиболее социально значимых опухолей: рака легких, молочной железы, шейки матки и предстательной железы.

Одним из самых примечательных явилось доказательство в исследовании III фазы снижения смертности от рака легких (РЛ) за счет ранней диагностики при помощи ежегодного проведения низкодозной компьютерной томографии в течение 3-х лет по сравнению с рентгенографией у людей с высоким риском. Эти данные явились основой для разработки рекомендаций по скринингу рака легких, ранее не существовавших ввиду отсутствия достоверных доказательств эффективности применявшихся методик.

Не менее важным событием явилась публикация результатов исследования III фазы, показавшего, что ингибитор ароматазы экземестан снижает риск развития инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе с высоким риском.

Дальнейшее развитие получила продолжающаяся дискуссия касательно скрининга рака предстательной железы (РПЖ). Так, в октябре 2011 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) рекомендовала воздержаться от рутинного исследования уровня простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин. В то же время, в прошедшем году опубликованы данные ретроспективного исследования, на основе которых возможна разработка новой стратегии скрининга рака предстательной железы. Так, исследователи из Швеции показали, что трехкратное определение уровня ПСА у мужчин в возрасте от 44 до 50 лет позволяет выделить группу высокого риска смерти от РПЖ в дальнейшем и, возможно, избежать лишних обследований у остальных мужчин.

Также были получены новые данные о методах ранней диагностики рака шейки матки. Показано, что исследование наличия инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) вместе со стандартным цитологическим исследованием мазков по Папаниколау (Пап-тест) может безопасно производиться раз в 3 года, кроме того, исследование наличия инфекции ВПЧ является более информативным в определении риска развития рака шейки матки, чем цитологический метод.

Рассмотрим перечисленные события более детально.

Скрининг рака легких

До сих пор проведенные исследования не показали снижения смертности от рака легких за счет скрининга с использованием рентгенографии +/- цитологического исследования мокроты [1, 5]. Как следствие, программы скрининга для этого заболевания не существует.

Опубликованные в 2011 г. результаты американского исследования NLST впервые показали возможность снижения смертности от рака легких [4].

В это исследование с 2002 по 2004 гг. в 33-х медицинских центрах в США включено 53454 человека в возрасте от 55 до 74 лет, имевших высокий риск развития рака легких (курящих или куривших в прошлом, с никотиновой нагрузкой, эквивалентной пачке сигарет в день в течение 30 лет). Их рандомизировали на две группы. В исследуемой группе (N=26722) проводилась низкодозная компьютерная томография легких, в контрольной (N=26732) – рентгенография грудной клетки в прямой проекции. Исследования проводились с интервалом в 1 год 3 года подряд. Медиана времени наблюдения на момент анализа результатов составила 6,5 месяцев.

На протяжении всех 3-х скрининговых обследований частота позитивных результатов составила 24,2% для КТ и 6,9% для рентгенографии (позитивными считались исследования, при которых обнаружен некальцифицированный очаг не менее 4 мм в диаметре при КТ и любой некальци-

фицированный очаг при рентгенографии). В целом, хотя бы один позитивный результат наблюдался у 39,1% людей в группе КТ и у 16% в группе рентгенографии. Причем, 96,4% позитивных результатов КТ и 94,5% позитивных результатов рентгенографии оказались ложно-позитивными (не выявлен рак). Всего в исследовательской группе выявлено 1060 случаев рака легких, а в контрольной группе – 941. От этого заболевания погибло 356 и 443 человека в исследуемых группах, соответственно. Кривые кумулятивного числа обнаруженных случаев рака легкого и смертей от него представлены на рис. 1.

Таким образом, относительное снижение риска смерти от рака легких при 3-кратном проведении низкодозной КТ составил 20,0% (95% CI, 6,8 – 26,7; P = 0,004). Кроме того отмечено и снижение риска смерти от любых причин на 6,7% (95% CI, 1,2 – 13,6; P = 0,02). Количество людей, которые должны подвергнуться скринингу при помощи низкодозной КТ, чтобы предотвратить одну смерть от рака легких, составило 320 человек.

В опубликованном также в этом году анализе крупнейшего скринингового исследования PLCO, в группе людей, соответствующих критериям включения в исследование NLST, показано, что влияние рентгенографического скрининга на смертность от рака легких отсутствует [14].

Однако, пока что рано говорить об окончательном принятии скрининга рака легких при помощи низкодоз-

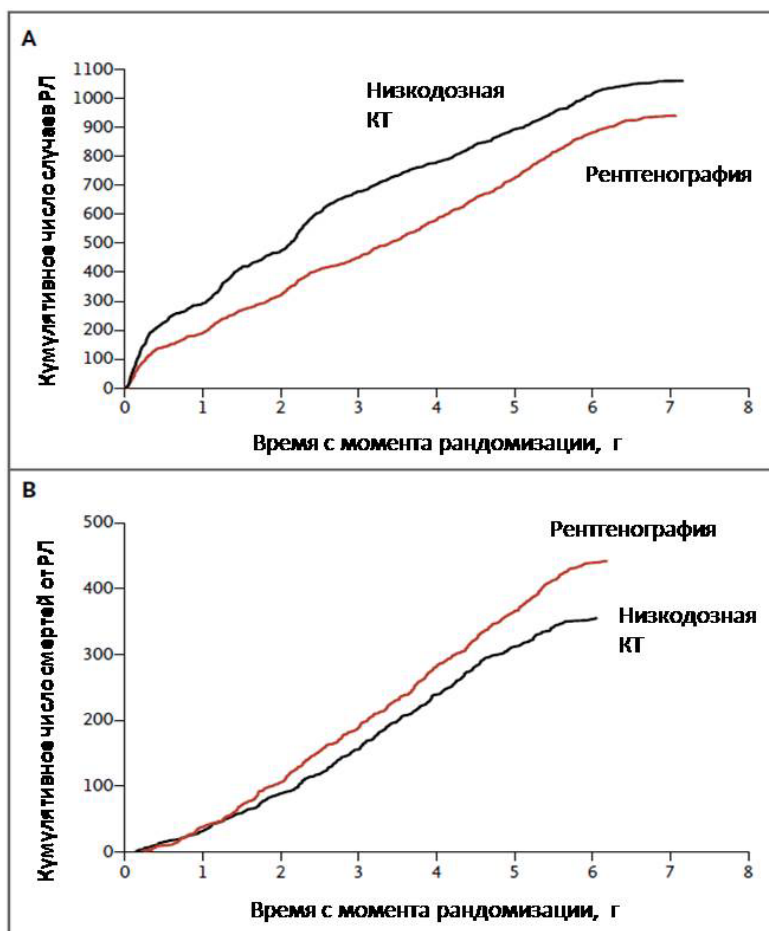


Рис. 1. Кумулятивное число выявленных случаев рака легкого (А) и смертей от рака легкого (В) в исследовании NLST [4]

ной КТ как стандарта на национальном уровне. Тем не менее, одна из авторитетных организаций в США NCCN (National Comprehensive Cancer Network) уже выпустила рекомендации по скринингу рака легких (www.nccn.org).

Должны ли подвергаться скринингу только лица, соответствующие критериям, использованным в исследовании NSLT (ведь есть и курильщики с меньшим стажем, и, так называемые, «пассивные курильщики», и другие лица, имеющие повышенный риск развития рака легких)? Как долго должен продолжаться скрининг? Как часто должна проводиться низкодозная КТ? Каковы оптимальные алгоритмы действий при обнаружении тех или иных находок при исследовании в рамках скрининга? Какова экономическая целесообразность такого скрининга? И это далеко не все вопросы, на которые еще необходимо найти ответ.

Профилактика рака молочной железы

Известно участие эстрогенов не только в развитии нормальной ткани молочной железы, но и в промоции и стимуляции опухолевого роста [7]. В связи с этим закономерно основным и наиболее изученным подходом в профилактике рака молочной железы является применение антиэстрогенных препаратов. До сегодняшнего дня рекомендованными к применению препаратами были тамоксифен и ралоксифен, показавшие снижение риска развития рака молочной железы у женщин с факторами риска [8]. Причем, тамоксифен показал эффективность у женщин как в пост-, так и в пременопаузе. Значимым ограничением к широкому применению медикаментозной профилактики рака молочной железы оказалось повышение риска развития рака эндометрия на фоне приема тамоксифена и риск тромбоэмболических осложнений, связанный с обоими препаратами. Несмотря на то, что эти явления, в целом, достаточно редки, анализ, проведенный в США, показал, что среди жен-

щин из группы риска только 4% предпочли проведение химиопрофилактики из-за серьезности возможных осложнений [15]. Учитывая отсутствие широкого признания тамоксифена и ралоксифена, в дальнейших исследованиях по химиопрофилактике даже было принято в качестве контроля использование плацебо. Очевидна была необходимость поиска новых подходов. Основанием для изучения ингибиторов ароматазы в данном контексте стали данные о более значимом снижении риска контралатерального рака молочной железы при их адъювантном использовании по сравнению с тамоксифеном у больных в постменопаузе [9].

В 2011 г. опубликованы данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы MAP.3 [11], в котором приняли участие 4560 женщин в постменопаузе, имеющих один из следующих факторов риска развития рака молочной железы: возраст 60 лет и старше, риск рака молочной железы в течение 5 лет более 1,66%, рассчитанный на модели Гейла, наличие в анамнезе атипичной протоковой или дольковой гиперплазии, или дольковой карциномы *in situ*, или протоковой карциномы *in situ* после мастэктомии.

2285 женщин получали экземестан, 2275 – плацебо. На момент проведения анализа медиана времени наблюдения составила 35 месяцев. 11 случаев инвазивного рака молочной железы выявлено среди женщин, принимавших экземестан, и 32 случая у принимавших плацебо. Относительное снижение частоты развития опухолей молочной железы в год для экземестана в сравнении с плацебо составило 65% и оказалось статистически достоверным (0,19% против 0,55%, отношение рисков 0,35, 95% доверительный интервал 0,18 – 0,70; $P=0,002$) (рис. 2). Важно, что значимых отличий в частоте переломов костей, сердечно-сосудистых осложнений, вторичных опухолей и смертей, связанных с лечением, между группами выявлено не было.

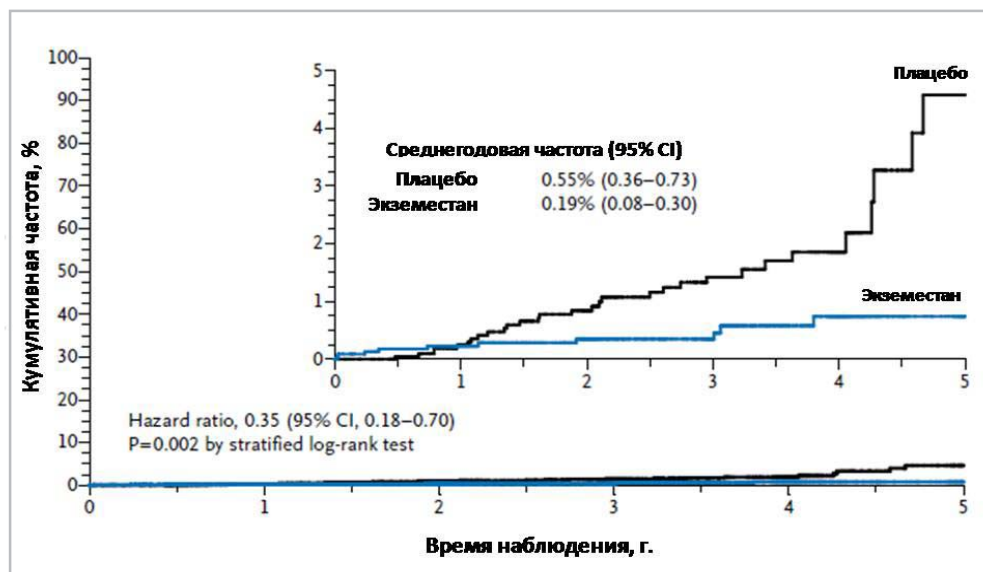


Рис. 2. Кривые кумулятивной частоты рака молочной железы в группах женщин с высоким риском, получавших экземестан или плацебо (из [11])

По расчетам исследователей для предотвращения одного случая рака молочной железы в течение 3-х лет необходимо проведение химиопрофилактики экземеостаном у 94 женщин, а к 5-ти годам эта цифра должна снизиться до 26.

Исследование в настоящее время продолжается. Женщины будут принимать экземеостан/плацебо до 5 лет, как было изначально запланировано, кроме того, в последующем женщинам в контрольной группе будет предложен прием экземеостана в течение 5 лет.

На основании этих данных экземеостан стал значимой альтернативой тамоксифену и ралоксифену в химиопрофилактике рака молочной железы, что нашло отражение в некоторых руководствах, в частности, в рекомендациях NCCN.

Однако, пока остаются без ответа ряд вопросов: какова оптимальная длительность химиопрофилактики? Какова роль химиопрофилактики у носителей мутаций генов BRCA1/2? Чем проводить химиопрофилактику рака молочной железы у женщин высокого риска в пременопаузе?

Скрининг рака предстательной железы

Несмотря на то, что внедрение скрининга с применением контроля уровня простатического специфического антигена (ПСА) у мужчин значительно повысило число выявляемых на ранних стадиях опухолей предстательной железы, на передний план вышла проблема гипердиагностики и перелечивания [3, 10]. Часть выявленных при скрининге опухолей никогда не достигли бы стадии клинических проявлений, а с другой стороны, те диагностические и лечебные вмешательства, которые неизбежно следуют за выявлением рака предстательной железы, влекут за собой целый ряд негативных последствий, часть из которых достаточно серьезны.

Рекомендации по скринингу рака предстательной железы значительно различаются не только между разными странами, но и между различными медицинскими организациями в пределах одной страны [10]. Тогда как японская урологическая ассоциация облигатно рекомендует проведение скрининга у всех мужчин, европейские и американские профессиональные организации, в большинстве своем, предлагают индивидуальный подход, предполагающий полное информирование пациента о возможных положительных и отрицательных последствиях скрининга и лечения с последующим совместным решением о его проведении.

В октябре 2011 г. американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (USPSTF) выступила против проведения скрининга на основе определения уровня ПСА у здоровых мужчин [6]. На основании анализа результатов пяти рандомизированных и большого числа других исследований USPSTF постулировала, что проведение скрининга рака предстательной железы нецелесообразно в связи с отсутствием четких доказательств уменьшения количества смертей в целом, несмотря на

снижение смертности от рака предстательной железы в некоторых исследованиях. Два крупнейших качественно спланированных рандомизированных исследования скрининга РПЖ на основе определения уровня ПСА ERSPC и PLCO показали противоположные результаты. Тогда как в первом отмечено уменьшение риска смерти от рака предстательной железы на 20%, второе не показало никаких различий между проведением скрининга и его отсутствием. Причем, по данным исследования ERSPC, для предотвращения одного случая смерти от рака предстательной железы необходимо проведение скрининга 1410 мужчин и лечение 48 мужчин с выявленным раком предстательной железы [16]. При этом, по заключению экспертов USPSTF, у 12-13% в процессе скрининга выявляются ложно-положительные результаты, биопсия предстательной железы в 0,5-1% случаев осложняется серьезными инфекциями или задержкой мочи. Кроме того, каждая третья простатэктомия и каждый седьмой случай лучевого лечения приводят к эректильной дисфункции, каждая третья простатэктомия – к недержанию мочи. Частота смертей при проведении простатэктомии достигает 0,5%, частота сердечно-сосудистых осложнений – 0,6-3%. Часть этих вмешательств и связанных с ними негативных последствий являются ненужными, что и представляет собой феномен гипердиагностики и перелечивания.

Очевидна необходимость минимизации риска бесполезных вмешательств, что может быть достигнуто за счет выделения среди мужчин группы риска, в которой соотношение пользы и негативных последствий скрининга рака предстательной железы будет максимальным.

Значимым событием в этом контексте стал доклад на конгрессе Американской Ассоциации Клинической Онкологии (ASCO) в 2011 г. шведских ученых, которые провели крупное ретроспективное исследование с определением уровней ПСА в образцах крови, полученных в 1974-1986 гг. у 12090 прежде не подвергавшихся скринингу мужчин, в 4999 повторно полученных 6-ю годами позже образцах, а также в 1167 образцах крови независимой когорты мужчин в возрасте 60 лет [13]. Исследователи обнаружили, что уровень ПСА статистически достоверно был связан с риском смерти от рака предстательной железы или метастатического распространения этой опухоли в течение до 30 последующих лет.

44% смертей от рака предстательной железы при медиане длительности наблюдения 27 лет произошли в группе мужчин, составлявшей 10% от общего числа исследуемой популяции, уровень ПСА у которых в возрасте 44-50 лет составлял более 1,6 нг/мл. Кроме того, 28%, 18% и 0,5% случаев метастатического рака предстательной железы было выявлено в последующем у мужчин, имевших уровень ПСА ниже медианы (<0,7, <0,8 и <1,1 нг/мл) в возрасте 44-50, 51-55 и 60 лет, соответственно. Таким образом, можно судить о прогрессивном снижении с возрастом риска метастатического рака предстательной железы при сохраняющемся низком уровне ПСА. Следует отметить, что 15-летний риск развития метастатического рака предстательной

железы у мужчин с уровнем ПСА ниже медианы не превышал 0,3% в любом возрасте.

Исследователи заключили, что около половины смертей от рака предстательной железы могут быть предупреждены путем тщательного наблюдения небольшой группы мужчин, имеющих максимальные уровни ПСА в возрасте 44-50 лет. У мужчин с меньшим уровнем ПСА повторные исследования в 51-55 и 60 лет позволяют отследить риск развития метастатического рака более чем на 10 лет вперед. Такой стратегический подход позволил бы у половины мужчин ограничить скрининг рака предстательной железы тремя исследованиями уровня ПСА в течение жизни.

Скрининг рака шейки матки

На сегодняшний день краеугольным камнем скрининговых стратегий для рака шейки матки остается цитологическое исследование мазков с шейки матки и из шеечного канала (исследование по Папаниколау, Пап-тест) [2]. Также, как возможный и перспективный метод, в дополнение к цитологическому исследованию в США рассматривается проведение молекулярного теста на наличие инфекции вирусом папилломы человека, являющейся основным этиологическим фактором развития рака шейки матки. Однако, ввиду ограниченности имеющейся информации относительно эффективности совместного использования этих методик в рутинной практике, в том числе, о безопасности увеличения интервалов между исследованиями при негативном результате обоих тестов до 3-х лет (согласно рекомендациям в США), широкого применения этот подход пока не нашел.

На конгрессе ASCO в 2011 г. представлены результаты наблюдения в течение пяти лет 331818 женщин в возрасте 30 лет и старше, включенных в программу по скринингу с совместным использованием Пап-теста и теста на наличие ВПЧ [12]. Исследователи показали, что 5-лет-

ний риск развития рака шейки матки был низок у женщин с негативными результатами обоих тестов (3,2 на 100000 женщин в год). При изолированном анализе риск при негативном тесте на ВПЧ был вдвое меньше, чем при негативном Пап-тесте (3,8 против 7,5 на 100000 женщин в год), что позволяет предположить, что изолированное проведение теста на ВПЧ является более точным в определении риска, чем Пап-тест. Более того, риск развития рака шейки матки оказался практически одинаковым при негативном результате теста на ВПЧ и при отрицательных результатах обоих тестов (3,8 и 3,2 на 100000 женщин в год, соответственно). Авторы заключили, что для женщин старше 30 лет проведение тестирования на наличие инфекции ВПЧ и цитологического исследования с интервалом в 3 года является безопасной и эффективной стратегией. Эти данные должны стать аргументом в пользу широкого применения данного подхода в скрининге рака шейки матки.

Заключение

В 2011 г. на основе новых данных впервые появился метод скрининга рака легких при помощи низкодозной компьютерной томографии, применение которого способно снизить смертность от этого социально значимого заболевания. В профилактике рака молочной железы появилась новая возможность применения экземестана взамен тамоксифену и торемифену, не нашедшим широкого применения ввиду риска побочных явлений. Новая информация была получена о методах скрининга рака предстательной железы и рака шейки матки. Все эти данные углубляют наше понимание проблемы скрининга и профилактики рака. Множество вопросов еще требует изучения. Однако, помимо научных знаний, для внедрения этих подходов в практику на государственном уровне решающую роль будут играть экономические и социальные аспекты.

Список литературы

1. Левченко Е.В. Скрининг рака легкого // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – №2. – С.88-94.
2. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – №2. – С.66-73.
3. Носов А.К. Раннее выявление рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т.11. – №2. – С.74-80.
4. Aberle D. R., Adams A. M., Berg C. D. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening // N.Engl.J.Med. – 2011. – Vol.365. – №5. – P.395-409.
5. Aberle D. R., Berg C. D., Black W. C. et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design // Radiology. – 2011. – Vol.258. – №1. – P.243-253.
6. Chou R., Croswell J. M., Dana T. et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // Ann.Intern.Med. – 2011. – Vol.155. – №11. – P.762-771.
7. Clemons M., Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N.Engl.J.Med. – 2001. – Vol.344. – №4. – P.276-285.
8. Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials // Lancet. – 2003. – Vol.361. – №9354. – P.296-300.
9. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen // J.Clin.Oncol. – 2010. – Vol.28. – №3. – P.509-518.
10. Gomella L. G., Liu X. S., Trabulsi E. J. et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy // Can.J.Urol. – 2011. – Vol.18. – №5. – P.5875-5883.
11. Goss P. E., Ingle J. N., es-Martinez J. E. et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women // N.Engl.J.Med. – 2011. – Vol.364. – №25. – P.2381-2391.

12. *Katki H., Kinney W., Fetterman B. et al.* Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol.29 suppl. – Abstr.1508.
13. *Lilja H., Savage C., Gerdtsson A. et al.* Toward a rational strategy for prostate cancer screening based on long-term risk of prostate cancer metastases and death: Data from a large, unscreened, population-based cohort followed for up to 30 years / *J.Clin.Oncol.* – 2011. – Vol.29 suppl. – Abstr. 4512.
14. *Oken M.M., Hocking W. G., Kvale P.A. et al.* Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial // *JAMA.* – 2011. – Vol.306. – №17. – P.1865-1873.
15. *Ropka M. E., Keim J., Philbrick J. T.* Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis // *J.Clin.Oncol.* – 2010. – Vol.28. – №18. – P.3090-3095.
16. *Schroder F. H., Hugosson J., Roobol M.J. et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *N.Engl.J.Med.* – 2009. – Vol.360. – №13. – P.1320-1328.
17. *Vogelzang N.J., Benowitz S. I., Adams S. et al.* Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology // *J.Clin.Oncol.* – 2012. – Vol.30. – №1. – P.88-109.