

¹ФГУ «НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова
Минздравсоцразвития РФ»;
²СПБГМУ
им. акад. И.П.Павлова

ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ф. Семиглазов¹, Г.А. Дашян¹, В.В. Семиглазов²

Хотя многие стороны механизма возникновения опухолей остаются неясными все же имеющаяся информация о ключевых этапах формирования рака может быть использована при разработке первичной профилактики рака молочной железы

Несмотря на снижение показателей смертности от рака молочной железы в Зап. Европе и Сев. Америке, в большинстве странах, включая Россию, заболеваемость продолжает расти (Parkin D.M., 2005). По этой причине сохраняется интерес к первичной профилактике.

Гормоны, вырабатываемые в яичниках (прежде всего эстрогены и прогестины) играют важную роль как в развитии и регуляции молочной железы, так и в возникновении различных её опухолей. Хотя многие стороны механизма возникновения опухолей остаются неясными все же имеющаяся информация о ключевых этапах формирования рака может быть использована при разработке первичной профилактики рака молочной железы. Еще первые эпидемиологические исследования показали, что риск рака молочной железы варьирует в связи с несколькими гормональными «событиями»: риск снижается у рожавших до 18 лет и с увеличением числа родов; риск увеличивается при раннем возрасте наступления месячных и поздней менопаузе. Защитный эффект беременности возможен благодаря вызываемой гормонами яичников дифференцировке (созреванию) эпителиальных клеток молочной железы, вызывающей в конечном итоге уменьшение числа клеток потенциальных для начальных этапов канцерогенеза (зарождения злокачественной) опухоли. С другой стороны, эффект возраста «включения и выключения» менструальной функции подтверждает, что длительная экспозиция к гормонам связанным с циклической функций яичников (эстрогенам, прогестинам) является значимой определяющей риск рака молочной железы.

После завершения менструальной функции (при наступлении менопаузы) продукция эстрогенов не прекращается. Благодаря наличию в организме фермента ароматазы эстрогены могут синтезироваться путем превращения других гормонов (андрогенов) в эстрогены в жировой ткани, мышцах и в самой молочной железе. Доказано, что активность ароматазы повышена в ткани молочной железы у больных раком молочной железы, особенно в квадрантах, где располагается опухоль. По сведениям американского исследователя Santena (2000), женщины с синдромом Пейтц-Егера (характеризующегося избытком ароматазы) имеют повышенный риск заболеть раком молочной железы.

Антагонизм к канцерогенному эффекту эстрогенов стал основным подходом в химиопрофилактике рака молочной железы. Четыре рандомизированных плацебо-контролируемых испытания проверили эффективность тамоксифена по сокращению первичного РМЖ у женщин из группы высокого риска (Fisher B., 1998; Cuzick J., 2002). Мета-анализ объединенных данных показал, что 5-летний прием тамоксифена приводит к общему сокращению заболеваемости раком молочной железы на 30-40% по сравнению с плацебо (Cuzick J., 2003). Побочные эффекты включали незначительное, но статистически значимое увеличение риска развития рака эндометрия и венозной тромбоэмболии (Cuzick J., 2003). В целом, соотношение риск-польза было расценено как благоприятное, и тамоксифен был одобрен для использования в первичной профилактике рака молочной железы у женщин с высоким риском.

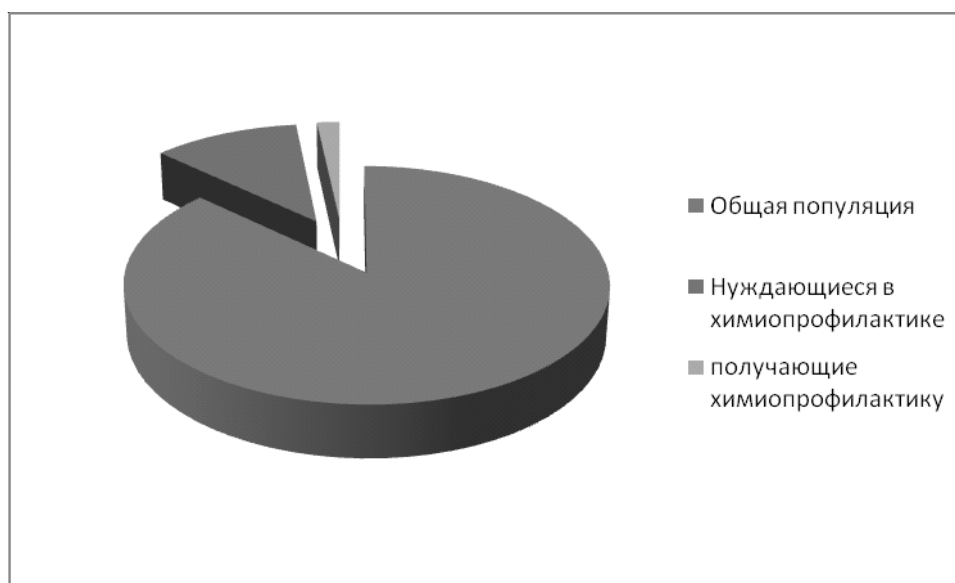
Впоследствии в центре внимания исследований оказался другой селективный модулятор рецептора эстрогена – ралоксифен. Данные исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), которое оценивало влияние ралоксифена на здоровье костей, показало, что использование ралоксифена у женщин

в постменопаузе с остеопорозом было связано с 76% снижением риска развития инвазивного рака молочной железы (Cummins S.R., 1999). Эффективность 5-летнего лечения ралоксифеном по сравнению с тамоксифеном у женщин постменопаузального возраста с высоким риском развития рака молочной железы было изучено в большом рандомизированном исследовании STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene). (Vogel V.G., 2006). В исследовании приняли участие 19.747 женщин. Первые результаты при медиане наблюдения 38 месяцев (в среднем 47 месяцев) показали, что тамоксифен и ралоксифен схожи по эффективности снижения риска инвазивного рака молочной железы (отношение рисков [ОР] 1,02; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,82 до 1,28), однако, ралоксифен оказался менее эффективным, чем тамоксифен в снижении риска неинвазивного РМЖ (ОР 1,40; 95% ДИ от 0,98 до 2,00) (Vogel V.G., 2006). Последнее обновление результатов при медиане наблюдения 81 мес. показывает, что ралоксифен обеспечивает только 76% эффективности тамоксифена при оценке риска развития инвазивного рака молочной железы (ОР 1,24; 95% ДИ от 1,05 до 1,47); эффективность при оценке риска развития неинвазивного РМЖ была аналогичной (отношение рисков 1,22; 95% ДИ, 0,95 до 1,59) (Vogel V.G., 2010). В группе ралоксифена отмечалось меньшее число случаев рака эндометрия и тромбоемболических событий, чем в группе тамоксифена в обоих анализах. На основе первого доклада, ралоксифен был одобрен для профилактики рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Несмотря на эти данные, внедрение химиопрофилактики рака молочной железы остается на низком уровне. В целом среди общей популяции более 15% женщин соответствуют критериям химиопрофилактики, (Vogel V.G., 2010) однако частота ее применения (не превышает 0,2% (две на каждые 1000 женщин)) [(Waters E.A., 2010) (рис. 1)].

Недавний систематический обзор показал, что даже в группе женщин с высоким риском РМЖ, химиопрофилактика применяется менее чем у 15%, и, если из этого числа исключить женщин участвующих в клинических испытаниях, то вовлеченность составит менее 5% (Rorka M.E., 2010). Анализ данной ситуации показал, что основной причиной является недостаточная оценка соотношения риск-польза при химиопрофилактике как женщинами, так и врачами, а также озабоченность женщин токсичностью используемых препаратов (Bober S.L., 2004; Fagerlin A, 2010). Дополнительными барьерами являются недостаточное время для консультирования и низкий уровень информации и/или знаний о стратегиях снижения риска развития РМЖ (Ravdin P.M., 2010).

В докладе A.N. Freedman и соавт. (2010) приводятся данные анализа, обобщающего относительное соотношение риск-польза для тамоксифена и ралоксифена в различных клинических ситуациях. Используя базу данных проекта «Инициатива Женского Здоровья» (The Women's Health Initiative Study Group, 1998), и базы SEER [USA] (Эпиднадзор, Эпидемиология и Отдельные Результаты), а также данные рандомизированных исследований двухлетнего применения тамоксифена в сравнении с плацебо и тамоксифена по сравнению ралоксифеном (Vogel V.G., 2006, 2010), авторы провели комплексную оценку последствий для здоровья, связанные с тамоксифеном или ралоксифеном, применяемых с целью профилактики рака молочной железы у женщин различных этнических групп. Авторы имели возможность оценить соотношение риск-польза при назначении ралоксифена относительно плацебо (сравнение, которое не было исследовано в рандомизированном исследовании по профилактике рака молочной железы). Результатом анализа A.N. Freedman и соавт. (2010), стал показатель «чистая разница» (net change) по опасным для жизни событиям (или их эквивалент), связанных с химиопрофилактикой на 10.000 женщин.



Для расчета этой «чистой разницы», авторы использовали простой метод взвешивания различных событий: опасных для жизни (инвазивный рак молочной железы, перелом шейки бедра, рак эндометрия, легочная эмболия), тяжелых (рак молочной железы *in situ*, тромбоз глубоких вен), или других (небедренные переломы, катаракта), вес которых был определен как 1,0, 0,5 и 0, соответственно. Эта классификация событий и распределения удельного веса были несколько произвольными. Принятие другого удельного веса или категории, возможно, привели бы к другим результатам. В статье Freedman (Freedman A.N., 2010) и др., «чистая разница» представлены в цветных таблиц, которые представляют собой оценку рисков и выгод от тамоксифена или ралоксифена по сравнению с плацебо, в зависимости от возраста пациента, этнической принадлежности, наличие или отсутствие в анамнезе гистерэктомии, и 5-летней оценки риска по Гейлу.

Вторым этапом, с целью оценки степени достоверности выгоды в каждом сценарии, авторы использовали комплексный статистический подход к моделированию так называемым байесовским анализом для имитации взвешенных результатов в гипотетической когорте 100000 женщин с соответствующими характеристиками. Байесовский анализ - это подход к статистическому анализу, который базируется на законе Байеса, гласящем, что апостериорная вероятность параметра p , умноженная на правдоподобие p , извлекается из собранных данных. Набирающая популярность методология представляет альтернативу традиционному (или частотной вероятности) подходу, тогда как последний пытается построить доверительные интервалы относительно параметров, и/или опровергнуть априорную нулевую гипотезу. При Байесовском подходе делается попытка слежения за тем, как априорные ожидания по поводу некоторого явления могут уточняться, и как наблюдаемые данные могут быть интегрированы с такими априорными предположениями для достижения усовершенствованных апостериорных предположений о явлении. Рассмотрим хороший пример Байесовского подхода: врач осуществляет последовательные наблюдения за пациентом с тем, чтобы удостовериться в конкретном диагнозе. Результаты каждого отдельного наблюдения или теста должны быть совмещены с априорными знаниями о пациенте и ожиданием, что соответствующий диагноз правильный. Цель состоит в получении окончательного диагноза, который, по мнению врача, является правильным с известной степенью уверенности. Если «чистая разница» от химиопрофилактики была отмечена в 90% случаев моделирования или более, то доказательства выгоды считались сильными, если «чистая разница» наблюдалась в 60% - 89,9% моделирования - доказательства считались умеренными. В противном случае, риски химиопрофилактики считались перевешивающими пользу.

Например, в случае темнокожей женщины 50 лет, которая подверглась гистерэктомии и у которой 5-летний

риск развития рака молочной железы по модели Гейла составил 6,0%, химиопрофилактика ралоксифеном (по сравнению с плацебо) будет связана с сокращением на 173 эквивалентных угрожающих жизни событий (equivalent life-threatening events) на каждые 10000 леченных женщин; этот результат был замечен практически во всех (> 90%) случаях моделирования и поэтому считается убедительным доказательством пользы. И наоборот, в случае 61-летней женщины белой расы с интактной маткой, у которой 5-летний риск развития рака молочной железы по модели Гейла составляет 3,5%, химиопрофилактика тамоксифеном (в сравнении с плацебо) будет связана с превышением на 202 эквивалентных жизнеугрожающих событий на 10000 леченных женщин. Польза отмечалась менее чем в 60% случаев моделирования, и это было истолковано как риски перевешивающие пользу.

Результаты исследования Freedman и соавт. (Freedman A.N., 2010) показывают, что врачи должны рассматривать возраст, индивидуальный риск развития рака молочной железы, «статус» матки и этническую принадлежность при решении вопроса о целесообразности химиопрофилактики.

У белых женщин в возрасте 50-70 лет с высоким риском развития рака молочной железы, с интактной маткой, более благоприятное соотношение риск-польза наблюдается при назначении ралоксифена; при отсутствии матки - препаратом выбора может быть как тамоксифен, так и ралоксифен.

Результаты текущих исследований ингибиторов ароматазы для первичной профилактики рака молочной железы в постменопаузе скорее всего, откроют еще одно измерение в химиопрофилактике РМЖ.

Применение фенретинида (fenretinide) показало сокращение частоты РМЖ у молодых женщин (DeCensi, 2011). Взаимоотношения между уровнями витамина D и риском РМЖ и прогнозом остается противоречивыми (DeCensi, 2011).

Для тех женщин с высоким риском развития рака молочной железы, которые отказываются от химиопрофилактики, требуется разработка и оценка новых и эффективных превентивных стратегий, которые являются более приемлемыми для женщин. Эти стратегии могли бы включать изменение образа жизни, направленные на повышение физической активности, на снижение веса, а также коррекцию диеты.

Заключение

Первые клинические испытания антиэстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) у женщин высокого риска свидетельствуют о возможности снизить заболеваемость РМЖ на 40-50%. Однако эти средства пока не могут быть рекомендованы для рутинной практики из-за возможных побочных токсических эффектов.

В 2011-2012 гг. продолжатся международные испытания химиопрофилактики РМЖ, основанной на использовании нового поколения ингибиторов ароматазы (ари-

мидекс). Если главная цель первичной профилактики направлена на предотвращение болезни и, таким образом, сокращение заболеваемости РМЖ, то основная направленность вторичной профилактики заключается в сокращении смертности от РМЖ, что может быть достигнуто ранним (своевременным) выявлением опухоли, излечимой обычными методами терапии. Принципиальная достижимость конечных целей вторичной профилактики доказана многочисленными «демонстрационны-

ми» проектами скрининга женского населения с помощью периодической маммографии. В группе женщин, подвергавшихся регулярному профилактическому обследованию, от РМЖ погибает на 30% меньше, чем среди женщин, не участвовавших в профилактических программах. Иначе говоря, число излеченных от РМЖ женщин в «профилактической» группе оказалось на 30% выше, чем среди женщин, не подвергавшихся профилактическому исследованию молочных желез.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семизлазов В.Ф., Семизлазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – 2009. – СПб. – 349 с.
2. Bober S.L., Hoke L.A., Duda R.B. et al. Decision-making about tamoxifen in women at high risk for breast cancer: Clinical and psychological factors // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol.22. – P.4951-4957.
3. Cummings S.R., Eckert S., Krueger K.A. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial—Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation // JAMA. – 1999. – Vol.281. – P.2189-2197.
4. Cuzick J., Forbes J., Edwards R. et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial // Lancet. – 2002. – Vol.360. – P.817-824.
5. Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials // Lancet. – 2003. – Vol.361. – P.296-300.
6. DeCensi A., Gemari A. Insulin breast cancer connection: confirmatory data set the stage for better care // J. Clin. Oncol. 2011. – Jan. 1. – Vol.29(1). – P.7-10.
7. Fagerlin A., Zikmund-Fisher B.J., Nair V. et al. Women's decisions regarding tamoxifen for breast cancer prevention: Responses to a tailored decision aid // Breast. Cancer. Res. Treat. – 2010. – Vol.119. – P.613-620.
8. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // J. Natl. Cancer. Inst. – 1998. – Vol.90. – P.1371-1388.
9. Freedman A.N., Graubard B.I., Rao S.R. et al. Estimates of the number of US women who could benefit from tamoxifen for breast cancer chemoprevention // J. Natl. Cancer. Inst. – 2003. – Vol.95. – P.526-532.
10. Freedman A.N., Yu B., Gail M.H. et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older // J. Clin. Oncol. – 10.1200/JCO.2010. – Vol.33. – P.0258.
11. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer. J. Clin. – 2005. – Vol.55. – P.74-108.
12. Ravidin P.M. The lack, need, and opportunities for decision-making and informational tools to educate primary-care physicians and women about breast cancer chemoprevention // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2010. – Vol.3. – P.686-688.
13. 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. – P.3090-3095.
14. The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study: The Women's Health Initiative Study Group // Control. Clin. Trials. – 1998. – Vol.19. – P.61-109.
15. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial // JAMA. – 2006. – Vol.295. – P.2727-2741.
16. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2010. – Vol.3. – P.696-706.
17. Waters E.A., Cronin K.A., Graubard B.I. et al. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2010. – Vol.19. – P.443-446.