



## **Химиопрофилактика злокачественных опухолей.**

**Бета-каротин.** В то время как данные эпидемиологических исследований убедительно свидетельствовали о положительной роли бета-каротина в снижении риска развития ЗО, особенно рака легкого, результаты 7 рандомизированных исследований по оценке эффекта бета-каротина на заболеваемость и смертность от рака в основном эту роль не подтверждали. В двух из этих исследований даже прослеживался отрицательная связь.

Два крупных исследования по изучению роли бета-каротина, проведенные среди лиц, у которых отмечался средний уровень риска развития ЗО, не обнаружили статистически значимого положительного или отрицательного эффекта, связанного с бета-каротином. Два других широкомасштабных исследования, в которых были включены люди с высоким риском развития рака, показали наличие связи между применением бета-каротина и повышением риска развития рака легкого. Данные одного из этих исследований, проведенного в Финляндии, свидетельствовали о статистически значимом (18%) увеличении частоты случаев рака легкого среди мужчин -курильщиков после 5- 8 летнего лечения бета-каротином . По результатам другого исследования, проведенного в США, в котором применяли комбинацию бета-каротина и ретинола, было обнаружено статистически значимое увеличение (28%) рака легкого среди курильщиков, бывших курильщиков и рабочих, контактирующих с асбестом.

Только одно крупное исследование в Китае среди населения с явным дефицитом различных продуктов питания, изучавшее комбинацию бета-каротина, витамина Е и селена, выявило, что после 5 лет наблюдений в опытной группе было отмечено статистически значимое (9%) снижение общей смертности, в основном за счет статистически значимого (21%) снижение смертности от рака желудка. Доказательство (непрямое) того, что употребление бета-каротина может играть защитную роль в развитии рака желудка, было получено в результате рандомизированного, проведенного слепым методом исследования среди лиц с дисплазией желудка в районе высокой частоты рака желудка в Колумбии. Биопсия желудка, сделанная в начале, сравнивалась с таковой через 72 месяца. Лечение бета-каротином в дозе 30 мг. привело к статистически значимому увеличению частоты регрессии предопухолевых поражений желудка [относительный риск = 5,1, 95% ДИ -1,6-14,2]. В небольшом исследовании, в которое было включено 1805 лиц с диагнозом немеланомного рака кожи в анамнезе, изучалось действие лечения бета-каротином (50 мг/день) с целью снижения риска развития нового рака кожи, не было обнаружено какого-либо эффекта.

Можно сделать вывод, что в настоящее время имеются доказательства, что бета-кератин не является средством химиопрофилактики ЗО и не может быть рекомендован для широкого применения с этой целью.

**Витамины А, С и Е.** Профилактическое действие этих витаминов изучалось во многих исследованиях, но так как они использовались в различных комбинациях, то оценить эффект каждого из них в отдельности было невозможно.

Применение ретинола в комбинации с цинком или бета-каротина и витамина А существенно не повлияли на показатели смертности. Аскорбиновая кислота в дозировке 1 г. 2 раза в день увеличивала частоту регрессии диспластических поражений желудка [ОР=5,0; 95% ДИ 1,7-14,4], в то же самое время в исследовании, проведенном в Linxian (Китай), применение витамина С и молибдена не оказало эффекта на показатели общей выживаемости и смертности от рака.

В результате исследования, проведенного в Linxian, в опытной группе, получавшей витамин Е, бета-каротин и селен, было выявлено статистически значимое снижение общей смертности на 9% и на 13% снижение смертности от рака, что было в основном за счет снижения показателей смертности от рака желудка (ОР =0,79; 95% ДИ 0,64-0,99). Исследование по изучению защитной роли альфа-токоферола и бета-каротина не выявило явной связи альфа-токоферола как с общей, так и со смертностью от ЗО.

Таким образом, в настоящее время пока еще не существует убедительных доказательств того, что витамин А, аскорбиновая кислота или альфа-токоферол могут служить средствами химиопрофилактики при раке, и они не могут быть рекомендованы для широкого применения населением с этой целью.

**Селен.** В трех крупных рандомизированных исследованиях, которые проводились с использованием плацебо, изучалась роль селена в профилактике ЗО. Селен назначался как самостоятельное вещество или в комбинации с другими элементами.

Clark с соавт. провели исследование в США, включившее 1312 человек, в котором изучалась возможная роль селена в снижении частоты немеланомного рака кожи. Хотя относительно рака кожи положительной связи обнаружено не было, однако группа, получавшая селен, имела статистически значимое снижение приблизительно на 40% и 50% соответственно общей частоты рака и смертности от рака. Основываясь на этих данных, в настоящее время проводится крупное рандомизированное исследование по изучению взаимосвязи между селеном и развитием рака предстательной железы.

Два других исследования были проведены в Linxian, Китай. В одном из них, насчитывавшем 3318 человек и проводимом слепым методом, участникам исследования, которым ранее был поставлен диагноз дисплазии пищевода, поливитаминов, содержащих селен. В конце 6-летнего экспериментального периода группа, получавшая селен, имела статистически недостоверное снижение на 7% общей смертности и на 8% смертности от рака пищевода и кардиального отдела желудка. В более крупном исследовании в Linxian 29584 участника получали 4 комбинации различных веществ в течение 5 лет. В группе, получавшей селен, бета-каротин и витамин А, отмечено статистически значимое снижение на 9% всех случаев смертности и на 13% смертности от рака. В этих двух китайских исследованиях было невозможно выделить эффект действия селена от эффектов других микроэлементов.

В настоящее время имеются слабые доказательства, что селен может служить средством химиопрофилактики, и это вещество не может быть рекомендовано для широкого использования населением с этой целью.

**Волокна.** В 5 проведенных рандомизированных исследованиях было показано, что употребление в пищу пшеничных отрубей или других типов волокон не повлияли на частоту рецидивов аденом толстой кишки. В 2-х исследованиях изучался возможный эффект сочетания снижения потребления жира с увеличением потребления волокон. В одном из исследований экспериментальной группе советовали увеличить потребление жира и добавлять в пищу пшеничные отруби, в 2 других исследованиях изучали эффект только волокон.

Результаты рандомизированного исследования по профилактике полипов, проведенного в Торонто, позволили предположить, что значительных различий в частоте рецидивов полипов среди лиц, чья диета отличалась высоким содержанием жира и низким содержанием волокон и теми, кто следовал обычной западной диете, не существует. Относительные показатели кумулятивного риска составили 1,2 (95% ДИ 0,6-2,2). В рандомизированном (не слепым методом) контролируемом исследовании, в котором опытной группе была назначена диета с низким содержанием жира, высоким содержанием волокон (18 г. на 1000 ккал) и высоким содержанием фруктов и овощей, также не было отмечено различий в частоте рецидивирования аденом толстой кишки (и крупных аденом) между исследуемой и контрольной группой, которая соблюдала обычную диету. Не стандартизованный показатель риска составил 1,00 (95% ДИ 0,90-1,12).

В рандомизированном (не слепым методом) исследовании, проведенном в Австралии, изучалась роль потребления жира, волокон и бета-каротина в профилактике аденом толстой кишки, при этом ни в одной из исследуемых групп положительной связи между употреблением этих веществ и снижением развития новых аденом выявлено не было. По данным

рандомизированного исследования, проведенного двойным слепым методом, употребление в пищу пшеничных отрубей не оказывало статистически значимого эффекта на возникновение рецидивов аденомы толстой кишки. После проведения многофакторного анализа относительная частота рецидивных аденом в группе, получавшей диету с высоким содержанием волокон (13,5 г. в день) по сравнению с группой с низким потреблением волокон (2 г. в день) составила 0,88 (95% ДИ 7,0-1,11;  $P=0,28$ ); и относительная частота рецидивов в соответствии с количеством аденом в группе с высоким потреблением волокон по сравнению с группой с низким потреблением волокон составила 0,99 (95% ДИ 0,71-1,36;  $P=0,93$ ).

В рандомизируемом контролируемом исследовании, изучавшем защитный эффект потребления волокон (3,5 г. шелухи и кальция (2 г. в день) на рецидивирование аденоматозных полипов толстого кишечника, стандартизованный ОР рецидивов в опытной группе, получавшей волокна, составила 1,67 (95% ДИ 1,01-2,76;  $P=0,42$ ). Относительный риск, связанный с употреблением волокон была значительно выше среди участников исследования с исходным потреблением волокон выше среднего, чем у тех, у кого содержание волокон в пище было ниже среднего уровня (interaction test ,  $P=0,028$ ).

На основании результатов этих рандомизированных исследований можно сделать вывод, что употребление в пищу волокон не влияет на риск развития рецидивов полипов толстой кишки. Данные, свидетельствующие о защитной роли волокон при раке толстого кишечника, являются результатами только исследований, проведенных методом наблюдений и рекомендовать употребление волокон с пищей в качестве средства профилактики рака пока оснований нет.

**Кальций.** В рандомизированном исследовании, проведенном двойным слепым методом, в котором приняли участие 913 больных (Baron с соавт.) было отмечено, что назначение 1200 мг кальция в день слегка снижало риск развития рецидивов аденоматозных полипов в толстой кишке. Скорректированная величина показателя ОР любых рецидивов аденомы при приеме кальция по сравнению с теми, кто принимал плацебо, составил 0,85 (95ДИ 0,74-0,98,  $P=0,03$ ). Скорректированный показатель ОР развития аденом вообще в группе, принимавшей кальций по сравнению с группой, принимавшей плацебо, составило 0,75 (95% ДИ 0,60-0,96,  $P=0,02$ ). Эффект приема кальция не зависел от исходного содержания жиров в диете и потребления кальция.

Рандомизированное интервенционное исследование, проведенное Hofstadt с соавт. показало, что комбинация сочетания кальция и антиоксидантов оказывает положительный эффект на развитие рецидивов аденом, но не на их рост; эффекты приема кальция можно было разграничить от влияния

антиоксидантов. В исследовании Bonithon-Kopp et al. изучалась влияние приема волокон и кальция в качестве профилактического средства при развитии рецидивов неопластических полипов толстой кишки: частота рецидивов была несколько снижена в группе, получавшей кальций в дозировке 2 г. в день, но это снижение было статистически незначимо. Скорректированный показатель ОР развития рецидивов равнялся 0,66 (95% ДИ 0,38-1,17; P=0,16).

Доказательств, дающих основание считать, что употребление кальция снижает риск развития аденом толстого кишечника, еще недостаточно для того, чтобы рекомендовать его использование в качестве средства профилактики опухолей этой локализации среди населения.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПП).** Результаты многих эпидемиологических исследований, проведенных методом наблюдений, показывают, что длительное употребление аспирина или других НСПП снижает риск развития аденоматозных полипов и рака толстой кишки по сравнению с теми, кто не употребляет эти препараты. Рандомизированные клинические исследования подтвердили, что два НСПП, в частности, пролекарство сулиндаг и селекоксиб (селективный ингибитор циклооксигеназы (COX)-2), являются эффективными ингибиторами роста аденоматозных полипов и вызывают регрессию существующих полипов у больных с диагнозом семейного аденоматозного полипоза. Менее обнадеживающие результаты получены при изучении значительно более часто встречающихся спорадических аденоматозных полипах. Лечение сулиндаком не приводило к регрессии спорадических аденом или же дозы, необходимые для достижения нужного эффекта могли быть токсичными, что сводило на нет пользу от терапии.

Несмотря на некоторые положительные данные, полученные в результате аналитических исследований, эффективность длительной профилактики с помощью НСПП против рака толстого кишечника и других опухолей остается недоказанной. Рекомендации относительно использования НСПП для профилактики рака толстого кишечника, за исключением, вероятно, применения селекоксиба или сулиндака для контролирования роста аденом толстого кишечника у больных с семейным аденоматозным полипозом, представляются настоящим временем. преждевременными.

**Тамоксифен.** В настоящее время известно о пяти исследованиях по изучению роли тамоксифена и ралоксифена в профилактике рака молочной железы. В четырех исследованиях сравнивали эффективность ежедневного приема 20 мг тамоксифена в течение 5 лет, контрольная группа принимала плацебо. В последнем исследовании сравнивали эффект приема двух доз ралоксифена (60 мг или 120 мг) с эффектом от приема плацебо. Suzick с соавт. представили данные обобщенного анализа основных результатов этих

исследований, в которых лечение тамоксифеном проводилось не менее 3 лет в дозировке 20-40 мг. Суммарные данные исследований по применению тамоксифена в качестве профилактического средства подтвердили снижение частоты рака молочной железы на 38% (95% ДИ 28%-46%;  $P < 0,001$ ). Результаты адьювантного лечения, а также исследований по изучению влияния ралоксифена показали еще более значительное снижение (46% [95% ДИ 29%-63%] и 64% [95% ДИ 44%-78%] соответственно). Не было отмечено эффекта при раке молочной железы, негативном в отношении рецепторов эстрогена, но частота рака, позитивного относительно рецепторов эстрогена, снизилась на 48% (95% ДИ 36%-58%). В исследованиях по изучению профилактической роли тамоксифена показатели рака эндометрия оказались повышенными (ОР= 2,4, 95% ДИ 1,5-2,6). Не было обнаружено увеличение риска при применении ралоксифена. Во всех исследованиях при использовании как тамоксифена, так и ралоксифена была повышена частота венозных тромбозмболических побочных эффектов. Доказательства, имеющиеся в настоящее время, ясно показывают, что тамоксифен может снизить риск эстроген-положительного рака молочной железы. Однако высокая частота побочных эффектов не позволяет рекомендовать профилактическое применение тамоксифена у здоровых женщин.

### **Экзогенные гормоны.**

Оральные контрацептивы. В течение последних 10 лет были опубликованы данные нескольких эпидемиологических исследований, в которых изучалась роль оральных контрацептивов (ОК) и риск развития рака. Эти исследования были проанализированы в июне 1998 г. Рабочей группой IARC и данные анализа представлены в монографии IARC N 72.

После анализа данных о 53 297 больных с диагнозом рака молочной железы и 100 230 контрольных лицах было отмечено наличие умеренного повышенного риска среди принимающих в настоящее время или недавно принимавших ОК с тенденцией к снижению через несколько лет после прекращения их использования. Прием ОК повышает риск рака шейки матки у HPV-позитивных женщин, и наоборот, снижает риск рака эндометрия. Более того, данные исследований по изучению рака яичников указывают на длительный защитный эффект ОК, который может сохраняться еще в течение 20 лет после прекращения приема. Результаты некоторых исследований позволили предположить наличие обратной связи между использованием ОПС и риском рака толстого кишечника, однако длительность применения не повлияла на риск. Установлено, что у принимающих ОК повышен риск гепатоцеллюлярного рака.

На основании приведенных данных можно сделать следующие выводы:

- Риск рака молочной железы незначительно повышен среди принимающих ОК в настоящее время, у тех же, кто принимал эти препараты раньше и прекратил их прием 10 и более лет изменений риска отмечено не было.
- ОК снижают риск рака эндометрия и яичников, и защитный эффект, скорее всего, сохраняется после прекращения применения.
- Снижение риска рака толстой кишки среди принимающих ОК возможно, однако достаточных доказательств этому пока еще нет.
- ОК связаны с повышенным риском рака шейки матки и рака печени, однако в развитых странах важность этой связи для здравоохранения незначительна.
- ОК используются в течение 40 лет, и их состав постоянно меняется. Поэтому трудно предсказать, какие именно компоненты этих препаратов и каким образом они могли бы благоприятно повлиять на риск отдельных заболеваний, не вызывая побочных эффектов.

**Гормональная заместительная терапия.** Гормональная заместительная терапия (ГЗТ), по имеющимся данным, увеличивает риск рака молочной железы.

Анализ данных 51 эпидемиологического исследования, в который были включены более 52000 женщин с раком молочной железы и 108000 контрольных лиц, показал увеличение риска рака молочной железы на ~ 2,3% на каждый год использования ГЗТ со снижением риска после прекращения применения. Существуют доказательства, что комбинированная эстроген-прогестерон ГЗТ по сравнению с другими эстрогенами может быть связана с повышенным риском рака молочной железы. Наоборот, как показывают данные обсервационных исследований, применение других эстрогенов, кроме комбинации эстрогена-прогестерона, в значительной степени связано с риском рака эндометрия. Имеются данные, указывающие на то, что ГЗТ повышает риск рака яичников и снижает риск рака толстой кишки.

Важная информация относительно риска развития рака у получающих комбинированную эстроген-прогестерон ГЗТ представлена организацией “Женская инициатива по здравоохранению” на основании рандомизированного исследования по первичной профилактике, включающего 8506 женщин в возрасте 50-70 лет, получавших комбинированную ГЗТ, и 8102 женщины, не получавшие терапии. Лечение в группе, где была назначена комбинированная ГЗТ, было прекращено еще в мае 2002 г., в то время как в дополнительной группе, где были назначены только эстрогены, лечение еще продолжалось (включая ноябрь 2002 г.). Через 4 года после начала лечения ни в одной из групп не было

зафиксировано повышения риска рака молочной железы. Однако через 7 лет наблюдения в опытной группе было обнаружено 166 случаев рака молочной железы по сравнению с 124 в группе плацебо, что соответствовало относительному риску 1,24 (95% ДИ 1,03-1,66). Имеются данные о двух других менее значительных исследованиях (одно касается изучения связи сердечно-сосудистых заболеваний и эстроген/прогестин-заместительной терапии и комбинированной эстроген-прогестоген-терапии и другое – только терапии эстрогеном.) При обобщенном анализе трех рандомизированных исследований зарегистрированы 205 случаев рака молочной железы в опытной группе по сравнению со 154 в группе плацебо, что соответствует относительному риску 1,27. Однако, так как эта оценка пока приближительна и существенно зависит от результатов исследования “ Женская инициатива по здравоохранению”, достоверных данных о связи количественной роли содержания эстрогенов в ГЗТ и риска рака молочной железы пока еще нет.

Данные по частоте возникновения рака эндометрия были получены в результате двух вышеупомянутых исследований, где использовалась комбинированная терапия. В опытных группах было обнаружено 24 случая рака эндометрия, а в группах, где использовалось плацебо-30, что соответствует совокупному ОР= 0,76.

Что касается рака толстой кишки, то комбинированный анализ этих же исследований выявил 56 случаев в группе, получавших ГЗТ и 83 случая в группе плацебо, ОР = 0,64.

Таким образом, данные рандомизированных исследований соответствуют результатам исследований, проведенных методом наблюдений, и позволяют нам сделать следующие выводы:

- Комбинированная эстроген-прогестоген ГЗТ связана с умеренным повышением риска рака молочной железы, который становится более выраженным через несколько лет после начала применения и характерен только для тех, кто принимает ГЗТ в настоящее время.
- Использование ГЗТ может повышать риск рака яичников, хотя убедительных доказательств пока нет.
- Данные исследований указывают на то, что комбинированная ГЗТ не связана со значительным повышением риска рака эндометрия.
- Использование ГЗТ может оказывать благоприятный эффект на риск рака толстой кишки, хотя связь с длительностью и другими временными факторами остается неясной.
- Принимая во внимание негативные эффекты ГЗТ на сердечно-сосудистые заболевания, ГЗТ не должна быть рекомендована в качестве средства



профилактики заболевания., ГЗТ может назначаться для краткосрочного купирования симптомов, в то время как для лечения остеопороза нужно рассматривать другие виды терапии.