

Химиопрофілактика гастроінтестинального рака аспирином*

JANOWSKA H., H. JANOWSKA, P. HOOPER, J.A. JANKOWSKI

/Институт военной медицины, Министерство национальной обороны, Варшава, Польша/

Доля гастроінтестинального рака в западных странах и диагностика предраковых состояний

Гастроинтестинальный рак (ГИР) является причиной 25% смертей от онкологических причин. Последние 40 лет частота развития аденокарциномы пищевода (АКП) увеличивается на 2% в год, особенно в западных странах [1]. Несмотря на успехи комплексной терапии, прогноз по АКП, с учетом 5-летней выживаемости менее 15%, остается неутешительным. У пациентов с пищеводом Барретта (ПБ) риск развития АКП выше в 30–125 раз в сравнении с общей популяцией, а прогрессирование ПБ в АКП происходит с частотой 0,5–1,0% на человеко-год последующего наблюдения [2, 3]. Наиболее высокая распространенность АКП наблюдается в Великобритании (5,8–8,7 на 100 тысяч), Нидерландах (4,4 на 100 тысяч), США (3,7 на 100 тысяч) и немного ниже в Польше – 2,2 на 100 тысяч [4]. Однако в Польше, вероятно всего, показатели будут повышаться параллельно с вестернизацией страны, изменяющей образ жизни (предпочтение рациона с преобладанием мяса, а не рыбы и овощей и т.п.).

Важным профилактическим методом является раннее выявление предраковых состояний при ПБ, чтобы как можно раньше провести превентивное лечение пациентов из этой группы риска. К сожалению, по оценкам специалистов, на один диагностированный случай ПБ приходится 20 недиагностированных [5]. Однако не все предраковые изменения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются недиагностированными. Например, в западных странах выявление колоректальных аденом возросло в рамках Национальной скрининговой программы. До 50% пациентов со скрытой кровью в кале, обратившихся в Национальную программу скрининга рака кишечника в Великобритании, имели аденомы, выявленные при последующей колоноскопии. Эти аденомы, видимо, представляют собой практически идеальную конечную точку для колоректального рака (КРР), по которой можно стратифицировать применение превентивных стратегий [6]. Парадокс в том, что современные догмы обуславливают необходимость тщательного удаления аденом при их выявлении. Вследствие этого частота КРР оказалась значительно ниже даже при метакронных поражениях, что в большинстве случаев делает выявление аденом не столь полезным с точки зрения использования их в качестве «эквивалента» риска развития КРР [7].

Предотвращение гастроинтестинального рака. Принципы химиопрофилактики

Цель любой программы профилактики рака – предотвратить или замедлить прогрессирование предрака в рак путем более раннего применения эффективного лечения. Например, возьмем АКП в качестве эталона. В данном случае следует проверить следующие альтернативные стратегии с целью профилактики и снижения показателей смертности от ПБ-ассоциированных АКП:

- скрининг (выявление поражений у пациентов без клинических проявлений и предшествующего ПБ);
- наблюдение с целью раннего выявления АКП до появления клинической картины рака (например, дисфагии);
- изменение образа жизни (например, отказ от курения, снижение массы тела);
- лечение дисфагии (эндоскопически либо другими минимально инвазивными методами);
- определение биомаркеров (генетических факторов в крови или тканях), которые укажут конкретных пациентов, имеющих высокий риск развития АКП.

К сожалению, скрининг не эффективен ни в клиническом, ни в экономическом плане при большинстве вариантов ГИР или предраковых состояний. Наблюдение может быть экономически целесообразным, если частота соответствующего варианта рака в популяции составит как минимум 0,5–1,0% в год. Однако наблюдение в случае ПБ даже в такой популяции с высокой частотой ПБ, как население Великобритании, имеет свои проблемы, включая несоблюдение клиницистами утвержденных рекомендаций по проведению эндоскопии и значительную вариабельность оценки степени обнаруженной дисплазии в зависимости от врача, проводящего обследование [7, 8]. Поэтому в большинстве случаев в первую очередь обнаруживается некурабельный рак, чем рак в стадии, еще допускающей лечение. Даже возможное улучшение ситуации нивелируется показателями заболеваемости и смертности по данным наблюдений (например, развиваются перфорация, серьезные кровотечения и т.п.). Раннее выявление рака в качестве превентивной стратегии дает впечатляющие результаты, особенно при ранних потенциально курабельных поражениях, которые труднее определить методами визуализации или биопсии, как, например, при

* Статья впервые опубликована в журнале *Polish Archives of Internal Medicine: Janowska H. Aspirin chemoprevention of gastrointestinal cancer in the next decade / H. Janowska, P. Hooper, J.A. Jankowski // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. – 2010. – Vol. 120, №10. – P. 407–411.*

Публикуется с разрешения редакционной коллегии. Polish Archives of Internal Medicine является международным ревьюируемым изданием, индексированным в MEDLINE/Index Medicus, EMBASE/Excerpta Medica Database, Index Copernicus (IC), KBN/MNiSzW, Polish Medical Library (GBL), EBSCO, ISI Science Citation Index Expanded, Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ)

поражении молочной железы. В самом деле, описанные преимущества снижения частоты рака в программе скрининга рака молочной железы являются своевременным напоминанием, что профилактика рака – эффективный метод, при условии соответствующей организации и финансирования [8].

Методы выявления пациентов из групп риска развития рака с помощью клинических и биологических «эквивалентов» могут оптимизировать отношение «риск–выгода» [9]. В итоге появилась масса биомаркеров, прогнозирующих возможность озлокачествления новообразований. Однако Американский национальный институт здоровья ввел строгие критерии для оценки биомаркеров как злокачественных, так и доброкачественных образований, состоящие из 5 «шагов», а именно: биологической гипотезы, развития надежного диагностического набора, ретроспективной корреляции биомаркера и прогрессирования патологии, проспективного прогнозирования исхода и планирования вмешательства только на основании показателя биомаркера, – все это с целью определения истинных преимуществ использования биомаркера. К сожалению, до сих пор ни один из ныне изучающихся прогностических биомаркеров ГИР не был окончательно утвержден для применения в клинической практике [9].

В попытках улучшения предотвращения рака была разработана химиопрофилактика на фоне отсутствия каких-либо других утвержденных методов. Она может быть разделена на первичную профилактику пациентов с бессимптомными процессами, вторичную профилактику при наличии предраковых состояний и третичную профилактику метакхронных поражений у пациентов после перенесенного случая рака (рисунок). Это метод, при котором средство пищевого либо лекарственного происхождения добавляется в рацион с целью снижения вероятности развития либо прогрессирования рака. Средства химиопрофилактики должны соответствовать некоторым критериям проявления достаточной эффективности в снижении частоты рака. Первое и наиболее важное: эти средства должны иметь приемлемый профиль безопасности (побочных эффектов), так как при серьезных токсических реакциях может усугубляться показатель смертности, а при незначительных – снижается комплаенс. Во-вторых, их применение должно быть экономически целесообразным, так как ни представители здравоохранения, ни пациенты не станут длительное время тратить средства ради «невидимых преимуществ лекарства» (невозможно определить, будет ли конкретный пациент защищен от опухоли в будущем). И, наконец, средство должно быть удобным для приема и иметь четкий, ясный механизм действия, чтобы поддерживать правильную мотивацию врача и пациента; необходимо также иметь количественные биомаркеры эффективности, измерение которых проводилось бы ежегодно. Химиопрофилактика экономически целесообразна в большей степени среди групп пациентов с высоким риском, при начальных стадиях перерождения (например, при дисплазии) [7, 10]. Метод химиопрофилактики включает выявление пациентов с высоким риском либо использование безопасных

препаратов, имеющих и другое установленное положительное влияние на здоровье человека [11].

Комплаенс – основная проблема химиопрофилактики, так как пациенты в основном хорошо себя чувствуют и поэтому подвергают сомнению возможности «скрытых преимуществ» от получаемого лечения. Например, по данным Women’s Health Study (Исследование здоровья женщины) комплаенс при приеме геблибо, по вкусу напоминающего аспирин, в дозе 100 мг через день составил 75% в течение 5 лет и 67% – 10 лет. Интересно, что в этом исследовании, в котором принимали участие 39 876 женщин, не было отмечено проспективных преимуществ аспирина в отношении предотвращения рака вне зависимости от его вида [12]. Могут ли оставшиеся 33% пациенток, прекративших химиопрофилактику, все же получить пользу от приема препарата? Вне зависимости от достижения субоптимального комплаенса в «мониторимой популяции» исследования, что произошло бы с менее мотивированной популяцией в рутинном учреждении здравоохранения? Вероятно, что комплаенс долгосрочного приема химиопрофилактического препарата может стать проблемой.

Возможные средства химиопрофилактики

В данном обзоре авторы не перечисляют диетические средства и не приводят длинные списки препаратов, проходящих клинические испытания, поскольку эти вопросы уже подробно обсуждаются в прессе [7, 13]. Вместо этого приводится перечень наиболее крупных исследований (таблица). Кроме того, несмотря на огромный список средств, потенциально применимых для химиопрофилактики, ни один из них не утвержден официально для проведения химиопрофилактики у взрослых. Следующие медикаментозные средства привлекают наибольшее внимание в качестве химиопрофилактических препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая аспирин и ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), для всех ГИР и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в случае АКП.

При разных заболеваниях могут быть эффективными и разные средства. Например, учитывая, что 2/3 пациентов с ПБ имеют клинически выраженную рефлюксную болезнь, было бы логичным назначить им антисекреторное средство для химиопрофилактики АКП [14]. В этом отношении при проведении терапии ИПП выявлено снижение частоты развития дисплазии при ПБ среди австралийских пациентов и удлинение времени развития дисплазии [15]. Данные исследований, проведенных в США, более впечатляющие: достигнуто снижение риска рака пищевода или дисплазии у пациентов с ПБ на 60% [16].

ЦОГ-2 играет ключевую роль в развитии многих вариантов рака. Проспективное исследование по ПБ выявило значительное снижение частоты АКП у пациентов, принимающих НПВП, по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты, – на 58% [17]. Единственное рандомизированное исследование, изучавшее применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, – CBET (Chemoprevention for Barrett’s Esophagus Trial – Исследование химиопрофилактики пищевода Барретта) – не выявило статистически достоверной разницы по снижению риска появления дисплазии после курса лечения целекоксибом по сравнению с исходными показателями [18]. Несколько других исследований по проведению химиопрофилактики продемонстрировали эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 – около 25%. Однако при этом регистрировалось повышение частоты ишемических сердечных осложнений в 2,5 раза после всего лишь 6 месяцев терапии [19].

Норма	Ранние предраковые состояния (бессимптомные)	Симптоматические предраковые состояния	Прогрессирующее предраковое состояние	Рак	Леченый рак
Первичная профилактика		Вторичная профилактика		Третичная профилактика	

Рисунок. Фазы химиопрофилактики

Таблиця. Клинические исследования влияния противовоспалительных средств на развитие гастроинтестинального рака (предоставлено Анной Николсон, *Gastrointestinal Cancers and Inflammation*, 2011)

Исследование	Итоги	Патология желудочно-кишечного тракта	Годы последующего наблюдения	Включено пациентов	Исследуемые препараты
AspECT	Продолжается	Пищевод Барретта	10	2513	Аспирин и ИПП
CALGB 9270	Продолжается	Перенесенный колоректальный рак	7	1100	Аспирин и плацебо
CAPP 1	Неэффективно	Семейный аденоматозный полипоз	8	411	Аспирин и кукурузный крахмал
CAPP 2	Неэффективно	Наследственный рак толстой кишки без полипоза (синдром Линча)	4	1012	Аспирин и кукурузный крахмал
UKCAP	Уменьшение полипов на 6%	Колоректальные аденомы	4	939	Аспирин, фолиевая кислота и плацебо
AFPPS	Уменьшение аденом	Колоректальные аденомы	4	1121	Аспирин, фолиевая кислота и плацебо
APACC	Уменьшение аденом	Колоректальные аденокарциномы	4	272	Аспирин или плацебо
Victor	Уменьшение аденом				
Уменьшение рака	Колоректальный рак	7	2210	Рофеноксид и плацебо	
APPROVe	Уменьшение аденом	Колоректальные аденомы	4	2587	Рофеноксид и плацебо
CBET	Неэффективно	Пищевод Барретта и дисплазия	2	222	Целекоксид и плацебо

Примечание: ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Аспирин: старейший и лучший препарат

Один из старейших препаратов, у которого обнаружили химиотерапевтические свойства в отношении рака, – аспирин, который находится на вооружении практикующих врачей с XIX века. Аспирин представляет собой синтетический аналог салицилатов растительного происхождения, содержащихся во фруктах и овощах (особенно в органических, так как пестициды снижают содержание салицилатов во фруктах благодаря вторичным механизмам). Системный обзор продемонстрировал протективную роль аспирина и других НПВП по снижению риска развития АКП в зависимости от конкретного препарата: аспирин оказывает протективную роль (OR=0,5), тогда как НПВП были менее эффективными (OR=0,75) [20]. Повышение частоты приема препарата было связано с большим протективным эффектом [20]. Это подтверждается данными мета-анализа 34 исследований типа «случай-контроль» и 13 когортных исследований, согласно которым OR развития АКП составил 0,51 (снижение на 49%) при приеме аспирина и 0,65 (снижение на 35%) – при приеме НПВП [21]. В американском исследовании типа «случай-контроль» у пациентов, принимавших аспирин хотя бы 1 раз в неделю

как минимум 6 месяцев, снижался риск развития как АКП (OR=0,37), так и других вариантов ГИР верхнего отдела ЖКТ [21]. В ирландском исследовании FINBAR также было продемонстрировано, что у пациентов, принимавших аспирин, показатель ОР уменьшился в отношении и ПБ (OR=0,53), и АКП (OR=0,57) [22]. Данные мета-анализа 2 исследований типа «случай-контроль» и 4 когортных исследований показали, что ОР развития АКП составил лишь 0,41 в исследованиях типа «случай-контроль» и 0,83 – в когортных исследованиях [10], а в исследованиях, которые включали пациентов, принимавших аспирин, средний показатель ОР составил 0,72 [23].

Хотя аспирин также снижает частоту рецидивирования аденом (и, возможно, способствует снижению заболеваемости и смертности при КРР), конкретные дозы, частота и длительность курса, необходимого для достижения этих эффектов, еще не до конца ясны [23–27]. Данные указывают, что аспирин снижает частоту рецидивов колоректальных аденом у пациентов, получавших лечение по поводу КРР (OR=0,65 при дозе 325 мг в сутки) либо имевших колоректальные аденомы в анамнезе (OR=0,81 при дозе 81 мг в сутки) [26, 27]. Однако имеются противоречивые результаты: аспирин в дозе 325 мг в сутки в последнем исследовании не снижал достоверно частоту рецидивов колоректальной аденомы у пациентов с наличием в анамнезе колоректальных аденом [27]. Подобным же образом не оказывало достоверного влияния на частоту КРР по данным исследования Physicians Health Study [23]. Более того, в крупном рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с синдромом Линча, при низкодозовой терапии аспирином в течение 4 лет профилактический эффект в отношении злокачественных новообразований не выявлен [28]. Кроме того, химиопрофилактическое действие аспирина проявляется не у каждого пациента в равной мере [7]. Возможно, причиной этого была повышенная метаболическая активность ферментов в отношении аспирина, уменьшавшая химиопрофилактические свойства препарата [7]. К тому же, у некоторых пациентов имеющийся выраженный воспалительный процесс со стороны слизистой оболочки ЖКТ также снижает химиопрофилактическое действие аспирина на 50%.

Однако аспирин на 1/6 снижает частоту случаев фатального инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с диагностированной сосудистой патологией и на 1/4 – количество летальных исходов по прочим сосудистым причинам (по данным Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). У пациентов без установленного диагноза сосудистой патологии аспирин снижает риск сосудистых осложнений, ИМ на 1/3, но нет данных в отношении влияния на частоту цереброваскулярных осложнений и летальных исходов [7]. Риск ИМ в общей популяции составляет 2 на 1000 в возрастной группе 20–59 лет и повышается до 5 на 1000 в возрасте свыше 60 лет. Аспирин имеет как выраженный кардиопротективный, так и химиопрофилактический эффект у пациентов в возрасте старше 60 лет. Однако у пациентов при отсутствии факторов риска ишемической

болезни сердца первичное профилактическое влияние аспирина не доказано, поэтому нет объективного основания для назначения препарата по этому показанию [29].

Аспирин в качестве химиопрофилактического средства АКП экономически выгоден, учитывая снижение риска на 50% и частоты прогрессирования ПБ в злокачественное образование на 0,5% в год [30]. Аспирин останется экономически выгодным даже при условии снижения риска всего на 10%. Однако согласно прогнозу по расчетной модели, если бы все мужчины европеоидной расы в возрасте 40 лет принимали аспирин в качестве химиопрофилактики в 1965 г., к нынешнему времени было бы предотвращено 7000 случаев АКП [31].

При ПБ аспирин подходит для химиопрофилактики пациентам, уровень комплаенса которых составляет хотя бы 76% [32]. Остальные пациенты опасались возможных побочных эффектов, особенно риска развития желудочно-кишечного кровотечения. Последние данные продемонстрировали, что как минимум 21% пациентов с ПБ умерли от сердечно-сосудистого заболевания, большинство пациентов с ПБ не желали принимать цеlexоксид, так как он в 2 раза повышал показатель риска сердечно-сосудистых осложнений [33].

У аспирина имеется ряд отрицательных аспектов. Первое и наиболее важное: только в рандомизированных контролируемых исследованиях получены отрицательные результаты в отношении предотвращения КРР [23]. В крупных исследованиях типа «случай–контроль» показаны незначительные преимущества аспирина по снижению риска развития КРР. Существуют негативные аспекты приема аспирина в связи с его побочными эффектами: в частности, развитие желудочно-кишечного кровотечения, геморрагического инсульта и реже – аллергических реакций [33, 34]. Это одна из важнейших причин, почему аспирин нельзя назначать всем подряд: он повышает частоту желудочно-кишечных кровотечений в 2–4 раза, особенно у пациентов в возрасте старше 70 лет [19].

Однако если назначать аспирин совместно с ИПП, особенно после эрадикации *Helicobacter pylori*, риск кровотечений после приема аспирина или других НПВП значительно снижается (на 50–90%) [19]. В исследовании AspECT (Aspirin and Esomeprazole Chemoprevention Trial – Исследование химиопрофилактики аспирином и эзомепразолом) оценивалась роль ИПП изолированно или совместно с приемом аспирина в снижении показателя риска развития АКП и сердечной патологии у пациентов с ПБ. Частота аденом и КРР играет роль вторичной конечной точки [29]. В этом исследовании оценивались потенциально синергичные препараты для достижения как противоонкологического, так и кардиопротективного эффекта в рамках специфического варианта дизайна. Комбинация аспирина и антисекреторного средства также снижает частоту побочных эффектов аспирина со стороны ЖКТ. В настоящее время 85% включенных пациентов продолжают принимать исследуемый препарат согласно их рандомизации, при этом было зарегистрировано несколько серьезных побочных реакций [29]. Идея назначения аспирина всем людям явно недостаточно обоснована, так как даже в группе

высокого риска развития ишемической болезни сердца только 50% пациентов принимают аспирин.

Однако даже в случае приема аспирина с химиопрофилактической целью оптимальная его доза для предотвращения рака до сих пор неясна. По данным крупных популяционных исследований предполагается, что для химиопрофилактического эффекта могут потребоваться большие дозы, чем для кардиопротективного действия [35, 36]. В свою очередь, повышение дозы может повлечь повышение риска желудочно-кишечных кровотечений; однако комбинирование аспирина с мощными антисекреторными средствами может нивелировать его отрицательные эффекты [37].

Целевые группы для химиопрофилактики

Встал вопрос: кто должен принимать аспирин? Все без исключения или только те, у кого обнаружены определенные демографические, клинические критерии или биомаркеры? Так как определение последнего в гастроэнтерологии еще не отработано, видимо, принимать аспирин может каждый пациент с верифицированным диагнозом аденомы или хронического рефлюкса при условии отсутствия желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе. Прием аспирина также будет полезен пациентам из группы высокого сердечно-сосудистого риска. Данные исследований показали, что снижение риска начинается через 10 лет приема и продолжается при дальнейшем приеме химиопрофилактического препарата. Наиболее оптимальным временем начала химиопрофилактики указывается срок более 10 лет до возможного пика вероятности развития рака: шестая декада жизни – для рака толстой кишки и седьмая декада – для ПБ.

Необходимо больше рандомизированных исследований

Аспирин и другие НПВП в комбинации с ИПП представляют многообещающую химиопрофилактическую схему. В настоящее время попытки стратифицировать пациентов для химиопрофилактики с помощью выявления молекулярных биомаркеров оказались неудачными [38]. Самое крупное рандомизированное исследование по этому вопросу – AspECT – еще продолжается, его результаты помогут в будущей практической работе. Возможно, применение современных полногеномных методик поможет выявить пациентов, наиболее подходящих для подобной профилактики [4]. Необходимы еще более крупные исследования, основанные на данных практического звена медицины, когда пациенты с изжогой рандомизируются для приема аспирина с учетом наличия подтвержденного предракового состояния. В этом отношении планируется исследование ACE (Aspirin Chemoprevention for Everyone) в медицинских учреждениях первичного приема, в которое будет включено 60 тысяч пациентов.

Список литературы находится в редакции и может быть предоставлен читателям по требованию