

Остановить поток псевдонаучных статей на эпидемиологические темы

Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ

Д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом клинической эпидемиологии НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



В онкологическом сообществе России — проблема! Многие наши клиницисты плохо разбираются в неклинических областях своей специальности, в частности в эпидемиологии. И немудрено: эту дисциплину не преподают ни в вузах, ни в системе непрерывного медицинского образования. Эпидемиология не фигурирует и в программах безмерно размножившихся в «ковидную эру» онлайн-школ, курсов и вебинаров. Несмотря на это, некоторые онкологи позволяют себе делать доклады, читать лекции, а иногда и публиковать подобие научных статей на эпидемиологические темы.

НЕПРАВИЛЬНАЯ ТРАКТОВКА

Я столкнулся с несколькими случаями неправильной трактовки заболеваемости и смертности от рака легкого. Утверждалось: несмотря на то что в России распространенность курения больше, чем в США, смертность от рака легкого в США выше, чем в России. В обоих случаях была допущена одна и та же ошибка. Сравнивали стандартизованные показатели смертности, только российский показатель был стандартизован по стандартному мировому населению, а американский — по стандартному населению США. Американцы, публикуя свою онкологическую статистику дома, для стандартизации показателей заболеваемости и смертности берут за основу стандартное население своей страны. А за ее пределами — для корректного сравнения этих показателей с другими странами — используют стандартное мировое население. Если сравнить смертность от рака легкого в России и США со стандартизацией показателей по мировому стандарту, что и сделано в базе данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), то такое корректное сравнение даст правильный результат. На рис. 1 представлены данные ВОЗ по динамике смертности от рака легкого (WHO Cancer mortality data base) у мужчин. Думаю, что график в комментариях не нуждается (смертность от рака легкого в 2017 г. у мужчин в России — 42,7, в США — 27,1). На рис. 2 представлена динамика

заболеваемости раком легкого у мужчин в России. Очевидно, что и она тоже снижается наряду со смертностью.

Заболеваемость и смертность от рака легкого у мужчин, как и у женщин, начала снижаться в начале 1990-х в результате уменьшения в отечественных сигаретах концентрации смолы — и все это несмотря на рост продаж сигарет и, соответственно, их потребления.

налов («Вопросы онкологии», «Практическая онкология», «Молекулярная онкология»).

ЦИТИРОВАНИЕ ОШИБОК

В одной солидной, богато иллюстрированной, но небрежно написанной монографии в главе об «эпидемиологии рака легкого» представлен график, на котором изображена растущая заболеваемость данной патологией (рис. 3). То, что в России смертность

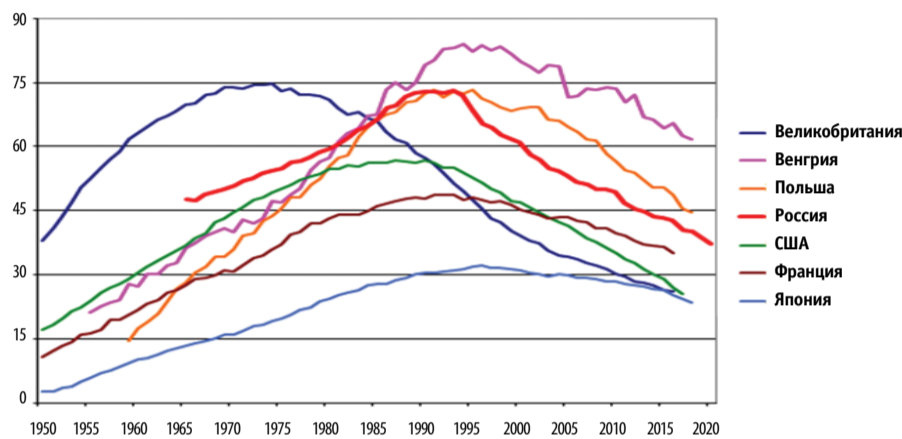
этих ошибочных результатов мне доводилось встречать в диссертациях, которые доходят до защиты, не исправленные ни руководителями, ни оппонентами.

Один незадачливый (ныне уже покойный) коллега часто повторял, что он мало читает, особенно зарубежную литературу, и поэтому у него, в отличие от меня, много оригинальных идей. Похоже, что авторы этих «открытий» придерживаются такой же позиции.

НЕКОРРЕКТНЫЕ ДАННЫЕ

В заключение остановлюсь на статье (заметке) под названием «В России курящих в 2 раза больше, а рака легкого в 4 раза меньше, чем в США», опубликованной в предпоследнем номере издания «Онкология Сегодня». Она представлена безгранично уважаемым мной коллегой. Тем не менее оставить ее без комментариев я не имею морального права, поскольку столкнулся с весьма странной, ранее мной нигде не виданной «системой стандартизованных показателей», выраженных в процентах. Я знаком со всеми международными справочниками Всемирной организации здравоохранения, Международного агентства по изучению рака (МАИР, Cancer in five continents), читаю практически всю литературу на эту тему, но показателей заболеваемости и смертности, выраженных в процентах, никогда не встречал. Они явно ничему не соответствуют, так как стандартизованная заболеваемость раком легкого в России в 2019 г. у мужчин составила 45,4, а у женщин — 8,0 на 100 000 населения, при этом смертность у мужчин — 38,8, у женщин — 5,5 (Каприн и соавт., 2020).

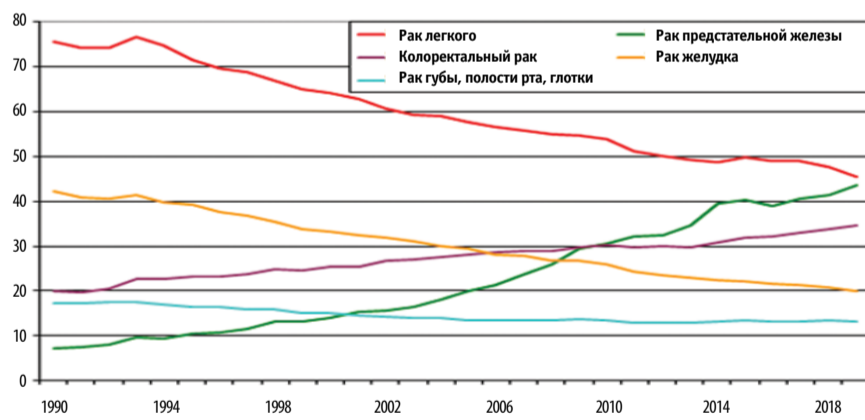
РИСУНОК 1. ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У МУЖЧИН
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения



До введения Минздравом предельно допустимых концентраций (ПДК) содержание смолы в 50 % советских сигарет было выше 25 мг. Динамика заболеваемости и смертности от рака легкого и определяющие ее факторы были неоднократно описаны в наших статьях на страницах российских жур-

от рака легкого снижается с 1993 года, я уже продемонстрировал. Но если причину ошибочного сравнения смертности в России и США мне удалось понять, то данный случай остается для меня загадкой. Откуда взяты цифры, на основании которых построен график? Беда еще в том, что цитирование

РИСУНОК 2. ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗНО В РОССИИ У МУЖЧИН, 1990—2019
Стандартизованные показатели на 100 тыс. населения



В связи с некорректностью данных по России сравнивать их с заболеваемостью и смертностью от рака легкого в США не имеет смысла, хотя это уже сделано выше. Далее, данные о распространенности курения в России и США также некорректны. Утверждается, что «доля курящих россиян держится примерно на уровне 40 % от всего населения. В США этот показатель — около 18 %. То есть курящих в РФ в 2 раза больше, а случаев рака легкого в 4 раза меньше, чем в США».

По данным на 2016 г., в России курят 48 % мужчин и 14 % женщин. А если рассматривать представителей обоих полов вместе, то получается, что курят 31 % россиян (GATS, 2016). Однако давать статистику мужчин и женщин вместе

АБВ ПРЕСС НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО —
СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru
medvedomosti.media
netoncology.ru

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ ГАЗЕТЫ ЖУРНАЛЫ

Урология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ

Московская Эндокринология СЕГОДНЯ

Онкология Сегодня

Акушерство и гинекология

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Гастроэнтерология СЕГОДНЯ

ОНКОУРОЛОГИЯ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Российский Биотерапевтический Журнал

САРКОМЫ

КЛИНИЦИСТ

ОНКО ПАТОЛОГИЯ

Тазовая хирургия и онкология

MD-ONCO

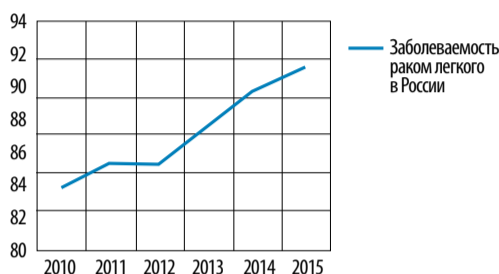
СА A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

неправильно, так как тренды в распространенности курения у мужчин и женщин разные. Например, в Великобритании и США снижение частоты курения мужчин сопровождалось ростом таковой среди женщин. Соответственно, и динамика заболеваемости и смертности от рака легкого может быть разнонаправленной. Недавний опрос ВЦИОМ слегка скорректировал эти данные. Частота курения среди мужчин осталась неизменной, а среди женщин выросла до 21 %.

и ссылку на источник, где этот метод был апробирован и опубликован.

Еще раз хочу подчеркнуть необходимость отдельного анализа заболеваемости и смертности мужчин и женщин. Показатели тут могут значительно отличаться, и динамика, как я уже говорил, может быть разнонаправленной. Заболеваемость и смертность от рака легкого в России среди женщин значительно ниже, чем среди мужчин (заболеваемость

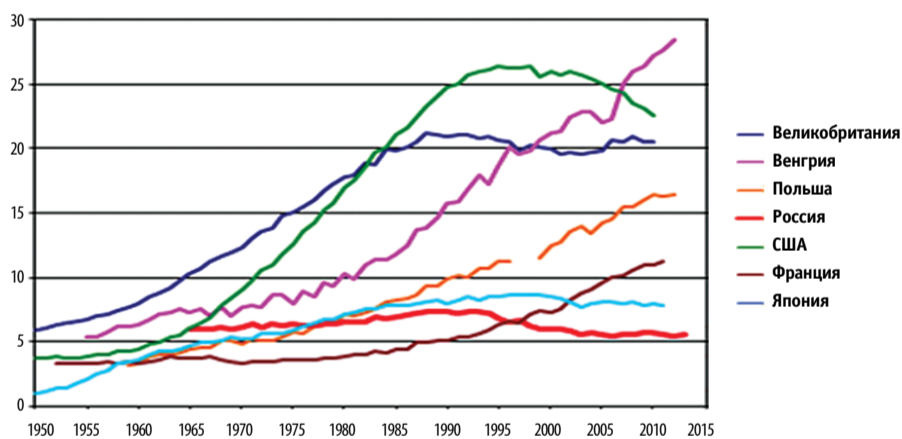
РИСУНОК 3. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В РОССИИ
в 2010–2015 гг. (на 100 тыс. населения)



Содержание приведенной в статье таблицы не выдерживает критики. Представленные цифры заболевших и умерших от рака легкого в России не соответствуют официальной статистике. В России в 2019 г. раком легкого заболели 60 013 человек (а не 55 475) и умерли 50 046 (а не 41 046) (Каприн и соавт, 2019). Если авторы не согласны с официальной статистикой, об этом нужно написать и заодно дать ссылку на источник представленных цифр.

мужчин — 45,4, женщин — 8,0; смертность — 38,8 и 5,5 соответственно). Очевидно, что усреднять эти показатели недопустимо. Важно отметить, что низкие показатели рака легкого среди российских женщин отражали относительно низкую распространенность курения среди них. Россиянки начинали курить значительно позже, чем американки, и все еще курят меньше них. Соответственно, заболеваемость и смертность от рака

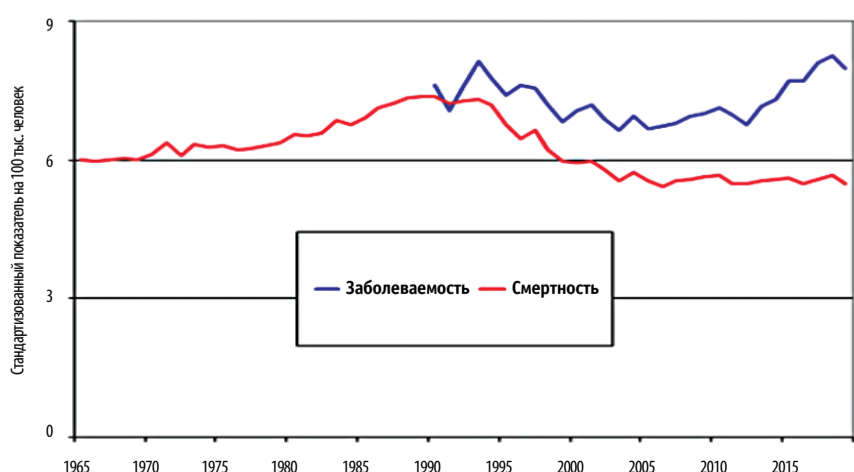
РИСУНОК 4. ДИНАМИКА СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН
Стандартизированные показатели на 100 тыс. населения



Идем далее. С какой целью приведена численность населения России и США? Что означают сноски: «Из учета 142 млн человек населения», «Из учета 313 млн человек населения»? Видимо, речь идет о каком-то никому неизвестном «оригинальном» методе вычисления заболеваемости и смертности из расчета общего (без разделения на мужчин и женщин) населения. Если этот так — надо дать описание метода

легкого среди наших женщин ниже, чем среди американок (рис. 4). Однако, в отличие от американок, заболеваемость раком легкого у россиянок недавно начала расти (рис. 5). Такая неблагоприятная динамика, скорее всего, указывает на повышение распространенности курения среди россиянок, что подтверждается и недавним опросом ВЦИОМ.

РИСУНОК 5. ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ЛЕГКОГО У ЖЕНЩИН В РОССИИ



Онкологический диагноз по капле крови: что не так?

Два года назад мы уже писали о разработке японских ученых, предложивших выявлять с помощью анализа крови 13 видов онкологических заболеваний. И вот теперь разработанный в США гемотест расширил число онкодиагнозов до пятидесяти. Но отношение экспертов к нему неоднозначное. Одни говорят о революции в онкоскрининге, другие считают преждевременным внедрение гемотеста в клиническую практику.

МНЕНИЕ «ЗА»

К числу сторонников повсеместного использования данного анализа принадлежит доктор медицинских наук, почетный президент Урологического института имени Гликмана (Кливленд, США) Эрик Кляйн. «Я с большим энтузиазмом отношусь к гемотесту на 50 видов злокачественных новообразований (ЗНО). Он меняет правила игры в диагностике онкологической патологии, позволяя выявлять множество различных видов ЗНО на доклинической или очень ранней стадии, улучшая прогноз выживаемости пациентов», — заявил эксперт.

Мнение коллеги разделяет и Джефф Венстром, доктор медицинских наук, главный врач компании с «говорящим» названием «Грааль» (GRAIL), продвигающей гемотест на рынок медицинских услуг и занимающейся его включением в диагностические программы. «Это исследование полностью меняет наше представление об онкоскрининге, делая его простым и быстрым», — утверждает Дж. Венстром.

Тест основан на обнаружении в образце крови пациента циркулирующей свободной (внеклеточной) ДНК (cfDNA), которая попадает в кровотоки из первичной опухоли. Выявленная ДНК подвергается секвенированию нового поколения (next generation sequencing, NGS) для определения расположения метильных групп в последовательности нуклеотидов. По особенностям метилирования ДНК можно судить о локализации и разновидности новообразования.

«Метилирование — это модификация молекулы ДНК без изменения ее нуклеотидной последовательности, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома, — объясняет Эрик Кляйн. — Метилирование позволяет «включать» и «выключать» те или иные гены, в том числе инициирующие онкогены. Метильные группы подобны отпечаткам пальцев. По ним криминалист легко отличает одного человека от другого. Так и расположение метильных групп в пределах ДНК определяет особенности, характерные для каждого вида опухоли, и позволяет дифференцировать одну от другой — например, рак легкого от рака толстой кишки».

АРГУМЕНТЫ «ПРОТИВ»

Оппоненты опасаются, что клиническое использование гемотеста преждевременно. «Сдать анализ крови на множественные виды ЗНО — отличная идея, — говорит доктор медицинских наук, профессор Тимоти Р. Реббек (Гарвардская школа общественного здравоохранения имени Т.Х. Чана и Онкологический институт Дана, Фарбер, Бостон, США). — Но дьявол — в деталях. Меня интересует вопрос: кого мы будем направлять на такой скрининг и можем ли гарантировать, что он будет с высокой точностью выявлять ЗНО на максимально ранней стадии? И какова будет дальнейшая маршрутизация пациента (последующая диагностика, мониторинг, лечение и т. д.)?»

Гемотест, заявляют разработчики, предназначен в первую очередь для людей старше

50 лет с семейным анамнезом ЗНО и других пациентов из группы онкологического риска. Однако самостоятельно пройти исследование не получится. Нужно обратиться к своему врачу, который должен зарегистрироваться в системе лабораторий GRAIL и заказать тест. Помимо не слишком удобной логистики, человеку придется заплатить из своего кармана около 950 долларов. Ведь гемотест не покрывается медицинскими страховкой, поскольку не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA).

«Проблемой станут и все последующие обследования, которые вынужден будет пройти больной, если гемотест окажется положительным, — предупреждает доктор медицинских наук Самик Ройчоудхури (комплексный онкологический центр Университета штата Огайо, США). — Не у всех позитивный результат гемотеста будет в конце концов подтвержден обнаружением опухоли. Пациенту придется подвергнуться множеству ненужных исследований, вплоть до такого небезвредного, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). Причем пройти все это в состоянии сильнейшего стресса, страха за жизнь и с большими финансовыми затратами. А в итоге ничего так и не обнаружится!»

Много ли ожидается таких случаев? Не так уж мало в масштабе населения страны! В крупномасштабном валидационном исследовании гемотест Galleri продемонстрировал специфичность 99,5 % (уровень ложноположительных результатов — 0,5 %). Это означает, что примерно один из двухсот человек получает ложный результат (когда маркер опухоли есть, а самой опухоли нет) и проходит все круги диагностического ада абсолютно напрасно. Но если специфичность теста следует в целом признать высокой, то его общая чувствительность не слишком велика. Для любой стадии ЗНО она составила 51,5 %, но при этом была выше для опухолей поздних стадий (77 % для III и 90,1 % для IV стадии) и ниже для ранних (16,8 % для I и 40,4 % для II стадии). Так о каком скрининге среди людей из группы онкологического риска может идти речь при чувствительности 16,8 % для I стадии?!

Сходясь в том, что тест нуждается в более тонкой настройке и дополнительных клинических испытаниях, эксперты обращают внимание и на этический момент. Дороговизна исследования открывает доступ к нему только богатым пациентам, оставляя за бортом бедные слои населения, как это происходит и в отношении других финансово затратных методов высокотехнологического обследования и лечения. В результате мы видим расслоение общества в том, что касается возможности пользоваться передовыми достижениями медицины. Это отражается и на качестве жизни большинства населения страны, и на ее продолжительности и не должно допускаться в принципе.

Ирина Ковалева