



МЕДИЦИНСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

КЛИНИКА
Здоровье

№5 Май 2016 год



ЗА
30
МИНУТ

**КЛИНИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ КРОВИ
С ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ
ФОРМУЛОЙ И СОЭ**



РАБОТАЕМ ДЛЯ ВАС!

Специалисты клиники «Здоровье» изо дня в день заботятся о своих пациентах! И это не просто слова! Каждый день мы помогаем сотням людей, обратившихся к нам за помощью! Для вашего удобства, дорогие наши пациенты, 28 апреля распахнул свои двери новый корпус клиники «Здоровье» по адресу: г. Королёв, проспект Королёва, д. 5 Д.

гических жидкостей (кровь, моча и т.д.). Можно сдать любые анализы крови: определить антитела к возбудителям различных заболеваний, сдать кровь на любые панели аллергенов, исследовать гормональный и иммунный статус и т.д. При этом можно лично посмотреть,



В торжественном мероприятии приняли участие сотрудники клиники и благодарные пациенты.

В новом подразделении нашей клиники проводятся все виды биохимических и общеклинических исследований всех биоло-

как выполняются исследования, поскольку в данном корпусе работает открытая лаборатория — OPEN LAB. Здесь также, как и в любом другом подразделении клиники «Здоровье» анализы выполняются в экспресс-режиме и без дополнительной наценки за срочность. **продолжение на стр. 2**



РАБОТАЕМ ДЛЯ ВАС!

окончание, начало на стр. 1

Высокоточное и ультрасовременное оборудование (лучшее в мире на сегодняшний день), используемое в наших лабораториях, позволяет проводить исследования в автоматическом режиме и в кратчайшие сроки.

сдать любые анализы анонимно или пригласить медсестру на дом для взятия биоматериала. Заботясь о здоровье и комфорте наших пациентов, в будущем мы планируем также открыть в новом офисе кабинеты гинеко-



Все анализы выполняются на автоматических анализаторах закрытого типа с использованием ТОЛЬКО фирменных оригинальных реагентов и калибраторов.

Практически все исследования можно пройти в один день быстро, без очередей и в удобное для вас время. Причем результатов не обязательно дожидаться в клинике — по вашему желанию наши сотрудники пришлют их вам по электронной почте. Среди наших преимуществ также возможность

лога, терапевта и врачей других специальностей.

Все это дает нам право с уверенностью говорить о самом высоком качестве выполняемых исследований и гордиться нашими клиниками.

Спасибо вам за доверие!

Мы с вами уже 11 лет!



“ Мне очень нравится клиника “Здоровье”, — поделилась Ирина Дёмкина. Много лет мы здесь лечимся всей семьей. Мне здесь нравится абсолютно все: вежливый и внимательный персонал, очень грамотные врачи. Сколько бы раз и с какой проблемой бы ни обращались, нам помогали всегда. Спасибо вам огромное. И очень приятно, что теперь и в этой части города появился такой светлый и уютный процедурный кабинет”.



Оксана Шальнова: “Мы с ребенком сдаем анализы только в клинике “Здоровье”, очень довольны сроками их исполнения. Медсестры очень хорошо берут кровь у детей и находят контакт с каждым ребенком. А это крайне важно, чтобы у детей не было страха приходить сдавать анализы”.



«МАСКИ» НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

По прогнозам ВОЗ, XXI столетие станет веком аллергии. И это вполне предсказуемо, учитывая, что уже сегодня около 30% населения планеты страдает аллергическими заболеваниями. Как правило, весной состояние аллергиков обостряется. Причем связано это не только с цветением различных деревьев и растений, но и с изменением рациона питания. Часто врачи не обращают внимание на пищевую аллергию и лечат скорее следствие, чем причины тех или иных патологических состояний. Под какими «масками» может скрываться непереносимость пищи у детей и взрослых, как ее диагностировать и лечить? На эти актуальные вопросы ответила доцент кафедры педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук, заведующая нашим педиатрическим отделением Наталья Игоревна Кирнус на конференции, прошедшей 26 апреля в клинике «Здоровье».

Существует четыре разновидности непереносимости пищи: истинная пищевая аллергия, обусловленная иммунологическими механизмами; псевдоаллергические реакции, связанные с гистаминолиберирующими свойствами некоторых продуктов и пищевых добавок; непереносимость пищи вследствие ферментативного дефицита и психогенные реакции на пищу. На каждой группе заболеваний лектор подробно остановилась. Так, в основе истинной пищевой аллергии лежат индивидуальные иммуноконфликтные реакции на отдельные белковые компоненты, которые для большинства людей являются безвредными.

Самыми популярными аллергенами являются молоко, яйца, рыба, ракообразные, цитрусовые, клубника, дыня, томаты, мед, орехи и шоколад.

«Не стоит забывать, что у детей существует такое понятие, как атопические «маски», когда одна форма атопического заболевания может переходить в другую, — подчеркнула Наталья Кирнус. — В первые два года жизни пищевая аллергия чаще всего проявляется в виде каких-то дерматологических проблем, затем переходит в риноаденоидиты и ринофарингиты, а в 5-6 лет может перерасти в хронический или обструктивный бронхит, астму и т.п. Поэтому в каждом конкретном случае лечащий врач (педиатр, лор, физиотерапевт и др.) должен внимательно разбираться, чтобы не упустить истинную причину заболевания. В 97% случаев, когда мы собираем анамнез, оказывается, что эти пациенты имели в раннем детстве кожные проявления аллергии». К наиболее информативным исследованиям, позволяющим выявлять пищевую аллергию, относятся радиоаллергосорбентный тест (РАСТ), иммуноферментный анализ (ИФА), тест с использованием CAP-system, MAST-CLASystem, которые можно пройти в экспресс-лаборатории нашей клиники «Здоровье».

Псевдоаллергические заболевания по симптомам схожи с пищевой аллергией, но при



Доцент кафедры педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением клиники «Здоровье» Наталья Игоревна Кирнус.

этом не имеют иммунной стадии развития, — просто сам пищевой продукт, который получает пациент, уже содержит в себе большое количество гистамина. Чаще всего у взрослых такая реакция может быть на землянику, маринованную сельдь, красное вино, пивные дрожжи, пищевые красители и консервированные

продукты. Как отмечает Наталья Игоревна, в данном случае главным диагностическим критерием будет нормальный уровень иммуноглобулина E. Нередко в основе псевдоаллергических реакций лежит врожденная, приобретенная или вторичная незрелость, снижение активности диаминооксидазы, который расщепляет гистамин.

Говоря о синдроме мальабсорбции (нарушение всасывания компонентов пищи в тонком кишечнике), лектор выделила непереносимости лактозы, сахарозы и белка некоторых злаковых культур. Последняя — целикия — может иметь различные атипичные проявления со стороны практически всех органов и систем организма человека, начиная от болезней сердца и неврологических нарушений до патологических переломов и сбоя эндокринных функций. На эти «маски» следует обращать внимание терапевтам и своевременно проводить диагностику. Золотым стандартом выявления



«МАСКИ» НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

окончание, начало на стр. 3

целиакии является биопсия слизистой оболочки тонкой кишки, а также копрология и анализы крови на АГА А и/или G, определяемых до назначения диеты (а не на ее фоне), на антитела к эндомизию, на определение антител к тканевой трансглутаминазе. Основные принципы лечения пищевой непереносимости — это провокационная и элиминационная диеты; курсовая коррекция витаминно-минеральной недостаточности; назначение кальция и витамина Д3; терапия, направленная на оптимизацию полостного пищеварения.

При психогенной реакции на пищу больные предъявляют жалобы на чувство дискомфорта, головную боль, слабость, тошноту, рвоту, начинают избегать приема многих продуктов. В данном случае алгоритм диагностики должен основываться на исключении непереносимости пищи аллергического и псевдоаллергического происхождения. Помимо общего обследования нужно обязательно уделить внимание консультации невролога, психиатра, сделать ЭЭГ и МРТ головного мозга на предмет выявления опухоли гипофиза. Завершая свою увлекательную лекцию, сопровождавшуюся клиническими примерами из собственной врачебной практики, Наталия Кирнус подытожила, что большая часть пищевой непереносимости — это псевдоаллергические заболевания или ферментативная недостаточность. При диагностике и лечении частой респираторной заболеваемости большое внимание следует уделить состоянию и зрелости желудочно-кишечного тракта. Обязательным в лечении



Организаторы, участники и лекторы конференции, прошедшей в клинике «Здоровье» 26 апреля и посвященной вопросам непереносимости пищи.

пищевой непереносимости является участие неврологов.

Логичным продолжением конференции стал доклад «Современная алергодиагностика для клиницистов» заведующей клинико-диагностической лабораторией Центра молекулярной диагностики ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, врача высшей категории Елены Валерьевны Тивановой. В частности, она рассказала об особенностях интерпретации результатов общего IgE, повышение или снижение уровня которого не исключает и не подтверждает наличие сенсибилизации к конкретному аллергену. Дело в том, что повышение уровня общего IgE может быть вызвано не атопией, а глистными инвазиями, иммунодефицитами, бронхопульмональным аспергиллезом, а также быть краткосрочным явлением после острых инфекционных заболеваний. При сенсибилизации к одному или нескольким аллергенам содержание общего IgE может быть в пределах нормы, а аллерген-специфического IgE — повышено. Поэтому определение специфических IgE является важным при выявлении причи-

ны аллергического процесса.

Также Елена Тиванова коснулась клинических значений уровня эозинофильного катионного протеина (ЕСР), который помогает выявить активность аллергического воспаления, подобрать оптимальные терапевтические дозы, проверить эффективность лечения и соблюдение пациентом предписаний врача. Говоря о развитии алергодиагностики, нельзя не упомянуть, что на сегодняшний день помимо тестов *in vivo* и *in vitro* существует молекулярная алергология, определяющая ведущий компонент в составе сложных аллергенов, и технология CAST, моделирующая аллергическую реакцию в пробирке.

В силу сложных взаимосвязей между результатами лабораторных показателей алергодиагностики окончательное заключение в интерпретации полученных данных должно быть сделано лечащим врачом на основании сопоставления результатов исследований с клинической картиной и анамнезом.

Автор: Светлана Носенкова



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Введение

Рак яичников остается заболеванием с весьма неблагоприятным прогнозом, поэтому мы начали исследование по оценке роли скрининга 30 лет тому назад. Как ранее уже сообщалось, мы рассматриваем маркер СА125 как предиктор риска развития рака яичников, высокую специфичность и предварительную очевидность улучшения выживаемости пациентов при использовании мультимодального скринингового определения СА125 совместно с трансвагинальным ультразвуковым исследованием – как тест второй линии, разработку алгоритма факторов риска рака яичников (ROCA) используем для интерпретации СА125, а морфологические критерии – при ультразвуковом исследовании, и наконец, алгоритм факторов риска рака яичников (ROCA) применяем в пилотном рандомизированном контролируемом исследовании. Несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в лечении, смертность от рака яичников совсем незначительно снизилась.

Исследование в контексте

Изучение данных перед началом исследования

В течение 1990-х годов результаты широкомасштабных проспективных исследований скрининга показали, что и показатель

СА125, и скрининг рака яичников, основанный на данных УЗИ, могут идентифицировать преคลินิกские случаи рака яичников. Эти исследования включали в себя некоторые из наших собственных изысканий по изучению использования мультимодальной стратегии скрининга — определение уровня СА125 в сочетании с УЗИ, как теста второй линии. За год до начала этого исследования систематический анализ 25-ти исследований по оценке эффективности скрининга рака яичников в рамках программы Национального координационного центра по оценке медицинских технологий установил, что эффективность скрининга рака яичников оказалась необоснованной, несмотря на то, что УЗИ и мультимодальный скрининг могут обнаружить рак яичников у женщин без симптоматических проявлений. Авторы пришли к выводу, что не следует внедрять скрининг в клиническую практику до тех пор, пока не появится больше информации, основанной на результатах рандомизированных исследований по оценке влияния скрининга рака яичников на смертность, его негативных



последствий и рентабельности. После этих опубликованных заявлений наша группа объявила о результатах рандомизированного контролируемого пилотного исследования с участием 22000 женщин в постменопаузе, которые свидетельствовали о целесообразности проведения скрининга рака яичников, в частности, мультимодального скрининга, и продемонстрировали предварительные данные о снижении смертности в данной популяции. Наряду с этим исследованием были выполнены еще два крупных рандомизированных контролируемых исследования: когортное исследование оценки скрининга рака яичников, проведенное в г. Сидзуока, и овариальный компонент исследования эффективности скрининга рака простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial). Целью Сидзуокского когортного исследования оценки скринин-

продолжение на стр. 6



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5

га рака яичников было выявление случаев рака яичников, но не уровня смертности. Результаты овариального компонента исследования эффективности скрининга рака простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial) не показали разницы в смертности от рака яичников между группой скрининга и контрольной группой. Мы использовали базу Medline (Американская национальная библиотека медицинской литературы) для поиска данных за период с 1 января 2001 года по 31 ноября 2015 года, используя протокол, описанный ученым Мош и соавт., со следующими поисковыми фразами: «новообразования яичников», «новообразования маточных труб», «яичник*», «маточная труб* или аднекс*», «опухол*», «злокачественн*», «карцинома* или аденокарцинома* или новообразование* или масс*», «массовый скрининг», «раннее выявление рака», «рандомизированное контролируемое исследование», «контролируемое клиническое исследование», «рандомизированное», «плацебо», «клинические исследования», «случайно» и «исследование». Мы нашли 234 статьи, а после заданного ограничения по рандомизированным контролируемым исследованиям взрослых женщин, опубликованных на английском языке,

обнаружили 64 статьи, 11 из которых были продублированы. Среди оставшихся 53 статей 28 принадлежали авторам исследования эффективности скрининга рака простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial), 11 — нашей группе, и одна статья (2008 г.) — Кобаяси и соавторам (когортное исследование оценки скрининга на рак яичников, проведенное в г. Сидзуока). Мы идентифицировали три ключевых рандомизированных контролируемых испытания эффективности скрининга рака яичников. Из них только в исследовании эффективности скрининга рака простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial) сохранились данные о смертности.

Дополнительная ценность исследования

По имеющимся данным, это первое рандомизированное контролируемое исследование по оценке роли скрининга рака яичников, результаты которого показывают, что применение ежегодного скрининга, в частности, мультимодального скрининга, у женщин в постменопаузе является безопасным методом и может снизить смертность от рака яичников. Такие выводы были сделаны, исходя из результатов одного из самых крупных рандомизированных исследований, которые

содержат данные в пользу возможности снижения смертности от самого смертоносного рака в гинекологии при помощи раннего выявления.

Включение всех доступных данных

На основании результатов исследования мы предполагаем, что мультимодальный подход к скринингу может выявить рак яичников на начальных этапах, что снизит смертность. Чтобы определить итоговую степень снижения смертности, необходимо провести более длительное наблюдение.

Поэтому назрела необходимость новой рандомизированной работы по скринингу рака яичников: мы начали кооперированное исследование эффективности скрининга рака яичников в Великобритании (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening — UKCTOCS) с общим количеством участников 200000 женщин. Основная цель — оценить эффективность скрининга относительно смертности от этого заболевания. Ранее мы уже сообщали о характеристиках скрининга, рисках проведения ненужных операций и психологических стрессах, связанных со скринингом. Эта статья является основным ориентиром для программы, содержащей первые данные о смертности от рака яичников из кооперированного



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-6

исследования Великобритании по скринингу рака яичников (UKCTOCS).

Методы

Дизайн исследования и участники

Данное рандомизированное контролируемое исследование было проведено при участии 13 региональных исследовательских центров в трастах Национальной службы здравоохранения Англии, Уэльса и Северной Ирландии с координационным центром в Лондонском университете королевы Марии с 2001-го по 2004 год, а далее — в университетском колледже Лондона от начала 2004 года. Мы пригласили идентифицированных по половозрастным критериям женщин из 27 участвующих трастов первичного здравоохранения на участках района обслуживания пациентов региональных центров. При помощи специализированного программного обеспечения мы в случайном порядке отобрали женщин в возрасте от 50 до 74 лет и внесли их в регистры трастов первичного здравоохранения, а также дали разрешение на электронную передачу персональных данных и записей из общей врачебной практики в координационный центр в объеме 5000-10000 за каждый квартал. Далее отпра-

вили женщинам персональные приглашения и внесли их ответы в систему управления клиническим испытанием. Женщины посетили клиники при региональных центрах, которые набирали участников для исследования, где они просматривали видеoinформацию, заполняли анкеты, давали письменное согласие и сдавали образец крови. В регистрах трастов первичного здравоохранения мы зафиксировали данные из анкет. В исследование включались пациентки 50-74 лет, находящиеся в постменопаузе. Критериями исключения из исследования были предшествующая двусторонняя овариэктомия, по неподтвержденным данным, или злокачественные новообразования яичников, повышенный риск развития семейного рака яичников, наличие других злокачественных новообразований.

Ранее уже был описан дизайн исследования, а протокол доступен в электронном виде. Проведение исследования было одобрено комитетами по этике многоцентровых научных исследований в Северо-Западной Великобритании (North West MREC 00/8/34).

Рандомизация и маскирование

В системе управления клиническим испытанием утвердили подходящих для исследования

участников, далее распределили женщин в случайном порядке в группы ежегодного скрининга: группу мультимодального скрининга (ММС), группу УЗИ скрининга (УС) и группу без скрининговых мероприятий при соотношении 1:1:2. Рандомизация была проведена при помощи алгоритма для рандомизации с функцией Rnd в Visual Basic. Система управления клиническим испытанием распределила 32 случайных номера между всеми региональными центрами: 8 были отнесены к группе ММС, 8 — к группе УС и оставшиеся 16 — к группе без скрининга. Каждому подходящему добровольцу из регионального центра мы в случайном порядке присвоили один из номеров, а далее рандомизировали их в группу. Исследователи и участники были осведомлены о виде скрининга, однако результаты комитета были замаскированы.

Методики проведения исследования

В группе ММС при ежегодном скрининге определение в сыворотке ракового антигена-125 (CA125) интерпретировали с помощью алгоритма оценки риска рака яичников (ROCA), который идентифицирует значительное повышение концентрации CA125, превышающее норму. Далее при помощи ROCA иден-

продолжение на стр. 8

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-7

тифицировали женщин с нормальным (ежегодный скрининг), промежуточным (повторение теста на уровень СА125 через 3 месяца) и повышенным (повто-



рение теста на уровень СА125 и трансвагинального УЗИ в качестве теста второй линии через 6 недель) риском развития рака яичников. Ежегодный скрининг в группе УС включал в себя трансвагинальное УЗИ в качестве основного теста, результаты которого классифицировали на нормальную (повторение УЗИ через 1 год), неудовлетворительную (повтор через 3 месяца) и патологическую (УЗИ 2-го уровня не позднее, чем через 6 недель) картины. Врач, включенный в исследование, проводил углубленное клиническое обследование женщин с патологическими

новообразованиями из обеих групп в рамках Национальной службы здравоохранения. После положительной клинической оценки скрининга мы подозревали рак яичников у женщин с предшествующими хирургическими вмешательствами или биопсиями.

Скрининг проводили централизованно в координационном центре с помощью веб-сервисов, доступных из системы управления клиническим испытанием, подтверждающей, что отклонения от протокола были незначительными. Программа обеспечения каче-

ства трансвагинального УЗИ и аккредитации на право проведения сканирования яичников у женщин в постменопаузе была пересмотрена комитетом по ультразвуковым технологиям. Мы внесли женщин, которые пользовались Национальной службой здравоохранения в Англии и Уэльсе, в информационный центр медико-социальной помощи онкологическим больным и регистрации смерти, а женщин из Северной Ирландии — в Центральное сервисное агентство и в Регистр онкологических больных Северной Ирландии. Мы со-

брали данные только о женщинах из английских региональных центров касательно диагностики рака, используя Национальную онкологическую информационную сеть, за период с апреля 2001 года по март 2010 года, а также записи о статистике больничных эпизодов. Другими источниками данных были почтовые анкеты (3-5 лет спустя после рандомизации и в апреле 2014 года) и непосредственное общение с участниками, членами их семей и лечащими врачами.

Мы запросили все доступные источники данных, чтобы идентифицировать женщин с установленным диагнозом после рандомизации и присвоить один из кодов международной классификации болезней (МКБ-10). Мы получили копии медицинских документов всех участников за исключением тех, кому был присвоен код С80 по МКБ-10 (злокачественное новообразование неясного генеза), и у которых был идентифицирован рак других локализаций, не относящийся к раку яичников и к перитонеальному раку. Все они были рассмотрены комитетом по анализу результатов (в составе двух патологов и двух онкогинекологов) и были скрыты от рандомизированной группы. Мы использовали алгоритм для контрольной диагностики. Оценили влияние прогрессирования заболевания (развитие новых очагов пораже-



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-8

ния, увеличение размеров ранее зафиксированных очагов или повышение концентрации биомаркеров) на смертность от рака яичников. Мы определили случаи хирургических операций на яичниках и придатках матки вне испытания после рандомизации из неустановленных источников и записей из статистики больничных эпизодов.

Также обнаружили случаи заболевания в группе без скрининга, определенные исходя из опросных анкет 2014 года, в которых женщины отвечали на вопрос, проходили они скрининг на рак яичников после включения в исследование или нет.

В оригинале протокола исследования было определено осуществление шести ежегодных скринингов и наблюдение в течение 7 лет от начала рандомизации. В 2008 году анализ коэффициентов общей и причинно-специфической смертности в группе без проведения скрининга показал уровень смертности ниже, чем ожидаемый. Таким образом, мы продлили период прохождения скрининга в группах ММС и УС до 31 декабря 2011 года, в результате чего женщинам предложили выполнить 7-11 скринингов в зависимости от того, в каком году была проведена рандомизация. Период наблюдения был продлен до 31 декабря 2014 года.

Результаты

Первичные результаты — это показатели смертности от рака яичников до 31 декабря 2014 года, которая оценивалась с использованием информационных методов, описанных выше. Рак яичников относится к злокачественным новообразованиям яичников (МКБ-10 C56), к которым относятся первичный неэпителиальный рак яичников, пограничный эпителиальный рак яичников и инвазивный эпителиальный рак яичников; злокачественные новообразования маточных труб (МКБ-10 C57.0) и другие неуточненные злокачественные новообразования яичников, маточных труб или брюшины. Эта классификация не включает первичный рак брюшины, который был диагностирован на основании критериев ВОЗ в 2003 году.

Вторичные результаты — определение уровня смертности от рака яичников и первичного перитонеального рака (МКБ-10 C48.1 и C48.2). Большинство случаев перитонеального рака классифицировали как рак маточных труб и яичников до того, как в 2014 году в ВОЗ приняли расширенную классификацию. Другой вторичный результат — это соответствие скрининга, которое определялось соотношением женщин, выполнивших все тесты данного эпизода скрининга к общему числу избран-

ных для этого скрининга пациенток. Следующим вторичным результатом были осложнения, связанные со скринингом и ложноположительными результатами хирургического лечения. Центры сообщали об осложнениях, связанных со скринингом, назначенному сотруднику, отвечающему за безопасность. Мы расценивали положительные результаты скрининга с обнаружением доброкачественной опухоли при проведении хирургических вмешательств или нормальные данные скрининга о состоянии придатков как ложноположительные результаты. Были проверены медицинские записи на предмет осложнений, которые классифицировались онкогинекологом как серьезные и незначительные. Остальными вторичными результатами были оценка сравнительных характеристик двух стратегий скрининга, психологических последствий скрининга и определение возможных последствий скрининга.

Статистический анализ

В 2000-х годах мы предполагали, что выборка из 200000 женщин при двустороннем 5%-м уровне достоверности для разницы в отношении смертности от рака яичников в 30% могла бы дать статистическую мощность в 90% в группе без скрининга по сравнению с группами комби-

продолжение на стр. 10

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-9

нированного скрининга и мощность в 80% в группе без скрининга по сравнению с ММС или УС. После увеличения периода испытания до 31 декабря 2014 года посчитанная нами мощность осталась 80%-ой при двустороннем 5%-м уровне достоверности для сравнения уровней снижения в 30% в группе без скрининга против группы ММС или группе без скрининга против группы УС.

Мы сравнили первичный анализ уровня смертности в группе ММС с анализом группы без скрининга и анализ первичных результатов в группе УС с анализом группы без скрининга при помощи модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Первичный анализ заключался в сравнении комбинации групп ММС и УС с группой без скрининга и индивидуальном сравнении группы ММС с группой без скрининга, а также группы УС с группой без скрининга. Предполагалось, что чувствительность обеих стратегий скрининга будет одинаковой. В ходе испытания, исходя из мониторинга данных, комитет по этике пришел к выводу, что данное предположение неверно. На основании разницы в тактико-технических характеристиках двух скрининговых стратегий в первоначальном скрининге мы усовершенствовали наш первичный статисти-

ческий анализ сравнений ММС с группой без скрининга и УС с группой без скрининга. Мы установили показатель выживаемо-

шинстве случаев), чем на тех, у которых рак проявится после начала скрининга. В профиле концентрации специфичного СА125



сти от даты рандомизации до даты смерти от рака яичников или раньше, в случае если пациент умер от других причин или выбыл из наблюдения. Учитывая факт, что сравнивались два вмешательства против контрольной группы, мы использовали тест Даннетта для коррекции на множественное тестирование против контрольной группы до критической α ($\alpha=0,0258$). Оценка снижения уровня смертности составляет 1 – оценка отношения рисков (ОР).

Раннее выявление, вероятно, окажет меньший эффект на женщин с раком яичников до начала проведения скрининга (в боль-

перед диагностикой рака яичников определялся базовый уровень, точка перехода, и затем повышение концентрации СА125. Мы сделали предварительно заданный анализ ММС в сравнении с подгруппой без скрининга, исключив случаи, для которых предполагаемая точка перехода была определена до рандомизации, показывая тем самым, что рак был у пациентки, прежде чем скрининг начался. Для анализа вторичных результатов предварительно заданного ММС в сравнении с группой без скрининга и УС в сравнении с группой без скрининга для рака яичников и перитонеального рака, мы ис-



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-10

пользовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса, модель Ройстона-Пармара (РП) и лог-ранговый тест постфактум.

В оригинале статистического плана мы не предусмотрели эффект замедления нарастания смертности, о которой сообщалось в других клинических испытаниях эффективности скрининга. Эффект замедления обусловлен неустранимой задержкой времени от начала рандомизации до диагностики, а затем смерти. В других клинических испытаниях, как например, в исследовании эффективности скрининга РПЖ, рака легких, колоректального рака и рака яичников (Prostate Lung Colorectal Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial) и национальном исследовании скрининга рака легких (National Lung Screening Trial), был использован взвешенный логарифмический ранговый критерий (WLR test) для первичного анализа с целью определить эту задержку. Принимая во внимание прецедент исследования скрининга в исследовании эффективности скрининга РПЖ, рака легких, колоректального рака и рака яичников, мы провели исключительный анализ первичных результатов при помощи единого ретроспективного взвешенного лог-рангового анализа, применив этот тест с теми же самыми выборками про-

порционально объединенному показателю смертности от рака яичников, что использовали в первичном анализе клинического исследования эффективности скрининга РПЖ, рака легких, колоректального рака и рака яичников. Мы применили предварительно заданный метод Ройстона-Пармара, который может смоделировать пропорциональные и непропорциональные риски в зависимости от эффекта замедления для изучения функции рисков в каждой группе. Оценили изменение отношения рисков за все время и подсчитали средний коэффициент отношения рисков между первым (0-7 лет) и вторым (7-14 лет) периодами наблюдения.

Мы рассчитали предварительное значение, необходимое для скрининга с целью предотвратить одну смерть от рака яичников, как обратную величину абсолютной разницы кумулятивной смертности от рака яичников между группой ММС и группой без скрининга. Также рассчитали предварительный показатель выживаемости при раке яичников в группе без скрининга от начала диагностики рака, чтобы изучить внешнюю общезначимость посредством сравнения со статистикой выживаемости при раке яичников группы УС. В дополнение к непараметрическим схемам Каплана-Мейера, изучили основные показатели частоты

заболеваемости раком яичников для каждой группы при помощи моделей Ройстона-Пармара.

Мы провели анализ чувствительности, используя и регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса, и ретроспективный взвешенный логарифмический ранговый анализ с целью подтвердить надежность первичного анализа. Осуществили анализ исходных данных, ограниченных до результатов, которые получили государственное подтверждение случаев рака и регистрацию смерти, чтобы исключить вероятность неполных данных в группе без скрининга. Мы также провели анализ в пределах центра корреляции, стратифицируя модель центра и используя стандартные ошибки. И наконец, сделали анализ конкурирующих рисков, который расценивает другие случаи смерти скорее как конкурирующий риск, чем случай-цензурирование. Выполненную у женщин билатеральную сальпингоофорэктомию в рамках и вне исследования расценивали как конкурирующее событие.

Как было описано ранее, в апреле 2005 года мы изменили расчетные величины риска рака яичников в группе ММС, чтобы установить годовой показатель категорий женщин с промежуточным риском (15%) и женщин

продолжение на стр. 12

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-11

с повышенным риском (2%). Мы ежегодно контролировали данные о безопасности касательно скрининга с помощью мониторинга данных и комитета по этике, который также оценивал основные характеристики стратегий скрининга. Провели промежуточный анализ первичных выходных результатов, когда около половины ожидаемого числа случаев смерти от рака яичников имело место в группе без скрининга. У нас не было заданных правил прекращения исследования из-за нецелесообразности, а установленный правилами критический уровень значимости для прекращения в целях пользы оказался низким (уровень значимости 0,001).

Все анализы проведены на основе модифицированных принципов скрининга. Мы проанализировали всех женщин, отобранных в случайном порядке, за исключением тех, как мы узнали позднее, которые имели в анамнезе билатеральную сальпингоофорэктомию, рак яичников или

не прошли регистрацию перед включением в исследование. Для проведения всех статистических анализов мы использовали пакеты Stata (версия 14), R (версия 3.2.1; пакеты flexsurv и PwrGSD) и Stan (версия 2.8.0).

Это исследование зарегистрировано на веб-сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT00058032.

Результаты

Мы пригласили 1 243 282 женщины для участия в исследовании, отобрали 205 090 женщин за период с 17 апреля 2001 года по 29 сентября 2005-го, распределили 202 638 (16,3%) женщин в случайном порядке в три группы за период с 1 июня 2001 года по 21 октября 2005 года: 101 359 (50,0%) — в группу без скрининга, 50 640 (25,0%) — в группу ММС и 50 639 (25,0%) — в группу УС. К концу скрининга на 31 декабря 2011 года женщины прошли 345 570 эпизодов ежегодного мультимодального скрининга и 327 775 эпизодов ежегодного УЗИ скрининга. Мы исключили 92 (<0,5%) женщины (60 [<0,5%] женщин из группы без скрининга; 16 [<0,5%] — из группы ММС; 16 [<0,5%] — из группы УС) из первичного анализа. Окончательная подходящая для анализа когорта состояла из 202 546 (>99,9%) женщин: группа без скрининга — из 101 299 (>99,9%), группа ММС — из 50 624 (>99,9%) и группа УС — из

50 623 (>99,9%). Исходные характеристики были хорошо сбалансированы между исследуемыми группами.

Последнее сообщение из Информационного центра здравоохранения и социальной защиты было получено 25 марта 2015 года, а из Северной Ирландии информация о случаях смерти — 9 апреля 2015 года, о случаях рака — 15 апреля 2015 года. Полное наблюдение до завершения исследования или случаи смерти были возможны у 200 293 (98,9%) женщин (100 149 [98,8%] женщин из группы без скрининга; 50 084 [98,9%] — из группы ММС; 50 060 [98,9%] — из группы УС). Медиана продолжительности наблюдения составила 11,1 года (интерквартильный размах 10-12 лет) для всех групп.

Из 3110 исследованных женщин рак яичников был диагностирован у 1282 (41%) женщин. Общая чувствительность для выявления рака яичников, диагностированного в течение года скрининга, составила 84% (95% доверительный интервал [ДИ] 79–88; 199 из 237) в группе ММС и 73% (66–79; 161 из 221) в группе УС. У 81% (13 из 16) женщин обнаружили первичный перитонеальный рак во время скрининга при помощи ММС и 30% (3 из 10) — при помощи УС. Мы отметили очевидно больше случаев инвазивного эпителиально-





СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-12

го рака яичников и перитонеального рака, диагностированных на ранней стадии заболевания (стадии I, II и IIIa) в группе ММС

(119 [40%] из 299; $p < 0,0001$), чем в группе без скрининга (149 [26%] из 574), но не в группе УС (62 [24%] из 259; $p = 0,57$).

По цензурированным данным, 649 (0,32%) женщин умерли

от рака яичников: 347 (0,34%) в группе без скрининга, 148 (0,29%) в группе ММС и 154 (0,30%) в группе УС. Когда были проанализированы данные при помощи модели Кокса, исследователи об-

Таблица 1. Рак яичников и первичный перитонеальный рак, классифицированные по первичной локализации и статусу скрининга

	Всего	Положительные результаты скрининга	Случай рака, не выявленные посредством скрининга			
			Отрицательные результаты скрининга (<1 года от последнего цикла скрининга)	Отрицательные результаты скрининга (>1 года от последнего цикла скрининга)	Послескрининговый этап	Количество женщин, выходящих за рамки скрининга
Группа ММС (50 624 женщины, 548 533 женщин-лет)						
Первичный рак яичников	338	199 (59%)	38 (11%)	41 (12%)	57 (17%)	3 (1%)
Первичная неэпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	11	7 (64%)	2 (18%)	2 (18%)	0	0
Первичная пограничная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	44	24 (55%)	10 (23%)	5 (11%)	5 (11%)	0
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	244	147 (60%)	21 (9%)	29 (12%)	44 (18%)	3 (1%)
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль фаллопиевой трубы (МКБ-10 C56)	19	13 (68%)	2 (11%)	0	4 (21%)	0
Рак с неизвестной первичной локализацией (трудно установить, был ли первичным рак яичников, рак фаллопиевой трубы или перитонеальный рак)	20 (100%)	8 (40%)	3 (15%)	5 (25%)	4 (20%)	0
Первичный перитонеальный рак	16	13 (81%)	3 (19%)	0	0	0
Группа УС (50 623 женщины, 548 825 женщин-лет)						
Первичный рак яичников	314	161 (51%)	60 (19%)	46 (15%)	34 (11%)	13 (4%)
Первичная неэпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	12	11 (92%)	0	1 (8%)	0	0
Первичная пограничная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	53	48 (91%)	2 (4%)	1 (2%)	0	2 (4%)
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	220	93 (42%)	48 (22%)	37 (17%)	31 (14%)	11 (5%)
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль фаллопиевой трубы (МКБ-10 C56)	13	4 (31%)	3 (23%)	3 (23%)	3 (23%)	0
Рак с неизвестной первичной локализацией (трудно установить, был ли первичным рак яичников, рак фаллопиевой трубы или перитонеальный рак)	16 (100%)	5 (31%)	7 (44%)	4 (25%)	0	0
Первичный перитонеальный рак	10	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	0	0
Группа без скрининга (101 299 женщин, 1 097 089 женщин-лет)						
Первичный рак яичников	630	..	501 (80%)	..	129 (20%)	..
Первичная неэпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	8	..	7 (88%)	..	1 (13%)	..
Первичная пограничная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	62	..	50 (81%)	..	12 (19%)	..
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль яичников (МКБ-10 C56)	493	..	392 (80%)	..	101 (20%)	..
Первичная инвазивная эпителиальная опухоль фаллопиевой трубы (МКБ-10 C56)	28	..	21 (75%)	..	7 (25%)	..
Рак с неизвестной первичной локализацией (трудно установить, был ли первичным рак яичников, рак фаллопиевой трубы или перитонеальный рак)	38 (100%)	..	30 (79%)	..	8 (21%)	..
Впервые выявленная опухоль яичников (результаты гистологического исследования недоступны)	1 (100%)	..	1 (100%)	..	0	..
Первичный перитонеальный рак	15	..	15 (100%)	..	0	..

Данные приведены в процентом отношении (%). ММС – мультимодальный скрининг. МКБ – международная классификация болезней. УС – ультразвуковой скрининг.

* В группе ММС - три случая опухоли неясного гистогенеза при положительных результатах скрининга, которые были зафиксированы в соответствии с результатами анализа, как неэпителиальный рак яичников, и один случай пограничной опухоли при положительном результате скрининга, зафиксированный как инвазивный рак после опубликованного анализа заболеваемости; в группе УС - пять случаев опухоли неясного гистогенеза при положительных результатах скрининга, которые были зафиксированы в соответствии с результатами анализа, как неэпителиальный рак яичников, и еще два случая инвазивного эпителиального рака яичников при отрицательных результатах скрининга, которые были идентифицированы после опубликованного анализа распространенности заболевания.

†Для группы без скрининга данная категория рассматривается на этапе скрининга.

‡Рассматривается как более чем один год после последнего возможного скрининга, выполненного в 2011 году.

продолжение на стр. 14



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-13

наружили, что снижение смертности за 14 лет составила 15% (95% ДИ -3 - 30; $p=0,10$) в группе ММС и 11% (-7 - 27; $p=0,21$) в группе УС (см. таблицу 2). Риск смерти в группе без скрининга продолжает возрастать на протяжении всего периода исследования, в то время как таковой в группе ММС начинает падать, таким образом, становится значительно ниже, чем в группе без скрининга почти за 7 лет; а в группе УС риск смерти падает приблизительно за 9 лет, демонстрируя эффект замедления скрининга. После 7-го года ОР быстро падают, таким образом, показывая непропорциональные интенсивности отказа (тип II) и замедленное снижение смертности для периода 7-14 лет в 23% (95% ДИ 1-46) в группе ММС и в 21% (-2 - 42) в группе УС. За первые 7 лет оцененное снижение смертности было значительно ниже: 8% (-20 - 31) в группе ММС и 2% (-27 - 26) в группе УС (таблица 2).

Мы исключили среднее число случаев рака 63 (19%) из 338 случаев в группе ММС, а также среднее число 116 (18%) случаев из 630 случаев в группе без скрининга, чтобы создать идентичное ожидаемое соотношение в обеих группах. Риски не были пропорциональными ($p=0,037$), поэтому мы применили отдельные моде-

ли Ройстона-Пармара к данным выживаемости для каждой группы, демонстрируя точное наложение на непараметрические кривые кумулятивной смертности по Каплану-Мейеру. Риски между группой ММС и группой без скрининга значительно отличались ($p=0,021$), уровень смертности от рака яичников оказался значительно ниже в группе ММС (20% [-2 - 40]), чем в группе без скрининга (таблица 2). Более высокое снижение уровня смертности также наблюдалось в течение последующих 7 лет (28% [-3 - 49]), чем за первые 7 лет (8% [-27 - 43]).

Так как относительные риски не были постоянными во времени, а модель Кокса имела низкую мощность, мы провели единственный ретроспективный анализ посредством взвешенного лог-рангового теста, четко обоснованного в отчете исследования скрининга на рак простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial). Медиана замедления от начала рандомизации до смерти в группе без скрининга составила более 8 лет (от рандомизации до установления диагноза рака — 6 лет; от диагностики до смерти — 2-3 года). Этот анализ продемонстрировал значительное снижение смертности от рака яичников в группе ММС по сравнению с группой без скрининга, но не с группой

УС (таблица 2).

Помимо случаев смерти от рака яичников и рака маточных труб, мы обнаружили еще 11 случаев смерти от перитонеального рака в группе без скрининга, 12 случаев — в группе ММС и 9 случаев — в группе УС (таблица 2). В итоге отмечается меньшая степень снижения смертности при сравнении группы ММС с группой без скрининга и группы УС с группой без скрининга, чем степени снижения смертности от рака яичников (таблица 2). Касательно первичной конечной точки исследования в группе без скрининга, интенсивность отказов продолжала возрастать, в то время как в группах ММС и УС данный показатель начал снижаться. Посредством модели Ройстона-Пармара исследователи рассчитали более значимое снижение уровня смертности за последующие 7 лет, чем за первые 7 лет, включая снижение смертности в пользу мультимодального скрининга, только если исключались уже диагностированные ранее случаи заболевания.

В группе ММС из 427 448 необходимых эпизодов скрининга было осуществлено 345 570, что соответствовало 80,8%. В группе УС из 420 047 необходимых эпизодов скрининга было выполнено 327 775 эпизодов, что соответствовало 78,0%. С максимальным временем дальней-



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-14

шего наблюдения пациентов в 13,6 лет, необходимое предварительное количество человек, подвергаемых скринингу, для предотвращения одной смерти от рака яичников составило 641 (95%, доверительный интервал

375–1934). Показатели чувствительности методов выявления смерти от рака яичников, корреляции в пределах региональных центров, сравнительных рисков и параметрической оценки имеют минимальную разницу.

Мы не увидели доказательств

разницы в смертности от других причин между тремя группами. Встречаемость рака и смертность в зависимости от возраста для рака и смерти от других причин увеличивалась с течением времени от рандомизации в группе без скрининга, в то время как по

Таблица 2. Итоги анализов относительного снижения смертности от рака яичников и впервые выявленного перитонеального рака

	Количество женщин	Число случаев смерти	Снижение уровня смертности 0-14 лет (%)	P-ценность	Снижение уровня смертности 0-7 лет (%)	Снижение уровня смертности 7-14 лет (%)
Рак яичников (первичный анализ)						
Модель регрессии Кокса						
Группа ММС	50 624	148	15% (—3 до 30)	0,1
Группа УС	50 623	154	11% (—7 до 27)	0,21
Группа без скрининга	101 299	347
Модель Ройстона-Пармара						
Группа ММС	50 624	148	16% (—1 до 33)	0,11	8% (—20 до 31)	23% (1 до 46)
Группа УС	50 623	154	12% (—6 до 29)	0,18	2% (—27 до 26)	21% (—2 до 42)
Группа без скрининга	101 299	347
Модель Ройстона-Пармара (за исключением ранее диагностированных случаев рака)						
Группа ММС	50 561	120	20% (—2 до 40)	0,021	8% (—27 до 43)	28% (—3 до 49)
Группа без скрининга	101 183	281
Ретроспективный взвешенный лог-ранговый критерий						
Группа ММС	50 624	148	22% (3 до 38)*	0,023
Группа УС	50 623	154	20% (0 до 35)*	0,049
Группа без скрининга	101 299	347
Рак яичников или впервые выявленный перитонеальный рак (вторичный анализ)						
Модель регрессии Кокса						
Группа ММС	50 624	160	11% (—8 до 26)	0,23
Группа УС	50 623	163	9% (—9 до 24)	0,31
Группа без скрининга	101 299	358
Модель Ройстона-Пармара						
Группа ММС	50 624	160	11% (—7 до 28)	0,15	4% (—25 до 27)	18% (—5 до 40)
Группа УС	50 623	163	10% (—8 до 27)	0,27	2% (—26 до 26)	17% (—8 до 38)
Группа без скрининга	101 299	358
Модель Ройстона-Пармара (за исключением ранее диагностированных случаев рака)						
Группа ММС	50 561	131	16% (—6 до 35)	0,047	5% (—30 до 37)	24% (—7 до 45)
Группа без скрининга	101 191	298
Ретроспективный взвешенный лог-ранговый критерий						
Группа ММС	50 624	160	18% (—1 до 34)*	0,064
Группа УС	50 623	163	17% (—3 до 33)*	0,097
Группа без скрининга	101 299	358

Данные в скобках соответствуют 95% доверительным интервалам (ДИ), ММС – мультимодальный скрининг. УС – ультразвуковой скрининг.

* Снижение смертности исходя из отношения рисков, взвешенного при помощи совокупности кумулятивной смертности от рака яичников

продолжение на стр. 16



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-15

окончании исследования показатели были идентичны с популяцией Великобритании. Кривые выживаемости от даты установления диагноза рака яичников в группе без скрининга были аналогичны таковым популяции Великобритании, стандартизированной по возрасту, с показателем 5-летней выживаемости в 41% (95% ДИ 37–45) и показателем 10-летней выживаемости в 33% (28–38).

Общая заболеваемость раком яичников была 57 (95% ДИ 53–62; 630 случаев рака; 1 097 089 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе без скрининга, 62 (55–68; 338 случаев рака; 548 553 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе ММС, 57 (51–64; 314 случаев рака; 548 825 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе УС. Мы не обнаружили никаких доказательств в отношении разницы в заболеваемости раком яичников между тремя группами. Уровень заболеваемости инвазивным эпителиальным раком яичников и перитонеальным раком также был идентичным: 52 (48–61; 575 случаев рака; 1 097 089 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе без скрининга, 55 (48–57; 299 случаев рака; 548 553 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе ММС и 47 (41–53; 259 случаев рака; 548 825 женщин-лет) на 100 000 женщин-лет в группе УС.

Мы отметили осложнения, связанные со скринингом, у 30 (<1%) женщин в группе ММС и у 61 (<1%) женщины в группе УС, что определило показатель частоты осложнений скрининга — 8,6 на 100 000 в группе ММС и 18,6 на 100 000 в группе УС. Мы определили случаи доброкачественных изменений или нормальные ткани придатков у 488 (1,0%) женщин в группе ММС и 1634 (3,2%) женщин в группе УС, которым ранее выполнили хирургическое вмешательство исходя из положительных результатов скрининга. Таким образом, было выявлено 14 (345 572 ежегодных скрининга) случаев ложноположительных результатов хирургического лечения на 10 000 скрининга в группе ММС и 50 (327 775 ежегодных скринингов) случаев ложноположительных результатов в группе УС. После обнаружения рака яичников и перитонеального рака при помощи скрининга, еще двум (488 ложноположительных результатов; 212 случаев рака яичников и перитонеального рака) женщинам в группе ММС и десяти (1634 ложноположительных результата; 164 случая рака яичников и перитонеального рака) женщинам в группе УС провели операции, при которых не было выявлено злокачественных опухолей яичников. У женщин в группе ММС коэффициент возникновения осложнений

составил 3,1% (95% ДИ 1,7–5,0; 15 из 488), у женщин в группе УС таковой был 3,5% (2,7–4,5; 57 из 1634). Вне рамок исследования, в течение того же периода, 792 (0,8%) женщины в группе без скрининга, 466 (0,9%) женщин в группе ММС и 441 (0,9%) — в группе УС имели оба яичника или один, в результате удаления второго яичника по ряду показаний, доброкачественную патологию или нормальное состояние придатков. Данные касательно осложнений, ассоциирующихся с этими хирургическими вмешательствами, не доступны. Общее соотношение прооперированных женщин, у которых при операции были выявлены доброкачественная патология придатков или нормальное состояние придатков, к женщинам с раком яичников и перитонеальным раком составило 1,2 (792:645) в группе без скрининга, 2,7 (954:354) в группе ММС и 6,4 (2075:324) в группе УС. Скрининг рака яичников вне рамок данного исследования был документирован у 1660 (4,3% [95% ДИ 4,1–4,5]) из 38 238 женщин в группе без скрининга, которые завершили последующее наблюдение и заполнение анкет в 2014 году.

Обсуждение

Средняя степень снижения смертности составила 15% в группе ММС и 11% в группе УС, однако эти показатели сниже-



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-16

ния являются незначительными исходя из первичного предварительного анализа при помощи модели Кокса. В ретроспективе было бы предпочтительнее провести первичный анализ, который бы отобразил предсказуемое замедление снижения смертности в исследовании эффективности скрининга такого типа. Тем не менее, в связи с тенденцией смертности в группе без скрининга и группах скрининга, статистическая достоверность при помощи анализа Кокса может быть достигнута при дополнительном наблюдении. Однако при предварительном вторичном анализе подгрупп с исключением уже диагностированных ранее случаев рака в группе ММС была достигнута статистическая достоверность; предположительно, долгосрочная программа мультимодального скрининга оказала нужный эффект с результатом приблизительно в 28% снижения смертности после семи лет скрининга. Этот значимый эффект замедления был установлен посредством единого ретроспективного взвешенного анализа, который был значимым и для группы ММС. Эти показатели эффективности скрининга можно считать обнадеживающими по нескольким причинам. Во-первых, коэффициент смертности в группе без скрининга возрастает, в то время

как в обеих группах скрининга он снижается, и, таким образом, коэффициент риска (HRs) снижается. Эти результаты позволяют предположить, что различия смертности между группой без скрининга и группами скрининга будут только возрастать с течением времени и при дополнительном наблюдении. Во-вторых, различия в смертности не были постоянными на протяжении всего исследования. В течение первых семи лет после рандомизации они были низкими, а достоверное снижение смертности наблюдалось в течение последующих семи лет. Снижение смертности в группе ММС за период 7-14 лет оставалось высоким в подгруппах анализа с исключением ранее диагностированных случаев рака для первичной и вторичной точки исследования и анализов вторичных результатов, включая случаи смерти от перитонеального рака (хотя и немного ниже). Этот эффект замедления был предсказуем ввиду неизбежного интервала времени от рандомизации до диагностики и потом смерти. Касательно умерших участников исследования из группы без скрининга, медиана интервала от начала рандомизации до смерти составила более 8 лет.

Эффект замедления смертности, наблюдаемый в этом исследовании, зачастую отмечается в исследованиях эффективно-

сти скрининга, в которых выживаемость рассчитывается от начала рандомизации. В ходе европейского рандомизированного исследования скрининга рака простаты эффективность скрининга наблюдалась только спустя 7 лет после начала рандомизации. Аналогично, в норвежском исследовании профилактики колоректального рака ученые отметили этот эффект спустя 9 лет от начала рандомизации. В исследовании эффективности скрининга на РПЖ, рак легких, колоректальный рак и рак яичников и национальном исследовании скрининга рака легких использовали взвешенный лог-ранговый критерий для прогнозирования эффекта замедления. Более того, исходя из результатов исследования, можно однозначно полагать, что могут наблюдаться значимые различия в смертности после более продолжительного наблюдения.

Оценка относительной степени снижения смертности от рака яичников из кооперированного исследования скрининга рака яичников в Великобритании (UKCTOCS) соответствует таковой из рандомизированных клинических испытаний эффективности скрининга рака молочной железы, показатели которых находятся в диапазоне от 15% до 25%, и таковой из мета-анализов исследований по данным на-

продолжение на стр. 18



СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-17

блюдений, показатели которых варьируют в диапазоне от 13% до 17%. Используя статистические данные населения Великобритании от 2007 года, доктор Лоберг и его коллеги сообщили, что из 1000 женщин в возрасте от 50 лет, которым предложили проходить маммографический скрининг раз в два года на протяжении 20 лет, двум женщинам из трех удалось избежать смерти от рака молочной железы. Исходя из данных этого исследования, можно предположить, что из 641 ежегодно скринированной женщины с помощью мультимодальной стратегии на протяжении 14 лет можно спасти одну женщину от смерти от рака яичников.

Единственное, что можно напрямую сравнить с нашим исследованием, — это овариальный компонент исследования эффективности скрининга на РПЖ, рак легких, колоректальный рак и рак яичников. Однако все же существуют некоторые различия между ними: например, в нашем исследовании мы применяли алгоритм ROCA и детальные алгоритмы скрининга. Мы действовали централизованно согласно всем установленным правилам протокола скрининга с соблюдением predetermined правил для всех женщин, у которых обнаружили нарушения, а также следили за обеспечением качества и безопасности наблюдения.

В исследовании эффективности скрининга на РПЖ, рак легких, колоректальный рак и рак яичников не было обнаружено различий в смертности от рака яичников и перитонеального рака между группами скрининга и контрольной группой с медианной длительности наблюдения в 12,4 года. В анализе вторичной точки нашего исследования мы отметили тенденцию смертности, которая соответствовала результатам нашего первичного анализа и отличалась от таковой в исследовании скрининга на рак простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial). Это произошло вследствие большей чувствительности и смещения стадий описанного ранее в группе ММС нашего исследования.

Оба метода — венепункция и трансвагинальный ультразвук — сопровождалась минимальными осложнениями. Большинство находящихся в менопаузе женщин посчитали трансвагинальное УЗИ приемлемым, только 3,5% из них жаловались на умеренную или сильную боль во время ультразвукового сканирования. Как ранее сообщалось в психосоциальном исследовании в рамках кооперированного исследования эффективности скрининга рака яичников в Великобритании (UKCTOCS), скрининг не вызывал повышенной тревоги. Число женщин, которым прове-

ли операции по ложноположительным результатам скрининга, оказалось равным числу, прогнозируемому на стадии дизайна исследования, и для группы ММС оказалось намного ниже, чем максимальный допустимый порог, в то время как для группы УС число оказалось на границе допустимого уровня. В ранее проведенных исследованиях отмечалось небольшое число операций в группе ММС. В ходе данного исследования соотношение прооперированных женщин, при операции у которых были выявлены доброкачественные опухоли яичников или яичники были в норме, к женщинам с установленным диагнозом рака яичников или перитонеального рака оказалось в 2,3 раза выше в группе ММС и в 5,3 раза выше в группе УС по сравнению с группой без скрининга. Коэффициент ложноположительных операций в 3,1% в группе ММС и 3,5% в группе УС были одинаковыми с процентом основных осложнений — 2,9%, что было доложено при недавней мультицентровой проверке гинекологических онкологических центров Национальной службы здравоохранения.

Ключевые преимущества нашего исследования включают в себя: опыт проведения анализа с общим числом участников в более чем 202 000 женщины, свыше 670 000 ежегодных эпизодов

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

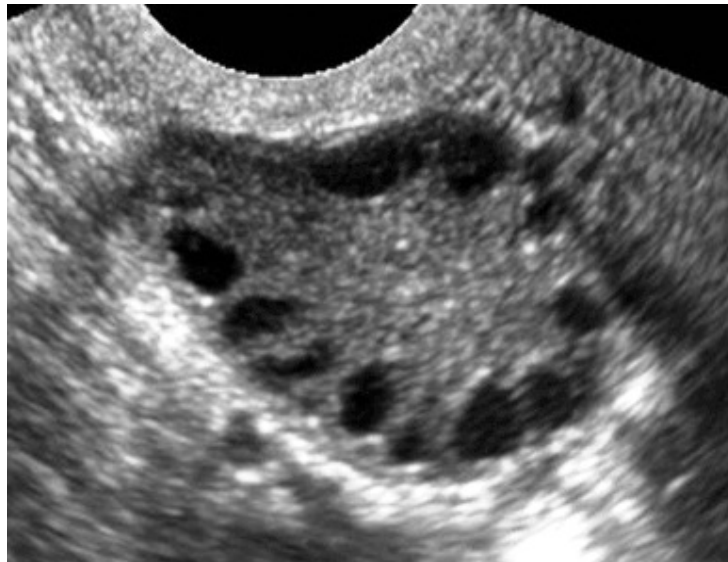
OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

продолжение, начало на стр. 5-18

скрининга и более 2,19 миллионов женщин-лет наблюдения; многоцентровые установки в рамках системы медицинского обслуживания населения в Великобритании; протоколы централизованного управления скринингом с использованием национальной системы управления на базе Web; высокий уровень соблюдения качества исследования; низкая контаминация в группе без скрининга; точность определения случаев смерти посредством связи с национальными регистрами; результаты рассмотрения комитетом, скрытые для распределяемых участников в группы, и лечение всех женщин в рамках системы медицинского обслуживания населения в Великобритании. Отмеченный изначально эффект у здоровых участников исследования ослабевает с течением времени, таким образом, по окончании исследования стандартизованная по возрасту заболеваемость раком и уровень смертности от различных причин в группе без скрининга оказались схожими с таковыми среди популяции Великобритании, как и показатели выживаемости при раке яични-

ков.

Основным ограничением данного исследования была наша неспособность предвидеть эффект замедления скрининга на этапе дизайна нашего статистического исследования. Если бы мы



это предусмотрели, взвешенный лог-ранговый критерий мог быть применен во многих крупных исследованиях эффективности скрининга рака, включая овариальный компонент исследования скрининга на рак простаты, легких, прямой и ободочной кишки и яичников (PLCO Cancer Screening Trial). В результате, как мы доложили, было спланировано, что метод Кокса в качестве первичного анализа был сбалансирован достоверным запланированным анализом с исключением уже диагностированных ранее случаев рака при поддержа-

ке лог-рангового теста WLR по фактум в группе MMC. Обобщаемость результатов будет зависеть от централизованного соблюдения протоколов скрининга с сопутствующим процессом обеспечения качества. Такое соблюдение, хотя и требующее больших усилий, достигается посредством процессов, используемых в программе национального скрининга в рамках системы медицинского обслуживания населения в Великобритании. Необходимо дальнейшее наблюдение для оценки снижения смертности, прежде чем делать окончательные выводы о пролонгированной эффективности и рентабельности скрининга рака яичников.

Introduction

The poor prognosis for ovarian cancer motivated us to start a programme of screening research 30 years ago. We have since reported CA125 as a predictor of ovarian cancer risk, high specificity and preliminary evidence of a survival benefit of multimodal screening using CA125 interpreted with a cutoff with transvaginal ultrasound as a second-line test, development of a risk of ovarian cancer algorithm

продолжение на стр. 20

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-19

(ROCA) for interpretation of longitudinal CA125, use of morphological criteria in second-line transvaginal ultrasound, and use of ROCA in a pilot randomised controlled trial. During this period, advances in treatment have only produced a slight reduction in disease mortality.

Research in context

Evidence before this study

During the 1990s, findings from large prospective studies of screening showed that both CA125 and ultrasound-based ovarian cancer screening could identify preclinical cases of ovarian cancer. These studies included some by our own group with use of a multimodal strategy incorporating CA125 with ultrasound as a secondary test. In the year before the start of this trial, a systematic review of 25 ovarian cancer screening studies commissioned by the National Health Service Health Technology Assessment Programme reported that although ultrasound and multimodal screening can detect ovarian cancer in asymptomatic women, the effect of screening on ovarian cancer was unproven. The authors concluded that screening should not be introduced into clinical practice until further information was available from randomised trials designed to assess the effect of ovarian cancer screening on mortality

and its adverse effects and cost-effectiveness. After that publication, our group reported the findings of a pilot randomised controlled trial in 22 000 postmenopausal women showing the feasibility of ovarian cancer screening with use of a multimodal screening strategy and provided preliminary evidence of a survival benefit in this population. During this trial, two large randomised controlled trials were done: the Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening and the ovarian component of the Prostate Lung Colorectal Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. The Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening only reported on ovarian cancer detection and not on deaths. Findings from the ovarian component of the PLCO Cancer Screening Trial showed no difference in ovarian cancer deaths between the screening and control groups. We searched MEDLINE between Jan 1, 2001, and Nov 31, 2015, using the protocol described by Mosch and colleagues, with the following search terms: “ovarian neoplasms”, “Fallopian tube neoplasms”, “ovar*”, “fallopian tub* OR adnex*”, “tumo*”, “malignan*”, “carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplasm* OR mass*”, “mass screening”, “early detection of cancer”, “randomized controlled trial”, “controlled clinical trial”, “randomized”, “placebo”, “clinical trials”, “randomly”, and “trial”. This search yielded 234 publications,



FIGO

INTERNATIONAL FEDERATION
OF
GYNECOLOGY & OBSTETRICS

which, when limited to randomised controlled trials of human female adults published in the English language resulted in 64 articles, 11 of which were duplicated. The remaining 53 articles consisted of 28 pertaining to the PLCO Cancer Screening Trial, 11 from our own group, and one from Kobayashi and colleagues in 2008 (the Shizuoka Cohort Study of Ovarian Cancer Screening). We identified three key randomised controlled trials in ovarian cancer screening. Of these, only the PLCO Cancer Screening Trial thus far has reported mortality data.

Added value of this study

To our knowledge, this trial is the first randomised controlled trial of ovarian cancer screening to produce findings that show that in postmenopausal women from the general population,

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-20

annual screening with use of the multimodal strategy is safe and could reduce deaths due to ovarian cancer. These findings are derived from one of the largest randomised trials ever done and renew hope that death rates from the most lethal of all gynaecological malignancies can be reduced through early detection.

Implications of all the available evidence

Our findings suggest that a multimodal approach to screening might detect ovarian cancer sufficiently early to reduce mortality. To establish the magnitude of this reduction in deaths, a longer duration of follow-up is needed. Meanwhile, efforts to refine ovarian cancer screening strategies should continue.

This research led us in 2001 to undertake a definitive randomised controlled trial, the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), of more than 200 000 women. The primary aim was to assess the effect of screening on disease mortality. We have previously reported on performance characteristics of screening, harms related to false-positive surgery, and the psychological morbidity associated with screening. This report is a key landmark for the programme, providing the first ovarian cancer mortality data from UKCTOCS.



Methods

Study design and participants

In this randomised controlled trial, we recruited women through 13 regional centres (RCs) in National Health Service (NHS) Trusts in England, Wales, and Northern Ireland, with the Queen Mary University of London as the coordinating centre (CC) between 2001 and 2004 and then University College London from 2004 onwards. We invited women identified through the age-sex registers of 27 participating primary care trusts within the RC catchment areas. We commissioned specialised software from the NHS to randomly select women aged 50–74 years and then flag them on primary care trusts' registers and allow electronic transfer of their personal and general practice details to the CC in lots of 5000 to 10 000 every quarter. We then sent women personal invitations and logged replies on the trial management system.

Women attended a recruitment clinic at the RC where they viewed an information video, completed a recruitment questionnaire, and provided written consent and a baseline serum sample. We scanned recruitment questionnaires at the CC into a bespoke trial management system. Eligibility criteria were 50–74 years of age and postmenopausal status. Exclusion criteria were self-reported previous bilateral oophorectomy or ovarian malignancy, increased risk of familial ovarian cancer, or active non-ovarian malignancy.

The trial design has been previously published and the protocol is available online. Ethical approval was by the UK North West Multicentre Research Ethics Committees (North West MREC 00/8/34).

Randomisation and masking

The trial management system

продолжение на стр. 22



OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-21

confirmed eligibility and then randomly allocated women to annual screening using a multimodal screening (MMS) or ultrasound screening (USS) strategy or no screening in a 1:1:2 ratio. The randomisation was accomplished using the Visual Basic randomisation statement and the Rnd function. The trial management system allocated a set of 32 random numbers to each RC, of which eight were allocated to MMS, eight to USS, and the remaining 16 to no screening. We randomly allocated each successive volunteer within the RC to one of the numbers and subsequently randomly allocated them into a group. Investigators and participants were aware of screening type, but the outcomes committee was masked.

Procedures

Annual screening in the MMS group used serum CA125 concentration testing, with the pattern over time interpreted with use of the risk of ovarian cancer calculation, which identifies significant rises in CA125 concentration above baseline. Next, ROCA triaged women to normal (annual screening), intermediate (repeat CA125 concentration testing in 3 months), and elevated (repeat CA125 concentration testing and transvaginal USS as a second-line test in 6 weeks) risk. Annual screening in the USS

group used transvaginal USS as the primary test, which was classified as normal (annual screening), unsatisfactory (repeat in 3 months), or abnormal (scan with a senior ultrasonographer within 6 weeks). In both groups, women with persistent abnormalities had clinical assessment and additional investigations within the NHS by a trial clinician. We deemed women who had surgery or a biopsy for suspected ovarian cancer after clinical assessment screen positive.

Screening was implemented centrally by the CC using a web-based trial management system, which ensured that protocol deviations were kept to a minimum. A quality assurance programme for transvaginal USS and accreditation for scanning of postmenopausal ovaries was overseen by the ultrasound committee. We linked women using their NHS number in England and Wales to the Health and Social Care Information Centre for cancer and death registrations and, in Northern Ireland, to the Central Services Agency and Northern Ireland Cancer Registry. For women from English RCs, we also obtained data for cancer diagnosis from the National Cancer Intelligence Network, and between April, 2001, and March, 2010, Hospital Episodes Statistics administrative records. Other sources were two postal follow-up questionnaires (3–5 years after randomisation and April, 2014)

and direct communication from trial participants, their families, and physicians.

We interrogated all available data sources to identify women diagnosed after randomisation with any of 19 International Classification of Diseases (ICD)-10 codes. We retrieved copies of medical notes for all except those with ICD-10 C80 (malignant neoplasm of uncertain origin) who also had another specific non-ovarian or non-peritoneal cancer registration. All were reviewed by an outcomes review committee (two pathologists and two gynaecological oncologists) who were masked to the randomisation group. We used an algorithm to assign the final diagnosis. We based death due to ovarian cancer on disease progression (appearance of new lesions or increases in size of previously documented lesions with imaging, clinical worsening, or rising biomarker concentrations). We ascertained ovarian and adnexal surgery outside of the trial after randomisation through both self-reporting and Hospital Episodes Statistics records.

We also ascertained contamination in the no screening group. This contamination was based on self-reporting in the 2014 follow-up questionnaire in which women in the no screening group were asked whether they had had ovarian cancer screening after recruitment.

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-22

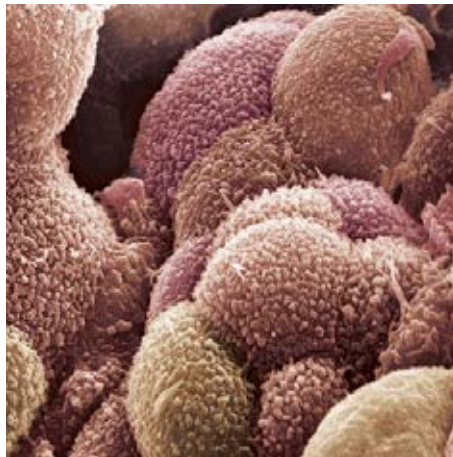
The original trial protocol specified six annual screens and follow-up for 7 years from randomisation. In 2008, an analysis of overall and cause-specific standardised mortality in the no screening group showed a lower than expected mortality rate. We therefore extended screening in the USS and MMS groups to Dec 31, 2011, resulting in women being offered 7–11 screens depending on the year of randomisation. Follow-up was extended to Dec 31, 2014.

Outcomes

The primary outcome was ovarian cancer death by Dec 31, 2014, assessed with use of data from the sources described above. Ovarian cancer refers to malignant neoplasms of the ovary (ICD-10 C56), which include primary non-epithelial ovarian cancer, borderline epithelial ovarian cancer, and invasive epithelial ovarian cancer; malignant neoplasms of the fallopian tube (ICD-10 C57.0); and undesignated malignancies of the ovaries, fallopian tube, or peritoneum. It does not include primary peritoneal cancer, which was diagnosed on the basis of WHO 2003 criteria.

A secondary outcome was death due to ovarian and primary peritoneal cancer (ICD-10 C48.1 and C48.2). Most peritoneal cancers are likely to be classified as tubal and ovarian cancer once wider acceptance of the WHO

2014 revision has occurred. Another secondary outcome was compliance with screening, which was the proportion of women who attended all tests that consisted of a screening episode out of the total who were eligible for that screening



episode. A further secondary outcome was complications related to screening and false-positive surgery. Centres reported screening-related complications to a designated safety officer. We deemed screen-positive surgery resulting in benign pathology or normal adnexa false positive. Medical notes were centrally reviewed for complications, which were classified as major (resulting in sequelae) or minor by a designated gynaecological oncologist. Other secondary outcomes were to assess and compare the performance characteristics of the two screening strategies, assess the psychological effects of screening, and establish the resource implications of screening.

Statistical analysis

In 2000, we estimated that a sample size of 200 000 women at a two-sided 5% significance level for a difference in relative ovarian cancer mortality of 30% would give 90% power for the no screening versus combined screening groups and 80% power for the no screening versus MMS or no screening versus USS comparisons. After trial extension to Dec 31, 2014, our recalculated power remained 80% at a two-sided 5% significance level to detect a reduction of 30% in no screening versus MMS or no screening versus USS comparisons.

The primary mortality analysis was an MMS versus no screening and USS versus no screening analysis of the primary outcome with use of a Cox proportional hazards model. The primary analysis initially consisted of comparison of the combined MMS and USS with the no screening group and individual comparisons of MMS with no screening and USS with no screening. The assumption was that sensitivity of the two screening strategies would be similar. During the trial, the data monitoring and ethics committee concluded that this assumption was not the case. On the basis of differences in performance characteristics of the two strategies at the initial screen, we updated our primary statistical analysis to MMS versus no screening and USS versus

продолжение на стр. 24

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-23

no screening comparisons. We defined survival time from date of randomisation to date of death due to ovarian cancer or censorship, or sooner if the volunteer died of another cause or was lost to follow-up. To allow for the fact that we were comparing two intervention arms against a control group, we made a Dunnett correction for multiple testing against a control to the critical α ($\alpha=0,0258$). Mortality reduction estimates are 1 – hazard ratio (HR) estimates.

Early detection is likely to have less effect on women with ovarian cancer before screening starts (prevalent cases) than on those who develop it after the start of screening. The typical CA125 concentration profile noted before diagnosis in ovarian cancer cases is a baseline level, a change point, and then a rising CA125 concentration. We did a prespecified MMS versus no screening subgroup analysis excluding prevalent cases for which the estimated change point was before randomisation, showing that the cancer was present before screening began. For the prespecified MMS versus no screening and USS versus no screening secondary outcome analysis of ovarian and peritoneal cancer deaths, we used a Cox proportional hazards model, Royston-Parmar (RP) model, and post-hoc weighted log-rank (WLR) test.

In the original statistical plan,

we did not make provision for the delayed effect on mortality that has been reported in other screening trials. The delayed effect is due to the inherent delay from randomisation to diagnosis and then death. Other cancer screening trials, including the Prostate Lung Colorectal Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial and the National Lung Screening Trial, used a WLR test for the primary analysis to address this delay. In view of the precedent of the PLCO Cancer Screening Trial screening trial, we did a sole post-hoc WLR analysis for the primary outcome, applying the WLR test with the same choice of weights proportional to pooled ovarian cancer mortality as that used in the primary PLCO Cancer Screening Trial analysis. We applied the prespecified RP method that can model proportional and non-proportional hazards due to delayed effects to investigate the hazard functions for each group. We estimated changing HRs across time and calculated average HRs for a split midway between the first (0–7) and second (7–14) 7 years to summarise delayed effects.

We calculated the preliminary number needed to screen to prevent one death from ovarian cancer as the reciprocal of the absolute difference in cumulative mortality from ovarian cancer between the MMS and no screening groups. We calculated prespecified ovarian cancer survival in the

no screening group from date of diagnosis to explore external validity by comparison with UK ovarian cancer survival statistics. In addition to non-parametric Kaplan-Meier plots, we investigated the underlying ovarian cancer incidence (hazard) rates for each group with RP models.

We did sensitivity analyses using both a prespecified Cox proportional hazards model and the post-hoc WLR to establish the robustness of the primary analysis. We did a data source analysis restricting the outcome to events that had a national cancer registration or death certification to address the possibility of under-reporting in the no screening group. We also did potential within-centre correlation analyses by stratifying the model by centre and using cluster-robust SEs. Finally, we did competing-risk analysis that treats other deaths as a competing risk rather than a censoring event. We also treated bilateral salpingo-oophorectomy done in women both within and outside of the trial as a competing (risk) event.

As detailed previously, we changed the risk of ovarian cancer calculation cutoffs in the MMS group in April, 2005, to maintain annual triage rates of 15% of women to intermediate-risk and 2% to increased-risk categories. Safety data related to screening was monitored annually by the data monitoring and ethics committee,

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-24

who also assessed performance characteristics of the screening strategies. We did an interim analysis of the primary outcome when about half of the anticipated number of ovarian cancer deaths had occurred in the no screening group. We had no stopping guidelines for futility, and the critical significance level guideline for stopping for benefit was small (significance level of 0,001).

All analyses were by modified intention to screen. We analysed all randomly allocated women except for those who we later came to know had a bilateral oophorectomy, ovarian cancer, or exited the registry before recruitment. We did all statistical analyses using Stata (version 14), R (version 3.2.1; packages flexsurv and PwrGSD), and Stan (version 2.8.0).

This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00058032.

Results

We invited 1 243 282 women to participate, recruiting 205 090 between April 17, 2001, and Sept 29, 2005, randomising 202 638 (16,3%) between June 1, 2001, and Oct 21, 2005: 101 359 (50,0%) to no screening, 50 640 (25,0%) to MMS, and 50 639 (25,0%) to USS. By end of screening on Dec 31, 2011, women attended 345 570 MMS and 327 775 USS annual screening episodes. We excluded 92 (<0,5%) women (no screening

60 [<0,5%]; MMS 16 [<0,5%]; USS 16 [<0,5%]) from the primary analysis (figure 1). The final cohort eligible for analysis consisted of 202 546 (>99,9%) women: 101 299 (>99,9%) in the no screening group, 50 624 (>99,9%) in the MMS group, and 50 623 (>99,9%) in the USS group. Baseline characteristics were balanced between study groups (table 1).

The last notification from the Health and Social Care Information Centre was received on March 25, 2015, and from Northern Ireland, for deaths, on April 9, 2015, and for cancer, on April 15, 2015. Complete follow-up until study completion (Dec 31, 2014) or death was possible in 200 293 (98,9%) women (no screening 100 149 [98,8%]; MMS 50 084 [98,9%]; USS 50 060 [98,9%]). Median follow-up time was 11,1 years (IQR 10,0–12,0) for all groups.

Of 3110 women investigated, 1282 (41%) women were confirmed on outcomes review to have ovarian cancer (table 1). The overall sensitivity for detection of ovarian cancers, diagnosed within a year of a screening, was 84% (95% CI 79–88; 199 of 237) in the MMS group and 73% (66–79; 161 of 221) in the USS group. Of the primary peritoneal cancers, 81% (13 of 16) were screen detected with MMS and 30% (three of ten) were with USS. We noted evidence of a higher proportion of invasive epithelial ovarian and peritoneal cancer diagnosed with

low-volume disease (stage I, II, and IIIa) in the MMS group (119 [40%] of 299; $p < 0,0001$) than in the no screening group (149 [26%] of 574), but not in the USS group (62 [24%] of 259; $p = 0,57$).

At censorship, 649 (0,32%) women had died of ovarian cancer: 347 (0,34%) in the no screening group, 148 (0,29%) in the MMS group, and 154 (0,30%) in the USS group. The mortality reduction over years 0–14 with the Cox model was 15% (95% CI –3 to 30; $p = 0,10$) in the MMS group and 11% (–7 to 27; $p = 0,21$) in the USS group (table 3). Figure 2 shows the Kaplan-Meier cumulative death rates; in the appendix (pp 12, 13), the ovarian curves are overlaid with RP fit. The no screening group hazard rate continues to rise throughout the study period, whereas the MMS hazard rate starts levelling off, becoming substantially lower than that of the no screening group at about 7 years, with the USS hazard rate levelling off at about 9 years, showing a potential delayed effect of screening. HRs plotted over time³² from the RP model, a non-parametric estimate of HRs, and averaged post-hoc HRs over 0–7 years and 7–14 years are shown. After year 7, the HRs decrease rapidly, showing non-proportional hazards (type II)³⁵ and a delayed mortality reduction for years 7–14 of 23% (95% CI 1–46) for MMS

продолжение на стр. 26



OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-25

and 21% (-2 to 42) for USS. For years 0-7, the estimated mortality reduction was much smaller: 8% (-20 to 31) for MMS and 2% (-27 to 26) for USS.

In the MMS group, we excluded an average of 63 (19%) prevalent ovarian cases from the 338 cases and we excluded an average of 116 (18%) prevalent cases from the 630 cases

in the no screening group, showing the expected equal of prevalent cases in the two groups. Hazards were not proportional ($p=0,037$), so we fitted separate RP models to the survival data for each group, showing excellent overlap with the non-parametric Kaplan-Meier cumulative mortality curves. The hazards between the MMS and no screening groups were significantly different ($p=0,021$), showing that ovarian cancer mortality was significantly lower in the MMS group (20% [-2 to 40]) than in the no screening group (table 3). The mortality reduction was also higher for years 7-14 (28% [-3 to 49]) than for years 0-7 (8% [-27 to 43]).

Because the HRs were not constant over time and the Cox model has low power for detection of a late effect of this type, we did a single post-hoc analysis using the WLR test inspired by the rationale in the PLCO Cancer Screening Trial report. The median delay from randomisation to death in the no screening group was over 8 years (randomisation to cancer diagnosis 6 years; diagnosis to death 2-3 years). This analysis suggested a significant reduction in ovarian cancer mortality in the MMS group compared with the no screening group, but not in the USS group (table 2).

In addition to the ovarian and fallopian tube deaths, we noted a further 11 deaths due to primary peritoneal cancer in the no

Ovarian and primary peritoneal cancers grouped by primary site and screening status

	Total*	Screen positives	Cancers not detected by screening			
			Screen negatives <1 year from last test of screening episode†	Screen negatives >1 year after last test of screening episode	After screening phase‡	Never attended screening
MMS (50 624 women, 548 533 women-years)						
Primary ovarian cancer	338 (100%)	199 (59%)	38 (11%)	41 (12%)	57 (17%)	3 (1%)
Primary non-epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	11 (100%)	7 (64%)	2 (18%)	2 (18%)	0	0
Primary borderline epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	44 (100%)	24 (55%)	10 (23%)	5 (11%)	5 (11%)	0
Primary invasive epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	244 (100%)	147 (60%)	21 (9%)	29 (12%)	44 (18%)	3 (1%)
Primary invasive epithelial neoplasm of fallopian tube (ICD C57.0)	19 (100%)	13 (68%)	2 (11%)	0	4 (21%)	0
Undesignated (unable to delineate if primary site ovary or fallopian tube or peritoneum)	20 (100%)	8 (40%)	3 (15%)	5 (25%)	4 (20%)	0
Primary peritoneal cancer	16 (100%)	13 (81%)	3 (19%)	0	0	0
USS (50 623 women, 548 825 women-years)						
Primary ovarian cancer	314 (100%)	161 (51%)	60 (19%)	46 (15%)	34 (11%)	13 (4%)
Primary non-epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	12 (100%)	11 (92%)	0	1 (8%)	0	0
Primary borderline epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	53 (100%)	48 (91%)	2 (4%)	1 (2%)	0	2 (4%)
Primary invasive epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	220 (100%)	93 (42%)	48 (22%)	37 (17%)	31 (14%)	11 (5%)
Primary invasive epithelial neoplasm of fallopian tube (ICD C57.0)	13 (100%)	4 (31%)	3 (23%)	3 (23%)	3 (23%)	0
Undesignated (unable to delineate if primary site ovary or fallopian tube or peritoneum)	16 (100%)	5 (31%)	7 (44%)	4 (25%)	0	0
Primary peritoneal cancer	10 (100%)	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	0	0
No screening (101 299 women, 1 097 089 women-years)						
Primary ovarian cancer	630 (100%)	--	501 (80%)	--	129 (20%)	--
Primary non-epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	8 (100%)	--	7 (88%)	--	1 (13%)	--
Primary borderline epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	62 (100%)	--	50 (81%)	--	12 (19%)	--
Primary invasive epithelial neoplasm of ovary (ICD C56)	493 (100%)	--	392 (80%)	--	101 (20%)	--
Primary invasive epithelial neoplasm of fallopian tube (ICD C57.0)	28 (100%)	--	21 (75%)	--	7 (25%)	--
Undesignated (unable to delineate if primary site ovary or fallopian tube or peritoneum)	38 (100%)	--	30 (79%)	--	8 (21%)	--
Primary ovarian neoplasm (histology not available)	1 (100%)	--	1 (100%)	--	0	--
Primary peritoneal cancer	15 (100%)	--	15 (100%)	--	0	--

Data are n (%). MMS=multimodal screening. ICD=International Classification of Diseases. USS=ultrasound screening.

*Includes in the MMS group, three screen-positive neoplasms of uncertain malignancy that have been recoded by outcomes review as non-epithelial ovarian cancer and one screen-positive borderline that has been recoded as invasive after the published incidence analysis; in the USS group, it includes five screen-positive neoplasms of uncertain malignancy that have been recoded by outcomes review as non-epithelial ovarian cancer and two additional screen-negative invasive epithelial ovarian cancers that were identified after the published prevalence analysis.

†For the no screening group, this category applies during the screening phase.

‡Refers to more than 1 year after last potential screen in 2011 based on the anniversary of an individual's randomisation date.



OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-26

Summary of analyses of relative reduction of ovarian and primary peritoneal cancer deaths

screening group, 12 in the MMS group, and nine in the USS group (table 2). This resulted in smaller mortality reductions with the MMS versus no screening and USS versus no screening comparisons than with the ovarian cancer mortality reductions (table 2). As with the primary outcome, the no screening group hazard rate continues to rise, whereas the MMS and USS hazard rates start levelling off. The RP model also yielded higher mortality reductions for years 7–14 than for years 0–7, with the MMS reduction increasing if prevalent cases are excluded.

In the MMS group, of 427 448 eligible screening episodes, 345 570 were attended, giving a compliance of 80,8%. In the USS group, of 420 047 eligible screening episodes, 327 775 were attended, giving a 78,0% compliance. At censorship with a maximum follow-up of 13,6 years, the preliminary number needed to screen to prevent one death from ovarian cancer was 641 (95% CI 375–1934). Sensitivity analyses for source of ovarian cancer death, correlation within RCs, competing risks, and parametric estimation show only minor differences.

We noted no evidence of a difference in deaths because of other causes between the MMS,

	Number of women (n)	Deaths (n)	Mortality reduction 0–14 years (%)	p value	Mortality reduction 0–7 years (%)	Mortality reduction 7–14 years (%)
Ovarian cancer (primary analysis)						
Cox model						
MMS	50624	148	15% (-3 to 30)	0.10
USS	50623	154	11% (-7 to 27)	0.21
No screening	101299	347
Royston-Parmar model						
MMS	50624	148	16% (-1 to 33)	0.11	8% (-20 to 31)	23% (1 to 46)
USS	50623	154	12% (-6 to 29)	0.18	2% (-27 to 26)	21% (-2 to 42)
No screening	101299	347
Royston-Parmar model (excluding prevalent cases)						
MMS	50561	120	20% (-2 to 40)	0.021	8% (-27 to 43)	28% (-3 to 49)
No screening	101183	281
Weighted log-rank (post-hoc)						
MMS	50624	148	22% (3 to 38)*	0.023
USS	50623	154	20% (0 to 35)*	0.049
No screening	101299	347
Ovarian and primary peritoneal cancer (secondary analysis)						
Cox model						
MMS	50624	160	11% (-8 to 26)	0.23
USS	50623	163	9% (-9 to 24)	0.31
No screening	101299	358
Royston-Parmar model						
MMS	50624	160	11% (-7 to 28)	0.15	4% (-25 to 27)	18% (-5 to 40)
USS	50623	163	10% (-8 to 27)	0.27	2% (-26 to 26)	17% (-8 to 38)
No screening	101299	358
Royston-Parmar model (excluding prevalent cases)						
MMS	50561	131	16% (-6 to 35)	0.047	5% (-30 to 37)	24% (-7 to 45)
No screening	101191	298
Weighted log-rank (post-hoc)						
MMS	50624	160	18% (-1 to 34)*	0.064
USS	50623	163	17% (-3 to 33)*	0.097
No screening	101299	358

Data in parentheses are 95% CIs. MMS=multimodal screening. USS=ultrasound screening.
*Mortality reduction from hazard ratio weighted by pooled cumulative ovarian cancer mortality.

продолжение на стр. 28



OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-27

USS, and no screening groups. The age-standardised incidence and mortality rates for cancer and death from any cause increased with time from randomisation in the no screening group such that at the end of the trial, rates were similar to UK population rates. Survival curves from date of diagnosis of ovarian cancers in the no screening group were similar to those of the age-standardised UK population, with a 5 year survival rate of 41% (95% CI 37–45) and a 10 year survival rate of 33% (28–38).

The overall incidence of ovarian cancer was 57 (95% CI 53–62; 630 cancers; 1 097 089 women-years) per 100 000 women-years in the no screening group, 62 (55–68; 338 cancers; 548 553 women-years) per 100 000 women-years in the MMS group, and 57 (51–64; 314 cancers; 548 825 women-years) per 100 000 women-years in the USS group. We noted no evidence of a difference in incidence of ovarian cancer between the three groups. The incidence of invasive epithelial ovarian cancer and peritoneal cancer was also similar: 52 (48–61; 575 cancers; 1 097 089 women-years) per 100 000 women-years in the no screening group, 55 (48–57; 299 cancers; 548 553 women-years) per 100 000 women-years in the MMS group, and 47 (41–53; 259 cancers; 548 825 women-years) per 100 000 women-years in the USS

group.

We noted screening complications in 30 (<1%) women in the MMS group and 61 (<1%) in the USS group, giving a screening-related complication rate of 8,6 per 100 000 in the MMS group and 18,6 per 100 000 in the USS group. We noted benign adnexal pathology or normal adnexa in 488 (1,0%) women in the MMS group and 1634 (3,2%) women in the USS group who had screen-positive surgery. This finding translates to 14 (345 572 annual screens) false-positive surgeries per 10 000 screens in the MMS group and 50 (327 775 annual screens) false-positive surgeries per 10 000 screens in the USS group. For each ovarian and peritoneal cancer detected by screening, an additional two (488 false positives; 212 ovarian and peritoneal cancers) women in the MMS group and ten (1634 false positives; 164 ovarian and peritoneal cancers) women in the USS group had false-positive surgery. Women in the MMS group had a complication rate of 3,1% (95% CI 1,7–5,0; 15 of 488) and those in the USS group had a rate of 3,5% (2,7–4,5; 57 of 1634). Outside of the trial, during the same period, 792 (0,8%) women in the no screening group, 466 (0,9%) in the MMS group, and 441 (0,9%) in the USS group had both ovaries or the only remaining ovary removed for a range of indications and had benign pathology or normal adnexa. Data

for complications associated with these surgeries are not available. The overall ratio of women who had surgery resulting in benign adnexal pathology or normal adnexa to women with ovarian and peritoneal cancer was 1,2 (792:645) in the no screening group, 2,7 (954:354) in the MMS group, and 6,4 (2075:324) in the USS group. Ovarian cancer screening outside of UKCTOCS was documented in 1660 (4,3% [95% CI 4,1–4,5]) of 38 238 women in the no screening group who completed the follow-up questionnaire in 2014.

Discussion

The relative mortality reduction was 15% in the MMS group and 11% in the USS group, but these reductions were not significant with the primary prespecified Cox analysis. In retrospect, it would have been preferable to specify a primary analysis that was weighted to reflect the predictable delay in mortality reduction in a screening trial of this type. Nevertheless, in view of the trend in mortality in the no screening and screening groups, significance using the Cox analysis could be achieved on further follow-up. However, the prespecified secondary subgroup analysis with exclusion of prevalent cases in the MMS group was significant, suggesting that the long-term effect of an MMS screening programme is about a 28% mortality reduction after 7 years of screening. This

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

продолжение, начало на стр. 5-28

significant, yet delayed effect was supported by the sole post-hoc weighted analysis, which was also significant for the MMS group. These results are encouraging for various reasons. First, the mortality hazard rate in the no screening group seems to increase, whereas in the two screened groups, it levels off, resulting in decreasing HRs. This finding suggests that the difference in mortality between no screening and screening groups will increase with time and further follow-up. Second, the mortality difference was not constant across the trial. It was low for the first 7 years after randomisation, but the estimated mortality reductions increased during years 7–14. The mortality reduction in the MMS group for years 7–14 remained high in subgroup analyses with exclusion of prevalent cases for primary and secondary outcomes and in the secondary outcome analyses including peritoneal cancer deaths (albeit slightly lower). This late effect was predictable in view of the unavoidable time interval from randomisation to diagnosis and then death. For participants who died in the no screening group the median interval from randomisation to death was more than 8 years.

The late effect on mortality seen in this trial is often noted in screening trials in which

survival is measured from date of randomisation. In the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer trial, an effect of screening only emerged 7 years after randomisation. Similarly, investigators of the Norwegian Colorectal Cancer Prevention Trial noted an effect 9 years from randomisation. The PLCO Cancer Screening Trial and National Lung Screening Trial used the weighted log-rank test in anticipation of this delayed effect. Overall, the results suggested that an unequivocally significant difference in mortality might emerge after longer follow-up.

The estimate of relative reduction in ovarian cancer mortality in UKCTOCS is in keeping with relative reductions noted in breast cancer randomised screening trials, which vary between 15% and 25%, and with those noted in meta-analyses of observational studies, which vary between 13% and 17%. Using UK population data from 2007,



Loberg and colleagues reported that for 1000 women invited to biennial mammography screening for 20 years from 50 years of age, two to three women are prevented from dying of breast cancer. Findings from this trial suggest that for 641 women screened annually using the multimodal strategy for 14 years, one ovarian cancer death is prevented.

The only directly comparable trial with this trial is the ovarian component of the PLCO Cancer Screening Trial. However, some differences exist between the two, including, in this trial, use of ROCA (as opposed to a CA125 cutoff) and detailed screening algorithms. We centrally managed implementation of the entire screening protocol with predefined pathways for all women detected to have abnormalities, fail-safe monitoring, and quality assurance. In the PLCO Cancer Screening Trial, no difference was noted in ovarian and peritoneal cancer deaths between the screening and control groups at a median follow-up of 12.4 years. In our secondary outcome analysis, we noted a mortality trend that was in keeping with our primary analysis and different to that noted in the PLCO Cancer Screening Trial. This finding follows on from the higher sensitivity and stage shift noted earlier in the MMS group of this trial.

Both venepuncture and

продолжение на стр. 30

OVARIAN CANCER SCREENING AND MORTALITY IN THE UK COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING (UKCTOCS): A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

СКРИНИНГ РАКА ЯИЧНИКОВ И СМЕРТНОСТЬ В КООПЕРИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ СКРИНИНГА РАКА ЯИЧНИКОВ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

окончание, начало на стр. 5-29

transvaginal ultrasound were associated with minor complications and very low complication rates. Most postmenopausal women found transvaginal USS acceptable, with 3,5% reporting moderate or severe pain during the scan. As previously reported from the UKCTOCS psychosocial study, screening did not increase general anxiety. The number of women having surgery for false-positive screen results was as predicted in the trial design and for MMS, was much fewer than the upper acceptable limit, whereas for USS, it was on the border of acceptability. The small number of operations associated with MMS has been noted in previous trials. During the course of this trial, the ratio of women who had surgery for which ovaries had benign pathology or were normal to those diagnosed with ovarian and peritoneal cancer was 2,3-times higher in the MMS group and 5,3-times higher in the USS group than in the no screening group. Complication rates of false-positive surgery of 3,1% in the MMS group and 3,5% in the USS group were similar to the major complication rate of 2,9% reported for benign surgery undertaken in NHS gynaecological oncology centres in a recent multicentre audit.

Key strengths of this trial include

scale, with more than 202 000 participants, more than 670 000 annual screening episodes, and more than 2,19 million women-years of follow-up; the multicentre setting within the UK NHS; central management of screening protocols with use of a bespoke web-based trial management system; high compliance; low contamination in the no screening group; completeness of ascertainment of deaths through linkage to national registries; an outcomes review committee masked to group assignment; and treatment of all women within the NHS. The healthy volunteer effect, noted initially, waned over time, such that by the end of the trial, age-standardised cancer incidence and all-cause mortality rates in the no screening group were similar to the UK population, as were ovarian cancer survival rates.

The main limitation of this trial was our failure to anticipate the late effect of screening in our statistical design. Had we done so, the weighted log-rank test could have been planned in line with many other large cancer screening trials, including the ovarian component of the PLCO Cancer Screening Trial. As a result, we report, as planned, the Cox test as the primary analysis balanced by a significant preplanned analysis with exclusion of prevalent cases, with support from a sole post-hoc WLR test in

the MMS group. Generalisability of the results will depend on central implementation of the screening protocols, with accompanying



quality assurance processes. This implementation, although challenging, is achievable through the processes used in the NHS national screening programme. Further follow-up is needed to assess the extent of the mortality reduction before firm conclusions can be reached on the long-term efficacy and cost-effectiveness of ovarian cancer screening.

Authors: Ian J Jacobs, Usha Menon, Andy Ryan, Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell, Jatinderpal K Kalsi, Nazar N Amso, Sophia Apostolidou, Elizabeth Benjamin, Derek Cruickshank, Danielle N Crump, Susan K Davies, Anne Dawnay, Stephen Dobbs, Gwendolen Fletcher, Jeremy Ford, Keith Godfrey, Richard Gunu, Mariam Habib, Rachel Hallett, Jonathan Herod, Howard Jenkins, Chloe Karpinskyj, Simon Leeson, Sara J Lewis, William R Liston, Alberto Lopes, Tim Mould, John Murdoch, David Oram, Dustin J Rabideau, Karina Reynolds, Ian Scott, Mourad W Seif, Aarti Sharma, Naveena Singh, Julie Taylor, Fiona Warburton, Martin Widschwendter, Karin Williamson, Robert Woolas, Lesley Fallowfield, Alistair J McGuire, Stuart Campbell, Mahesh Parmar, Steven J Skates

Original article:
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01224-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01224-6/fulltext)

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА — ЗАЛОГ ЖИЗНИ

Проблема рака молочной железы весьма злободневна. К сожалению, статистика по данному заболеванию носит неутешительный характер. Ежегодно рак молочной железы обнаруживают у 50 тысяч россиянок. Каждая 17-я женщина в нашей стране и каждая 8-я — в Москве сталкивается с этой проблемой. При этом рак молочной железы «помолодел»: 10-30% представительниц прекрасного пола заболевают им до 30 лет, то есть в самый цветущий период их жизни. Именно поэтому наша клиника «Здоровье» решила еще раз обратиться к данной теме, пригласив 9 апреля кандидата медицинских наук, врача-маммолога, рентгенолога-онколога, заведующую рентгеновским отделением ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ Марину Львовну Травину, которая прочла лекцию «Молочные железы в разные периоды жизни женщины».

Молочная железа постоянно меняется. словно лакмусовая бумажка, она реагирует на все изменения и показывает состояние здоровья представительниц прекрасного пола. Согласно приказу Минздрава России №572н от 1 ноября 2012 года медицинская помощь женщинам с целью выявления заболеваний молочных желез оказывается акушером-гинекологом. Но для ранней диагностики помимо опроса и клинического осмотра непременно нужно прибегать к инструментальным методам исследования (маммография и/или УЗИ).

«Здесь, в клинике «Здоровье», стоит замечательный цифровой маммограф последнего поколения «Senographe Crystal», который помогает выявить раннюю патологию, — подчеркнула Марина Травина. — У него очень эф-



Лекцию читает кандидат медицинских наук, врач-маммолог, рентгенолог-онколог, заведующая рентгеновским отделением ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ Марина Львовна Травина.

фективная область изображения: за счет большой компрессионной пластины (24x29 см) даже обладательницы пышной груди могут быть уверены, что их молочные железы будут полностью обследованы. Еще одним плюсом современной техники является минимальная рентгеновская нагрузка:

4 снимка маммографии равны паре часов, проведенных на солнце. Поэтому тут пользы в тысячу раз больше, чем каких-то опасений».

Делясь практическим опытом, лектор отметила, что маммография и ультразвук дополняют друг друга. Бывают случаи, когда нужно применить оба этих метода лучевой диагностики, чтобы исключить онкологию. При этом мало ориентироваться на возраст и анамнез, нужно принимать во внимание и строение тела пациентки. Например, если на маммограмме есть железистая ткань, то лучше сделать еще и УЗИ, чтобы ничего не пропустить. А вот микрокальцинаты, наоборот, хорошо видны при маммографическом исследовании и практически незаметны при ультразвуке. Все индивидуально в анатомии молочной железы, в соотношении жирового и железистого компонентов.

Единственное, что можно с уверенностью сказать: в норме молочная железа тестообразной консистенции, а не твердая, как камень, и никаких болей, неприятных ощущений женщина испы-



Участники, организаторы и лектор конференции, прошедшей 9 апреля и посвященной заболеваниям молочной железы.

продолжение на стр. 32

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА — ЗАЛОГ ЖИЗНИ

окончание, начало на стр.31

тывать не должна. В противном случае в организме есть дисбаланс. Нарушение гормонального баланса между эстрогенами и прогестероном является причиной многих проблем со здоровьем. Это функциональное нарушение в принципе обратимо и переносится каждой женщиной по-своему. «Кто-то с нарушением баланса основных половых гормонов нормально проживет всю жизнь, а у кого-то это может перейти в онкологию, — рассказала Марина Львовна. — Одним из проявлений изменений гормонального фона является фиброзно-кистозная мастопатия. Сейчас существует очень много гомеопатических и гормональных препаратов (в частности, «Мастодинон», «Прожестожель», «Индинол Форте»), которыми мы можем скорректировать данное состояние и тем самым провести профилактику рака молочной железы».

Особое внимание лектор уделила развитию молочных желез у детей. До пубертатного периода у мальчиков и девочек они одинаковы и представляют из себя сосок и ареолу. В 12 лет (плюс-минус два года), как правило, начинается рост молочных желез. При этом возможно их асинхронное по времени развитие или повышенная чувствительность, болезненность, что не является патологическим процессом, но нуждается в наблюдении и при необходимости — коррекции. «Трогать молочную железу в детстве, пока не начался активный рост, не следует, — отмечает Марина Травина. — До пубертатного периода — максимум консерватизма. С учетом нашей онкологической настороженности ошибочно считать любое образование под соском опухолью. Были случаи, когда хирурги уда-

ляли зачаток молочной железы. Увеличение одной или обеих молочных желез может встречаться как у новорожденных, так и у детей старшего возраста. У младенцев это связано с циркуляцией материнских гормонов в организме. Припухлость появляется на 3-4 день жизни и, как правило, исчезает за месяц. Грудь у мальчиков и девочек может выглядеть увеличенной при значительном избытке веса. Это объясняется накоплением жира в верхней части тела, а не истинным увеличением молочной железы, которое связано с нормальным или преждевременным половым созреванием».

В завершение лекции Марина Львовна подытожила: патологические изменения молочных желез могут встречаться на любом этапе их формирования и роста, поэтому рекомендуемый интервал скрининговых осмотров — раз в год. Патология в молочных железах часто асимптоматична и, учитывая плотность железистой ткани, только визуальный осмотр неинформативен. При клиническом осмотре половину диагноза составляет проверка выделений из соска, например, если они мутно-соломенные, зеленые, серозные, это говорит о фиброзно-кистозной мастопатии, а бурые кровянистые — о внутрипротоковой патологии. Но самое главное — убедить наших женщин регулярно обследоваться, корректировать свои дисгормональные состояния и не забывать о культуре ухода за молочными желе-



Участники конференции на экскурсии в Мемориальном Доме-музее Марины Цветаевой в Болшеве.

зами. Тогда, совместными усилиями гинекологов, эндокринологов и маммологов, можно сохранить и укрепить свое здоровье.

Поскольку данная конференция проводилась в субботний день, собравшимся врачам из подмосковных и московских медицинских учреждений предложили отправиться в Мемориальный Дом-музей Марины Цветаевой в Болшево, уникальный тем, что здесь в последний раз воссоединилась семья поэта. Научный сотрудник музея Ирина Вениаминовна Шкурлатовская провела увлекательную театрализованную экскурсию, начавшуюся прямо с двух сосен у ворот, в которые муж Марины Ивановны Сергей Эфрон в 1939 году лично вбил железнодорожные костыли и прикрепил на них турник для сына Георгия. Врачи с удовольствием погрузились в особенный мир поэзии Марины Цветаевой и узнали много интересных фактов из ее биографии.

Учредитель: 000 "Здоровье".
Лицензия ЛО-50-01-006662 от 20.05.2015

Адрес: 141071, Россия,
г. Королёв, пр-т Космонавтов, д.48
Сайт: www.z-clinic.ru

Над номером работали:
Носенкова С.И. (редактура),
Матвеев Е.П. (перевод), Росляков К.Е. (вёрстка)