

Результаты скрининга рака предстательной железы и проблема гипердиагностики заболевания в Республике Беларусь

С.А. Красный¹, Д.Т. Тарендь², С.А. Семёнов¹

¹ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова; Республика Беларусь, 223040, Минский р-н, пос. Лесной;

² УЗ «Минская областная клиническая больница», Республика Беларусь, 223041, Минский р-н, пос. Лесной

Контакты: Святослав Александрович Семёнов SemenovSv3@gmail.com

Разработанная программа скрининга рака предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь, предусматривающая определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) 1 раз в 2 года среди мужчин в возрасте 50–65 лет и выполнение 6-точечной латерализованной биопсии предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем при уровне ПСА > 4,0 нг/мл, позволила исключить вероятность диагностики клинически незначимого РПЖ. Из обследованных 20 786 мужчин РПЖ выявлен у 249 (1,2 %). Из них у 190 проведена стратификация онкологического риска по D'Amico. К группе низкого риска отнесено 11 (5,6 %) пациентов, в отношении которых может быть избрана тактика наблюдения, остальным пациентам должно быть проведено соответствующее лечение. Таким образом, первый раунд скрининга РПЖ в Беларуси показал, что проблема гипердиагностики не является актуальной и не может ограничивать дальнейшее внедрение скрининговой программы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, простатспецифический антиген, гипердиагностика

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-58-62

The results of prostate cancer screening and the problem of the hyperdiagnosis of the disease in the Republic of Belarus

S.A. Krasnyi¹, D.T. Tarend², S.A. Semenov¹

¹N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology; Lesnoy Settlement, Minsk District 223040, Republic of Belarus;

²Minsk Regional Clinical Hospital; Lesnoy Settlement, Minsk District 223041, Republic of Belarus

The prostate cancer (PC) screening program elaborated in the Republic of Belarus, which envisages the determination of prostate-specific antigen (PSA) levels once every two years among 50–65-year-old men and 6-point lateralized transrectal ultrasound-guided biopsy at a PSA level of > 4.0 ng/ml, could rule out the probability of diagnosing clinically insignificant PC. Out of 20,786 male examinees, 249 (1.2 %) patients were found to have PC. Of them, 190 patients underwent D»Amico cancer risk stratification. A low-risk group included 11 (5.6 %) patients, for whom follow-up tactics might be selected; the other patients should receive appropriate treatment. Therefore, the problem of hyperdiagnosis is not relevant during the first PC screening round in Belarus and cannot constrain the further introduction of the screening program.

Key words: prostate cancer, screening, prostate-specific antigen, hyperdiagnosis

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь растет быстрыми темпами. По данным Белорусского канцер-регистра, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ в республике увеличилось с 932 в 1996 г. до 3122 в 2011 г. (в 3,5 раза) [1]. По темпам прироста РПЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований в республике. Так, заболеваемость возросла с 19,5 в 1996 г. до 70,9 случая на 100 тыс. населения в 2011 г. [1]. В настоящее время наблюдается экспоненциальный рост заболеваемости РПЖ. Показатели смертности также остаются высокими. За последние 20 лет смертность от РПЖ выросла почти в 3 раза (с 7,0 случая на 100 тыс.

мужского населения в 1990 г. до 19,5 на 100 тыс. населения в 2011 г.) [1]. В Беларуси около 60 % впервые выявленных случаев заболевания диагностируется на поздних (III–IV) стадиях, в то время как в Северной Америке и странах Западной Европы доля пациентов с впервые выявленным клинически местно-распространенным и метастатическим РПЖ составляет от 15 до 35 % [1].

Современные методы диагностики РПЖ основываются на определении простатспецифического антигена (ПСА) с последующей систематической биопсией предстательной железы под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Это позволяет выявить заболевание

на ранних стадиях, что, в свою очередь, значительно улучшает результаты лечения. Вместе с тем при проведении скрининга возникает проблема выявления латентных, или «гистологических», форм рака, не проявляющихся клинически [2], что приводит к гипердиагностике и избыточному лечению [3, 4]. Зарубежные исследования демонстрируют, что лечение таких пациентов не приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни в сравнении с активным динамическим наблюдением, в то время как побочные эффекты лечения могут существенно снизить качество жизни данной группы пациентов [5].

По данным Европейской ассоциации урологов, раннее выявление и скрининг РПЖ снижают риск диагностики и развития местно-распространенного и метастатического РПЖ и тем самым уменьшают смертность [6]. Но при этом акцентируется внимание на том, что дальнейшие исследования эффективности скрининга РПЖ должны быть направлены на уменьшение проблемы гипердиагностики.

Остается спорным вопрос, насколько эффективно и целесообразно проведение популяционного скрининга РПЖ. Кроме того, нет ясности в вопросе выбора метода лечения в случае выявления РПЖ, поскольку методы лечения в ходе проведенных скрининговых программ не были рандомизированы, не была получена комплексная оценка компромисса между выгодой и риском предлагаемого вида лечения. Результаты уже проведенных исследований по скринингу нельзя переносить на другие страны вследствие существенных различий в уровне ранней диагностики. Требуется проведение дополнительных рандомизированных исследований по скринингу РПЖ, в том числе в рамках отдельно взятых стран и систем здравоохранения, для определения четких рекомендаций и разработки алгоритма скрининга.

В Республике Беларусь была разработана Программа пилотного проекта скрининга РПЖ, утвержденная приказом министра здравоохранения и успешно проведенная в избранных районах республики с общей численностью населения 500 тыс. человек. Полученные данные позволили проанализировать эффективность проводимой Программы по следующим критериям: число обследованных пациентов, количество выявленных случаев рака в ходе скрининга, распределение по стадиям впервые выявленных случаев в регионе, распределение по видам лечения всех впервые выявленных случаев в регионе, а также проведение стратификации онкологического риска у пациентов до начала лечения. Кроме того, оценено влияние скрининга на основные эпидемиологические показатели по РПЖ в соответствующем регионе.

Цель исследования — оценка уровня гипердиагностики РПЖ на основе стратификации онкологическо-

го риска в ходе пилотного проекта скрининга РПЖ в Республике Беларусь.

Материалы и методы

Первый этап Программы пилотного проекта скрининга РПЖ проводился в 2011–2012 гг. Всего было отобрано 3 региона республики с наиболее развитой инфраструктурой для проведения исследования: г. Солигорск, г. Молодечно, Первомайский р-н г. Минска.

Нижнюю возрастную границу определяли, основываясь на опыте зарубежных исследований, данных литературы, — 50 лет у мужчин без наследственной предрасположенности. Верхняя граница была установлена с учетом ожидаемой продолжительности жизни мужчин в Беларуси — 65 лет.

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте от 50 до 65 лет включительно (на момент начала 2-летнего раунда скрининга или на момент определения уровня ПСА);
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (подразумеваются заболевания, которые с высокой вероятностью приведут к смерти в ближайшие 10 лет, например распространенное злокачественное новообразование, ишемическая болезнь сердца с выраженной сердечной недостаточностью, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, алкоголизм, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, цирроз печени и др.);
- отсутствие РПЖ в семейном анамнезе;
- проживание в г. Молодечно, г. Солигорске, Первомайском р-не г. Минска;

Информация была получена из имеющихся электронных баз данных учреждений здравоохранения, работодателей, местных органов управления. Мужчины, относящиеся к категории, подлежащей скринингу, в плановом порядке, на основе равномерного потока в течение 2 лет приглашались для определения уровня ПСА в сыворотке крови. О необходимости явки пациенту сообщалось по телефону, в письме или при личном контакте. Для сведения к минимуму вероятности ложноположительных результатов был определен интервал 3–4 нед между забором крови для исследования ПСА и следующими процедурами: массаж предстательной железы, цистоскопия, колоноскопия, биопсия предстательной железы, операция на нижних мочевых путях (трансуретральная резекция, аденомэктомия).

Исследования ПСА у мужчин, включенных в программу, выполнялись 1 раз в 2 года. Пороговый уровень ПСА: > 4 нг/мл. При уровне ПСА, превышающем установленный пороговый уровень, пациентам выполняли пальцевое ректальное исследование, затем мультифокальную трансректальную биопсию под ультразвуковым контролем с количеством точек не менее 6.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

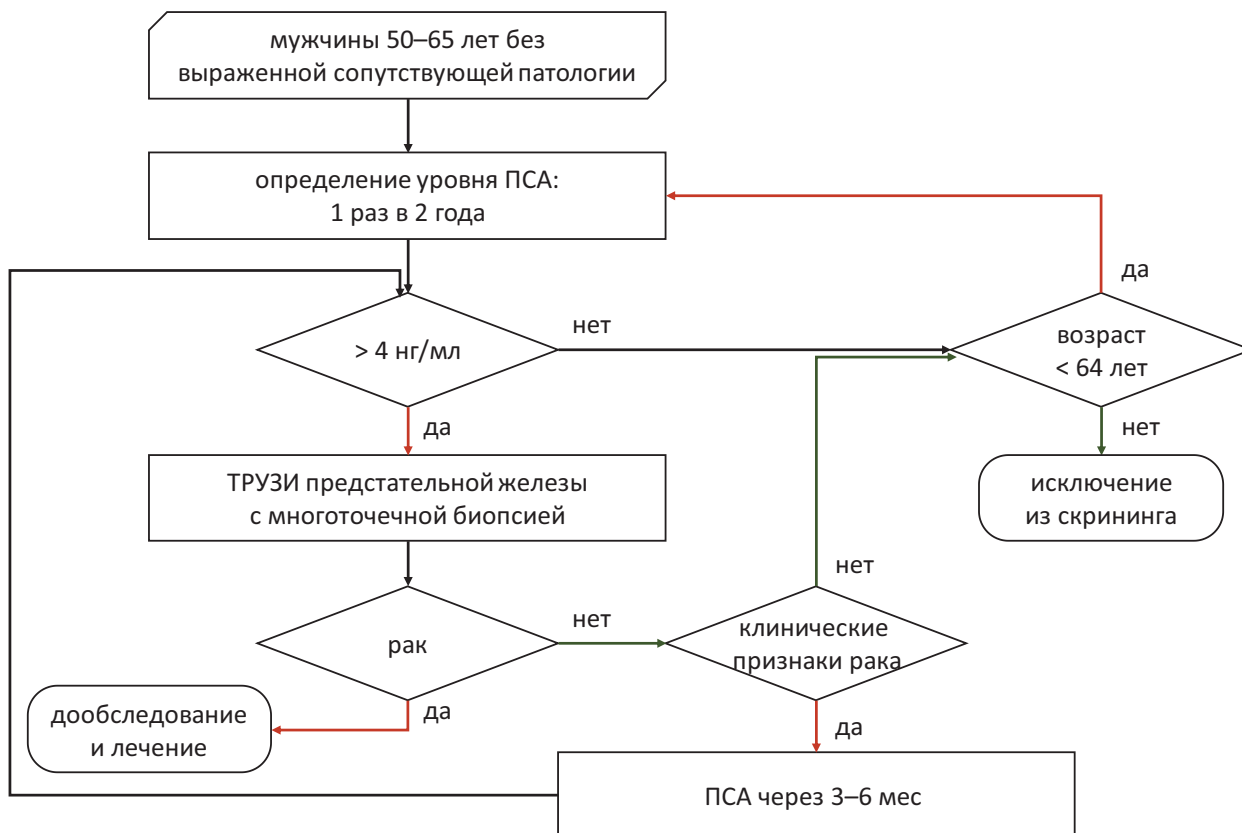


Рис. 1. Дизайн пилотного проекта

Стратификация онкологического риска проводилась в соответствии со шкалой D’Amico (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы R-system.

Результаты

В целом Программа пилотного проекта скрининга РПЖ выполнена в запланированном объеме. Определение уровня ПСА проведено 20 786 мужчинам, что составило 93,4 % подлежащих скринингу, у 1128 (5,4 %) мужчин уровень ПСА превысил 4 нг/мл.

В 918 (81,4 %) случаях была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. У 249 пациентов, что составило 27,1 % выполненных биопсий и 1,2 % включенных в скрининговую программу. Эти пациенты в дальней-

шем были направлены в онкоурологические отделения для специального лечения.

Для оценки значимости проблемы гипердиагностики в ходе скрининга РПЖ в Беларуси была проанализирована группа пациентов с выявленным РПЖ. На момент анализа специальное лечение проведено 220 пациентам из 249 с выявленным РПЖ. Медиана возраста пациентов составила 61 год (нижний квартиль – 57 лет, верхний квартиль – 64 года).

В исследуемой группе пациентов с РПЖ разброс значений ПСА составил от 4,05 до 700,1 нг/мл (медиана – 8,3 нг/мл). Большинство обследованных мужчин (62,7 %) имели уровень ПСА в диапазоне 4,05–10,0 нг/мл (табл. 2).

При проведении клинического стадирования, основанного на данных пальцевого ректального иссле-

Таблица 1. Степени риска по шкале D’Amico

Степень риска	ПСА, нг/мл	Индекс Глисона	Критерий cT
Низкий	≤ 10,0	≤ 6	T1c – T2a
Средний	10,1–20,0	= 7	T2b
Высокий	> 20,0	≥ 8	T2c – T4

Таблица 2. Уровень ПСА у пациентов с впервые выявленным РПЖ

ПСА, нг/мл	Число пациентов	%
4–10	138	62,7
10–20	48	21,8
20–700	34	15,5
<i>Всего</i>	<i>220</i>	<i>100</i>

Таблица 3. Распределение пациентов по индексу Глисона

Индекс Глисона	Число пациентов	%
3	3	2,2
4	23	17,2
5	17	12,7
6	50	37,3
7	29	21,6
8	11	8,2
9	1	0,8
<i>Всего</i>	<i>134</i>	<i>100</i>

дования и ТРУЗИ, у 151 (68,6 %) пациентов выявлена локализованная форма рака (I–II стадии). У 69 (31,4 %) мужчин при первичном обследовании выявлены III–IV стадии заболевания.

У всех 220 пациентов, поступивших на лечение, морфологически верифицирована аденокарцинома предстательной железы. Из них у 134 (61 %) мужчин по биопсийному материалу была определена сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона). Медиана значения составила 6 (табл. 3).

Радикальное лечение проведено 220 пациентам, из которых радикальная простатэктомия (РПЭ) выполнена 143 (65 %) пациентам, лучевая терапия по радикальной программе проведена 32 (14,5 %), лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией – 45 (20,5 %).

По результатам морфологических исследований материала, полученного после РПЭ, диагноз аденокарциномы предстательной железы был подтвержден в 100 % случаев. В каждом случае определяли индекс Глисона. Медиана значения составила 7 (табл. 4).

Все 69 пациентов с клинической стадией III–IV отнесены к группе высокого риска. У 121 из 151 пациента с I–II стадиями имелись точные сведения о стадии cTNM, уровне ПСА и индексе Глисона, что позволило стратифицировать их на группы онкологического риска по шкале D'Amico (табл. 5).

Таблица 4. Индекс Глисона после операции

Индекс Глисона	Число пациентов	%
3	1	0,7
4	21	14,7
5	19	13,3
6	39	27,3
7	51	35,7
8	10	6,9
9	2	1,4
<i>Всего</i>	<i>143</i>	<i>100</i>

Таблица 5. Распределение пациентов на группы онкологического риска D'Amico

Группа риска	Число пациентов	%
Высокий (III–IV стадии)	69	36,3
Высокий (I–II стадии)	97	51,1
Средний	13	6,8
Низкий	11	5,8
<i>Всего</i>	<i>190</i>	<i>100</i>

К высокому риску отнесено 87,4 % пациентов, выявленных в первом раунде скрининговой программы, низкий риск определен лишь в 5,8 % случаев.

Обсуждение

Программа пилотного проекта скрининга РПЖ была успешно реализована в 2011–2012 гг. в выбранных регионах Республики Беларусь. По данным, полученным в ходе исследования, отмечено снижение доли впервые выявленных пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами РПЖ: 69 (31,4 %) пациентов в сравнении с пациентами, имеющими локализованные формы заболевания (151 пациент (68,6 %)). По уровню выявления локализованных форм РПЖ полученные результаты оказались существенно выше, чем в среднем по республике (42,5 %). Вместе с тем особое внимание следует обратить на проблему гипердиагностики и избыточного лечения, которая отмечена в зарубежных исследованиях и может негативно сказываться на результатах и эффективности скрининговых программ.

Разработанная нами программа скрининга с пороговым уровнем ПСА > 4 нг/мл и использованием 6-точечной латерализованной биопсии позволяет практи-

чески исключить выявление клинически незначимого РПЖ, так как к данной форме заболевания относятся случаи, соответствующие следующим критериям: уровень ПСА < 4 нг/мл, размер опухолевого узла < 5 мм, индекс Глисона ≤ 6, наличие единственного положительного столбика при сатурационной (30-точечной) биопсии и степень поражения данного столбика опухолевой тканью не более 10 % (или не более 3 мм) [7].

Согласно данным, полученным в исследовании ERSPC, 43 % выявленных в ходе скрининга пациентов отнесены к группе низкого риска по шкале D'Amico [8]. В нашем исследовании данная группа составила лишь 5,8 %. Таким образом, пациенты, которым лечение может быть отсрочено с избранием тактики наблюдения и проведением терапии в случае роста уровня ПСА, среди выявленных в ходе скрининга в белорусской популяции составляют лишь незначительную часть. Связано это, по-видимому, с исходно низким уровнем ранней диагностики РПЖ в Республике Беларусь по сравнению с ведущими европейскими странами.

Следовательно, отсутствие пациентов с клинически незначимым РПЖ и незначительная доля пациентов, относящихся к группе низкого риска по D'Amico, у которых нежелательные последствия лечения и потенциальное снижение качества жизни могут превышать ожидаемый положительный эффект от скрининга, делают неактуальной проблему гипердиагностики и «гиперлечения» при инициализации программы скрининга в Беларуси. При проведении последующих

раундов скрининга РПЖ, возможно, данная проблема будет обостряться, что потребует увеличения группы пациентов, в отношении которых будет избрана выжидательная тактика с отсрочкой лечения.

Заключение

Разработка и проведение пилотного проекта скрининга РПЖ позволили существенно улучшить выявление локализованных форм заболевания. В группе скрининга I–II стадии составили 68,6 % по сравнению с 42,6 % в среднем по республике.

Использование порогового уровня ПСА 4,0 нг/мл и 6-точечной биопсии предстательной железы под трансректальным ультразвуковым контролем позволило исключить выявление клинически незначимого рака и свести до минимума диагностику РПЖ низкого онкологического риска. При стратификации выявленных в ходе скрининга пациентов по шкале D'Amico 166 (87,4 %) отнесено к высокому, 13 (6,8 %) – к среднему и 11 (5,8 %) – к низкому онкологическому риску.

Таким образом, первый раунд скрининга РПЖ в Беларуси показал, что проблема гипердиагностики в республике неактуальна. Это связано с исходно низким уровнем ранней диагностики РПЖ и не может служить препятствием дальнейшему распространению скрининговых мероприятий. С целью оценки степени возрастания данной проблемы в ходе последующих раундов скрининга необходимо проведение дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. 382 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RSPC OMR, 2014. 382 p. (In Russ.)].
2. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:138–44.
3. Donovan J.L. Presenting treatment options to men with clinically localized prostate cancer: the acceptability of active surveillance/monitoring. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:191–96.
4. Sandhu G.S., Andriole G.L. Overdiagnosis of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012:146–51.
5. Neal D.E., Donovan J.L., Martin R.M. et al. Screening for prostate cancer remains controversial. *Lancet* 2009;374:1482–3.
6. Heidenreich A., Abrahamsson P.-A., Artibani W. et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology Recommendation. *Eur Urol* 2013;164:347–54.
7. Dall'Era M.A., Albertsen P.C., Bangma C. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62(6):976–83.
8. Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auvinen A. et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367:595–605.