

Проблема гипердиагностики в онкологии

Проблема гипердиагностики в онкологии не нова. Еще в 30—40-е гг. XX в. патологоанатомы обращали внимание на существование так называемых латентных опухолей щитовидной и предстательной желез, которые обнаруживались при вскрытии больных, умерших не от онкологического заболевания. Сейчас эта проблема приобрела новое значение в связи с развитием высокочувствительных диагностических технологий, с помощью которых стало возможным выявлять такие образования уже при жизни человека

Ключевые слова: эпидемиология, профилактика, онкология, факторы риска, злокачественные новообразования, причины смерти.

Key words: epidemiology, prevention, cancer research, risk factors, malignant neoplasms, causes of death

Гипердиагностика рака – обнаружение при скрининге или другом виде медицинского обследования новообразования, которое, имея все признаки злокачественной опухоли, при этом не прогрессирует и не приводит к смерти пациента, либо прогрессирует настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение жизни. При этом человеку фактически необоснованно ставят диагноз «рак», что может самым серьезным образом отразиться на образе и качестве его жизни. К тому же такой диагноз – источник неоправданно высоких показателей выживаемости больных раком предстательной или молочной железы.

В целом проблема гипердиагностики относится не только к онкологии. Например, магнитно-резонансная томография головного мозга часто неожиданно выявляет некие не очень понятные отклонения от «нормы», которые клинически никак не проявляются, т. е. человека они не беспокоят. Такие случайные находки часто

© Д.Г. Заридзе, 2017



влекут за собой дополнительное обследование, с применением еще более чувствительных инвазивных методов диагностики, а иногда и ненужное лечение, вплоть до хирургического.

Гипердиагностика и последующее чрезмерное или вовсе ненужное лечение и связанные с ним риски – наиболее опасное последствие внедрения массового обследования населения или так называемой *диспансеризации*, которая набирает обороты в России. В западных странах программы скрининга для раннего выявления рака критически пересматривают и от некоторых из них просто отказываются.

Заболеваемость, выживаемость и смертность

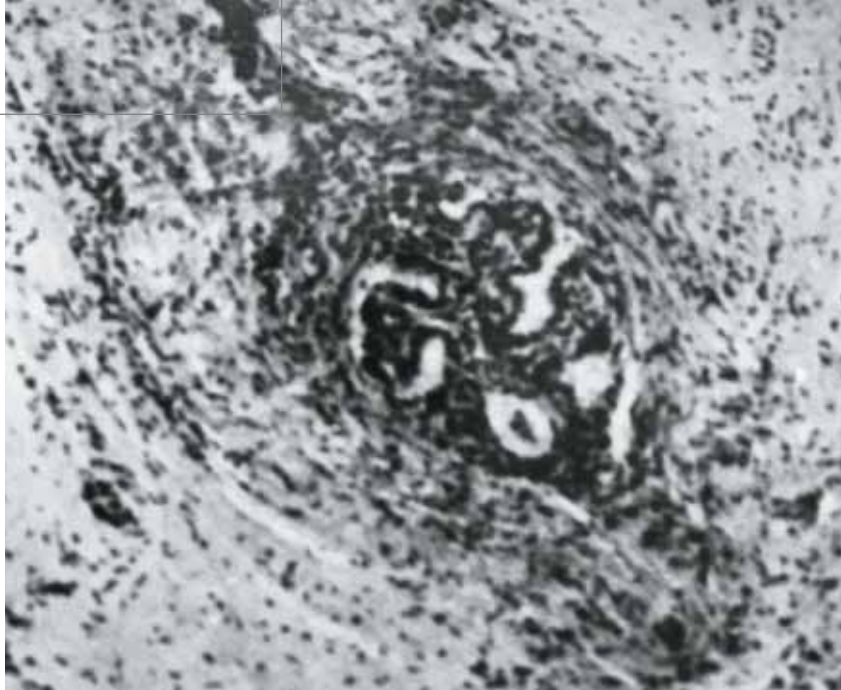
Выявление клинически незначимых *латентных* (скрытых) раков возможно при наличии в популяции их значительного «резервуара». После первых случайных находок латентных новообразований был

ЗАРИДЗЕ Давид Георгиевич – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва). Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники (2007)

предпринят их целевой поиск, тщательное исследование органов и тканей во время вскрытия умерших от неонкологических заболеваний. В результате врачи и ученые получили информацию о частоте встречаемости латентного рака. Наиболее известные примеры относятся к раку предстательной и щитовидной желез.

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы давно привлекла внимание патологов и клиницистов. Длительное наблюдение пациентов с диагнозом папиллярной микрокарциномы показало, что их продолжительность жизни не отличается

Случай папиллярной микрокарциномы щитовидной железы. Опухоль представлена несколькими железисто-папиллярными структурами в центре микрофотографии. Видна значительная лимфоидная инфильтрация, степень выраженности которой является важным прогностическим маркером не только рака щитовидной железы, но и, в принципе, всех злокачественных опухолей. Маленькие черные клетки – это лимфоциты.
По: (Заридзе, 1973)



М. н. с. Д. Г. Заридзе, его учитель академик Николай Александрович Краевский и ныне академик, а тогда с. н. с. Юрий Николаевич Соловьев. 1973 г.

от ожидаемой продолжительности жизни практически здоровых людей того же пола и возраста (Заридзе, 1973).

На основе данных, полученных при вскрытиях, можно предсказать частоту латентных раков в популяции и сравнить этот показатель с риском смерти от злокачественной опухоли того или иного органа. Латентный рак предстательной железы встречается очень часто: по данным разных авторов, он обнаруживается в 30–70 % случаев вскрытий мужчин старше 60 лет, умерших от неонкологических болезней (Breslow *et al.*, 1977; Stamatidou *et al.*, 2006). При этом популяционный риск умереть от рака простаты у мужчин в возрасте за шестьдесят всего 4 %.

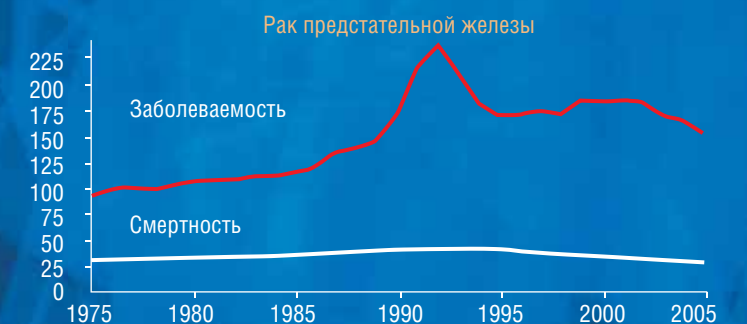
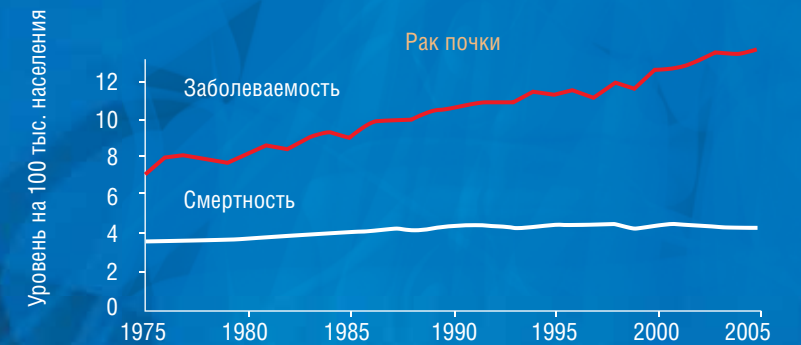
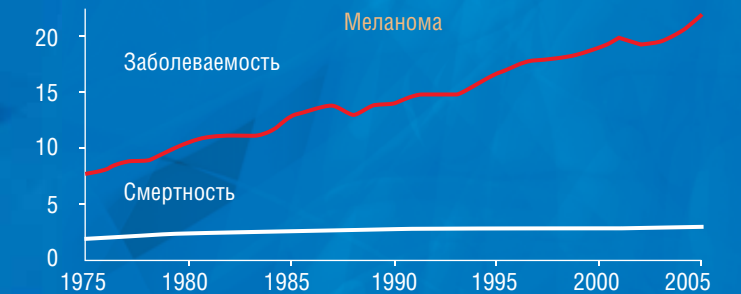
Латентные раки щитовидной железы встречаются на вскрытии еще чаще, в 35–90 % случаев, а риск смерти от этой формы рака – всего 0,1 %. Клинически незначимый рак молочной железы может быть случайной находкой в 10–39 % случаев (Welch, Black, 2010), но риск смерти от этого заболевания не превышает 4 %. Таким образом, вероятность гипердиагностики этих заболеваний велика и по подсчетам составляет для рака простаты – около 90 %, рака щитовидной железы – 99 %, и рака молочной железы – 41–90 % (Harach *et al.*, 1985; Welch, Black, 2010).

Судить о факте гипердиагностики крайне трудно в случае конкретного человека, но относительно легко – на уровне популяции: для этого надо сравнить статистические данные заболеваемости и смертности. Быстрый рост заболеваемости (или, точнее, выявляемости) той или иной формы рака в результате внедрения новых высокочувствительных методов диагностики при

Динамика заболеваемости (выявляемости) и смертности от рака щитовидной железы, меланомы, рака почки, рака предстательной железы и рака молочной железы (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results) в 1975–2005 гг. (Welch, Black, 2010). При росте заболеваемости смертность стабильна или немного снижается. Пик на графике заболеваемости раком предстательной железы объясняется массовым внедрением скрининга с последующим спадом скрининговой активности

стабильной или уменьшающейся смертности указывает на возможность гипердиагностики. Например, в США рост заболеваемости раком щитовидной железы, почки, предстательной железы, молочной железы и меланомой кожи не только не сопровождался ростом смертности, но смертность от некоторых перечисленных форм рака даже снизилась (Welch, Black, 2010).

Американские авторы объясняют рост заболеваемости раком молочной железы гипердиагностикой, вызванной широким распространением маммографического скрининга, а предстательной железы – тестированием на простатический специфический антиген (ПСА). Анализ на ПСА, белковый маркер патологии предстательной железы,



а не только рака, с 2014 г. не рекомендован к использованию в скрининговых программах из-за низкой специфичности и в результате гипердиагностики (Ibid). В то же время некоторое снижение смертности от этих форм рака, по мнению тех же авторов, обусловлено не только прогрессом в лечении, но и ранней диагностикой клинически значимых опухолей.

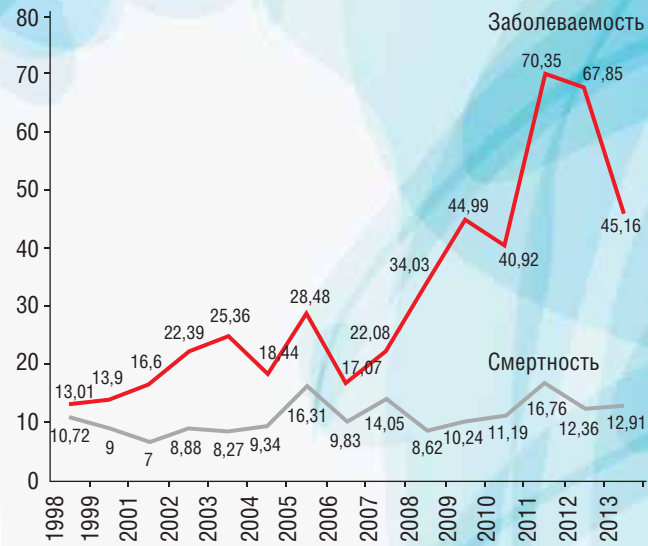
Внутрипротоковый рак молочной железы *in situ*, до того как в 1980 г. получил распространение маммографический скрининг, встречался очень редко, составляя не более 2% всех случаев рака молочной железы (Rosner *et al.*, 1980). Но после внедрения скрининга выявляемость этой патологии резко выросла, составив к 2002 г. около 20% случаев, диагностируемых на *преинвазивной* (ранней) стадии (Ernster *et al.*, 2002), а применение магнитно-резонансной томографии увеличило эту цифру до 30% (Kuhl *et al.*, 2007).

Рост заболеваемости раком щитовидной железы или, точнее, выявляемости клинически незначимых латентных образований – следствие широкого распространения *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов шеи. Изучив динамику заболеваемости в развитых странах, исследователи из Международного агентства по изучению рака (МАИР) пришли к заключению, что в течение последних двух десятилетий количество случаев гипердиагностики рака щитовидной железы в двенадцати развитых странах достигло почти полу-миллиона случаев: 470 тыс. мужчин и 9 тыс. женщин (Vaccarella *at al.*, 2016). Рост заболеваемости раком почки тоже в большой степени объясняется распространением УЗИ – в этом случае органов брюшной полости. Так называемая *онкологическая настороженность* дерматологов и широкое применение диагностической процедуры *дерматоскопии* позволяет выявлять клинически незначимые меланомы кожи, динамика роста выявляемости которых в США отражает динамику роста частоты дерматоскопий.

И во всех этих случаях нет оснований говорить о том, что изменилось влияние известных факторов риска рака, за счет которых может расти заболеваемость, хотя нельзя полностью исключить истинный рост заболеваемости, например, раком почки за счет распространения в популяции таких факторов риска, как избыточный вес и недостаток физической активности.

В России и в Америке – одна картина

Чтобы понять, как влияет гипердиагностика на уровень заболеваемости раком в нашей стране, мы, используя данные статистики заболеваемости и смертности от рака, которые предоставили коллеги из МНИО им. П. А. Герцена, провели исследование, аналогичное американскому. Мы сравнили динамику заболеваемости



Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Сахалинской области. Рост заболеваемости в 5–6 раз за 5 лет невозможно объяснить ничем, кроме гипердиагностики. После того, как врачи «умерили пыл» проведения ПСА-скрининга, заболеваемость начала снижаться. Примерно такую же динамику по этой патологии можно видеть на примере США

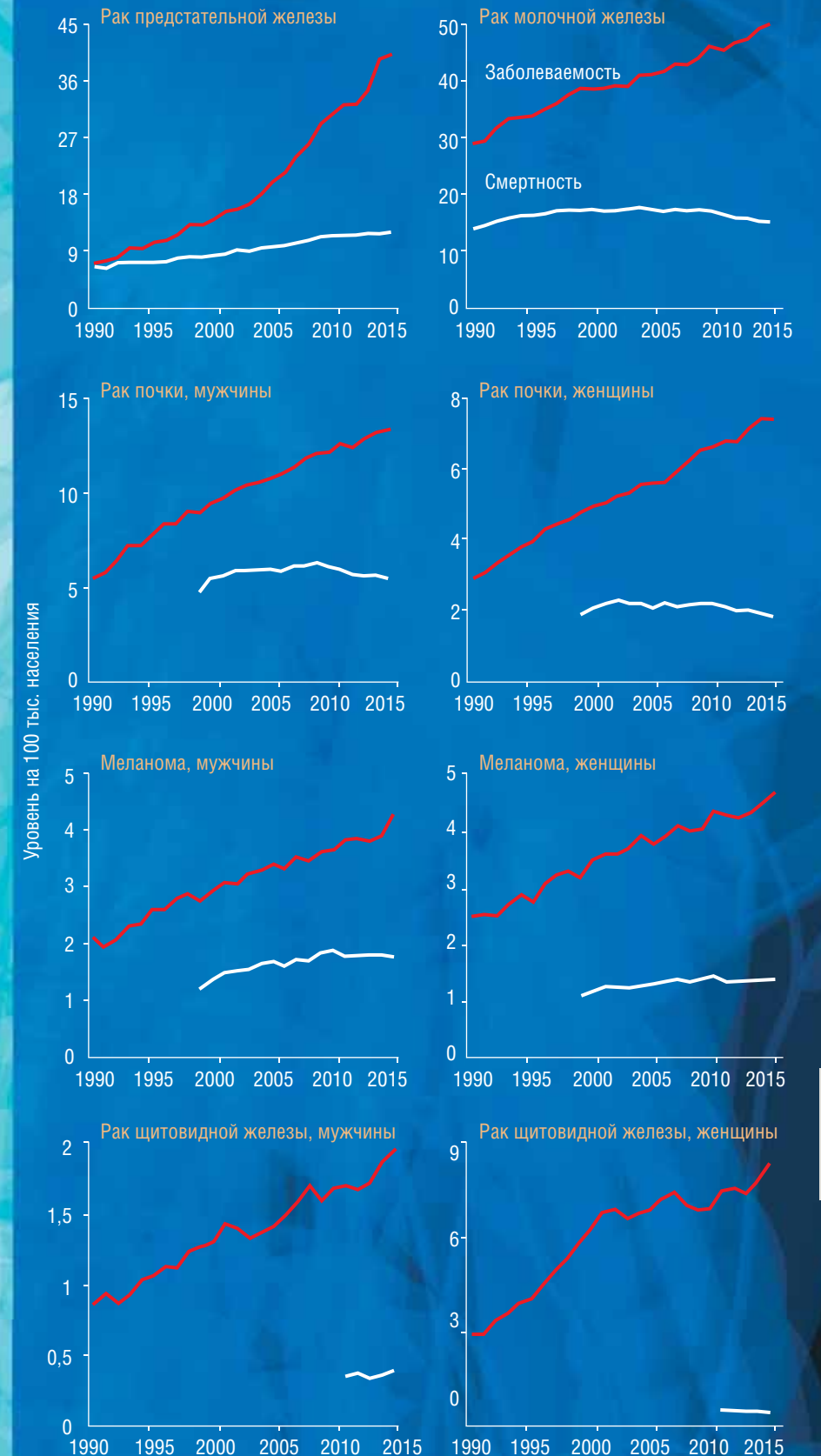
меланомой, раком почки, предстательной, молочной и щитовидной желез с динамикой смертности от этих болезней и получили похожие результаты: резкий рост заболеваемости и незначительный рост смертности с дальнейшей стабилизацией или некоторым снижением.

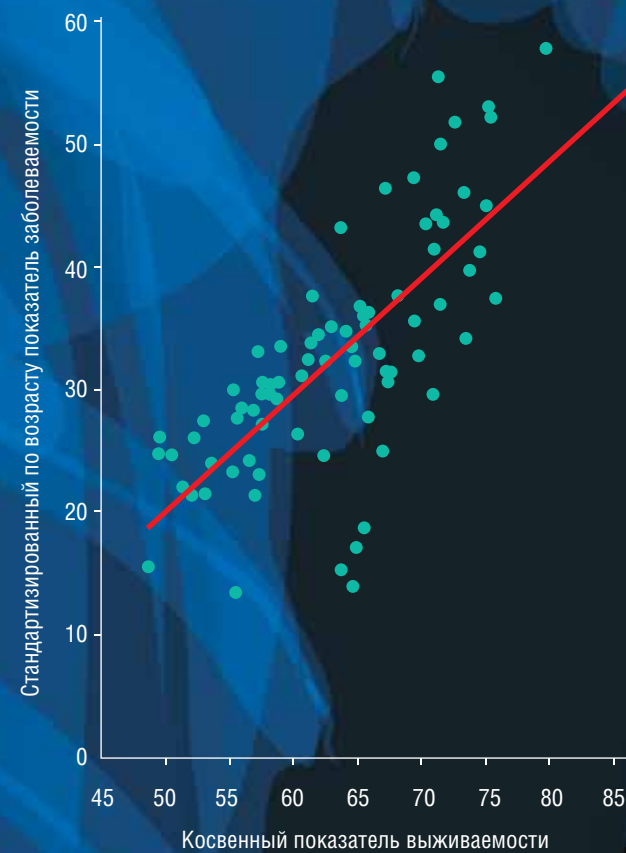
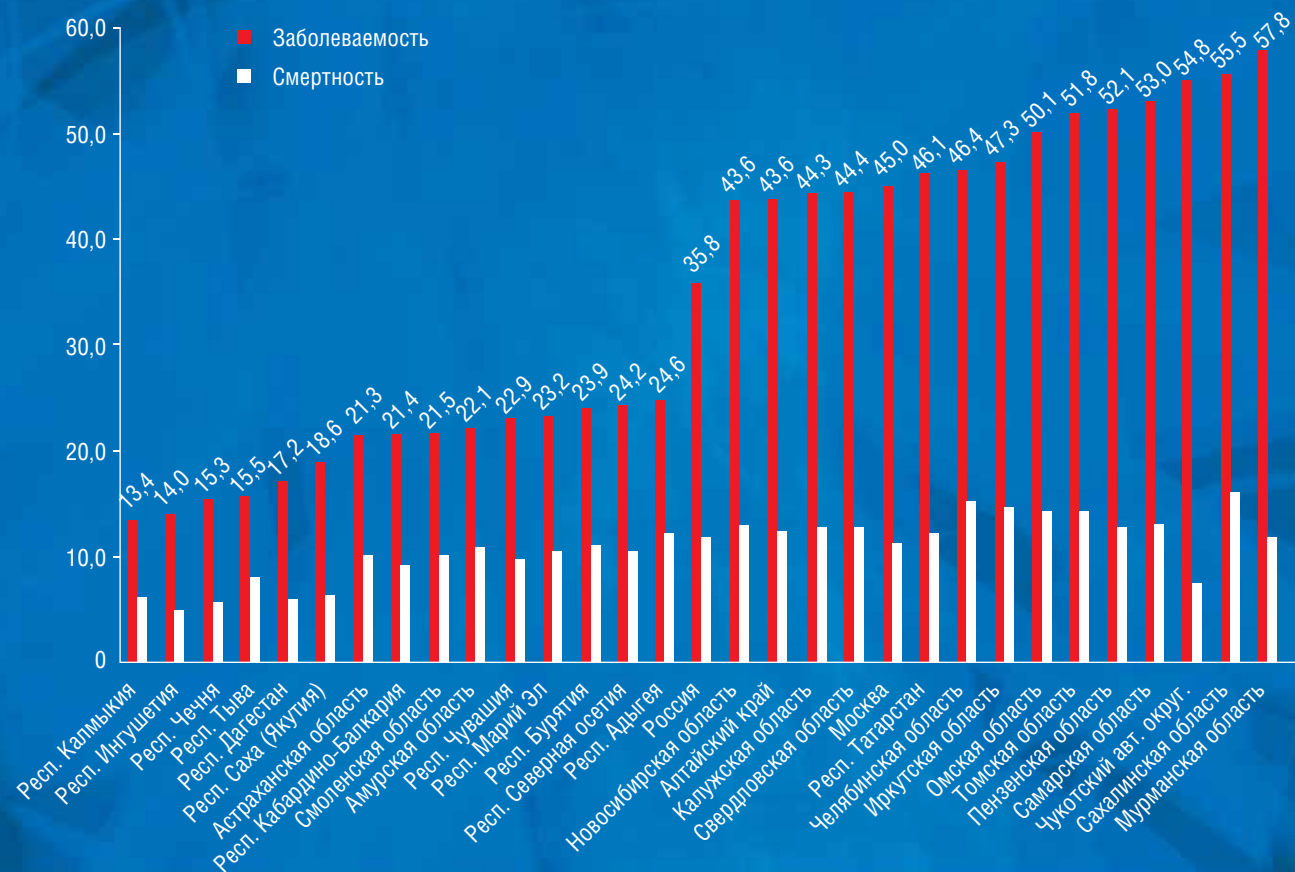
Существует колоссальная разница между показателями заболеваемости раком предстательной и щитовидной железы в разных регионах России, а разница по смертности при этом далеко не так ярко выражена. Мы выяснили, что у пациентов с раком предстательной и щитовидной желез заболеваемость достоверно коррелирует с выживаемостью, т. е. в регионах с высокой заболеваемостью наблюдается высокая выживаемость. Это говорит о том, что заболеваемость растет за счет роста выявляемости клинически незначимых образований, а высокий показатель выживаемости указывает на то, что продолжительность жизни этих пациентов была бы такой же и без лечения.

Как и в Америке, в России значительный рост заболеваемости раком за последние два десятилетия нельзя объяснить только ростом влияния известных

В США выживаемость при раке молочной железы достигает 90%, а при раке простаты – 100%. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы не отличается от ожидаемой продолжительности жизни людей того же пола и возраста. Эти очень высокие показатели выживаемости в значительной степени являются результатом гипердиагностики

Динамика заболеваемости и смертности от рака щитовидной железы, меланомы, рака почки, рака предстательной и молочной желез в России, период 1990–2015 гг. К сожалению, данные по смертности есть не за все годы. Общая картина похожа на результаты, полученные в США: резкий рост заболеваемости и незначительный рост смертности с дальнейшей стабилизацией и некоторым снижением





Показано, что в регионах, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, в рост заболеваемости раком щитовидной железы внес свой вклад скрининг УЗИ. До 40% случаев рака щитовидной железы в этих регионах можно отнести к гипердиагностике (Ivanov *et al.*, 2012)

Литература

Zaridze D.G., Proton P.M. О маленьком раке щитовидной железы // *Архив патологии*. 1973. Т. XXXV, № 12. С. 24–27

Breslow N., Chan C.W., Dhom G. *et al.* Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France // Int. J. Cancer*. 1977. V. 15. N. 20. P. 680–688.

Ernster V.L., Ballard-Barbash R., Barlow W.E. *et al.* Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. V. 16. P. 94. P. 1546–1554.

Grand Challenge CRUK. <https://www.cancerresearchuk.org/.../grand-challenge-award>.

Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V.M. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study // *Cancer*. 1985. V. 56. N. 1. P. 531–538.

Ivanov V.K., Kashcheev V.V., Chekin S.Y. *et al.* Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period) // *Radiat Prot Dosimetry*. 2012. V. 151. P. 489–499.

Kuhl C.K. Current status of breast MR imaging // *Part. Clinical applications. Radiology*. 2007. V. 244. N. 3. P. 672–691. Review.

Rosner D., Weiss L., Norman M. Ultrasonography in the diagnosis of breast disease // *J. Surg. Oncol.* 1980. V. 14. P. 83–96.

Stamatiou K., Alevizos A., Perimeni D. *et al.* Frequency of impalpable prostate adenocarcinoma and precancerous conditions in Greek male population: an autopsy study // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006. V. 9. P. 45–49.

Vaccarella S., Franceschi S., Bray F. *et al.* Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis // *N. Engl. J. Med.* 2016. V. 18.N. 375. P. 614–617.

Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. V. 102. N. 5. P. 605–613.

или гипотетических факторов риска, а многократное увеличение разрыва между заболеваемостью и смертностью не может быть только следствием прогресса в лечении онкологических заболеваний. В эти годы и в нашей стране происходило широкое внедрение в практику высокочувствительных диагностических методов: ПСА, маммографии, УЗИ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, способных выявить латентные клинически незначимые новообразования.

Что же делать? Одним из моментов должно стать изменение терминологии в отношении клинически незначимого, латентного рака. Нужно исключить из диагнозов слова «рак» или «карцинома» и принять термины, отражающие истинную биологическую природу этих образований. Такой терминологический прецедент в онкологии уже есть, это диагноз «интраэпителиальная дисплазия шейки матки».

Методом выбора ведения пациентов с бессимптомными, клинически незначимыми, латентными новообразованиями должен стать отказ от агрессивной

Регионы России с наибольшей (57,8 случаев на 100 тыс. населения) и наименьшей (13,4 случаев) заболеваемостью раком предстательной железы в 2011–2015 гг. *Справа* – график корреляции ($R = 0,75$; $p < 0,0001$) между заболеваемостью и показателем выживаемости больных раком предстательной железы в 82 регионах РФ

терапии. Такая тактика позволит избежать ненужного, чрезмерного вмешательства, что, в свою очередь, предотвратит ухудшение качества жизни пациентов (сколько изуродовали мужчин на основании ПСА-тестирования!), а также приведет к сокращению расходов на лечение.

К сожалению, у нас пока нет точных критериев, биомаркеров для определения прогноза, позволяющих отличить клинически незначимые образования от тех, которые прогрессируют. Необходимо проведение комплексных исследований, включая молекулярные,

клинические, эпидемиологические. Крайне необходимо создание регистра пациентов с клинически незначимыми образованиями, с последующим длительным наблюдением за ними.

Такие исследования уже ведутся. Есть программа под названием *Grand Challenge CRUK*, которая финансируется британским онкологическим исследовательским фондом *Cancer Research UK*. Цель работы группы ученых из Великобритании, Нидерландов и США – выявить биологические маркеры прогрессии внутрипротокового рака молочной железы. Изучаются образцы тканей, взятые во время операции у женщин с этим диагнозом, собирается клиническая информация о пациентках, наблюдается развитие заболевания и дается его прогноз.

Пока нет четких критериев, нет ответа на вопрос, когда лечить необходимо, а когда нужно просто наблюдать. Но врачи должны знать об этой проблеме и одной из своих профессиональных задач ставить предотвращение практики чрезмерного агрессивного лечения, способного навредить пациенту.