

Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, И.С. Стилиди

Новая парадигма скрининга и ранней диагностики: оценка пользы и вреда

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

«Научное доказательство или мнение:
первое основано на знании,
а второе на невежестве»
Hippocrates (460 BC — 377 BC)

«Здравый смысл: дельный, основательный, обиходный смысл, свободный от хитросплетений ума»
Ной Вебстер (1811)

В статье представлены научные данные, подтверждающие новую парадигму, что «ранний» диагноз — не всегда благо» и доказывающие, что скрининг и ранняя диагностика может приносить больше вреда, чем пользы. В результате скрининга в ряде случаев выявляются образования, которые хотя и имеют гистологические признаки злокачественности, часто клинически незначимы, т.е. имеет место гипердиагностика. К таким образованиям, в первую очередь, относятся латентные раки предстательной железы и щитовидной железы. Рост заболеваемости некоторыми формами рака в США и других развитых странах в результате массового внедрения ПСА скрининга, маммографии, ультразвукового исследования органов шеи и других высокочувствительных методов диагностики, при стабильной или снижающейся смертности является признаком гипердиагностики. В России также отмечается выраженный рост заболеваемости раком предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, почки и меланомы, при этом смертность от этих форм рака стабильна или снижается.

В рандомизированных клинических исследованиях эффективности скрининга рака предстательной и молочной железы значительный избыток выявленных случаев рака в группе скрининга по сравнению с контрольной группой указывает на гипердиагностику. С увеличением длительности наблюдения (10-15 лет) количество избыточных случаев в группе скрининга уменьшается. Однако в ряде исследований и через 10-15 лет не произошло уравнение количества случаев рака в опытной и контрольной группе, т.е. подтвердился факт гипердиагностики. Так, что проблема гипердиагностики актуальна и в контролируемых клинических исследованиях, несмотря на детально выверенный протокол и строгое ему следование. Опасность

гипердиагностики в реальной жизни, ежедневной практике, а особенно при оппортунистическом скрининге, который, по определению, проводится без контроля качества, значительно выше. Гипердиагностика часто приводит к ненужным, иногда чрезмерным вмешательствам и ухудшению качества жизни пациентов, которые не являются онкологическими больными.

Отказ от агрессивной терапии и активное наблюдение должен стать методом выбора для ведения пациентов с бессимптомными новообразованиями, выявленными на скрининге. Такая тактика позволит избежать ненужных и чрезмерных вмешательств, что, в свою очередь, предотвратит ухудшение качества жизни пациентов и, кроме того, приведет к сокращению расходов на лечение.

Рост заболеваемости всеми злокачественными образованиями у российских как и у американских мужчин определяется ростом заболеваемости раком предстательной железы.

Ключевые слова: гипердиагностика, скрининг, ранняя диагностика, динамика заболеваемости и смертности, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы

Традиционная парадигма утверждает, что «ранний» диагноз всегда благо, новая, что «ранний» диагноз — не всегда благо. Новая парадигма основана на научных данных, традиционная — на мнении, подкреплённом здравым смыслом. Однако наука не всегда оказывается на стороне здравого смысла. Более того, научные данные часто входят в противоречие со здравым смыслом, т.е. наука может быть против здравого смысла!

Целью нашей обзорной статьи является представить научные данные, подтверждающие новую парадигму и доказывающие, что в ряде случаев скрининг и, соответственно, ранняя диа-

гностика, может приносить больше вреда, чем пользы. В то же время, среди врачей и, в первую очередь, онкологов укоренилось мнение о безусловной пользе скрининга и ранней диагностики, т.е. они придерживаются традиционной старой парадигмы.

Скрининг — раннее выявление злокачественных опухолей до появления симптомов заболевания. Скрининг должен приводить к снижению смертности. Повышение выявляемости не является доказательством эффективности скрининга. Улучшение выживаемости также не является доказательством эффективности скрининга. Скрининг должен быть направлен на выявление опухолей (образований), которые в отсутствие скрининга прогрессируют и дают метастазы и, соответственно, могут привести к смерти. В то же время, некоторые обнаруженные в результате скрининга опухоли, хотя и имеют гистологические признаки злокачественности, клинически незначимы. К таким образованиям относятся внутрипротоковый рак *in situ* молочной железы, фокальный *in situ* рак простаты, бронхоальвеолярный *in situ* рак легкого и фокальный *in situ* рак щитовидной железы, т.е. имеет место гипердиагностика [1]. Пациенты с этими опухолями могут подвергаться (и часто подвергаются) чрезмерному лечению, которое зачастую приводит к осложнениям и отрицательно влияет на качество жизни.

«Гипердиагностика» — обнаружение при скрининге или другой форме диагностической активности с использованием современных высокочувствительных методов бессимптомного новообразования, которое вне скрининга не проявляет себя клинически, не прогрессирует и не приводит к смерти. «Гипердиагностику» не следует путать с ложноположительным результатом, т.е. с позитивным тестом у человека, у которого в дальнейшем не будет диагностирован рак. Термин «гипердиагностика» относится к обстоятельству, когда у индивида с положительным тестом действительно есть новообразование, которое имеет все гистологические признаки рака. Однако это новообразование не прогрессирует или прогрессирует очень медленно, настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение всей ожидаемой продолжительности жизни. Индивиды, у которых при скрининге или других формах диагностической активности выявлено такое образование, умирают от других причин [2].

Гипердиагностика часто приводит к ненужным, иногда чрезмерным вмешательствам и, кроме того, является источником неоправданно позитивной статистики 5-летней выживаемости больных раком молочной железы и раком простаты, выявленных на скрининге, у значитель-

ной части которых, фактически, не было злокачественной опухоли [1].

Необходимым условием для гипердиагностики является наличие некоего «резервуара» латентных раков, которые приобретают клиническое значение, т.е. выявляются в результате применения новых чувствительных методов исследования [2]. Термину «латентный рак» много лет. Его начали использовать патологоанатомы для характеристики случайно обнаруживаемых на вскрытии маленьких опухолей, имеющих гистологическую структуру рака. Наиболее известные примеры клинически незначимых новообразований: латентный рак простаты и латентный папиллярный рак щитовидной железы [3, 4].

Целевой поиск этих образований на вскрытиях показал, что они встречаются довольно часто. Так, например, на вскрытиях в результате детального исследования срезов всей предстательной железы, латентные раки выявлялись по разным данным у 30-70% мужчин старше 60 лет [5, 6]. В исследовании, которое включало 100 вскрытий и в котором были получены серийные срезы щитовидной железы толщиной 2,5 мм, папиллярный рак обнаружен у 36% всех умерших. Авторы считают, что частота рака щитовидной железы размером меньше 2,5 мм должна быть значительно больше и может достигать 100% [7]. Латентный рак встречается и в молочной железе. Суммарный анализ результатов 7 вскрытий показал, что в молочной железе женщин, умерших от других причин, латентный рак встречается в 10-39% [8]. Новообразования, выявляемые на вскрытии людей, умерших от других причин, а также при скрининге или других типах активной диагностики, представляют собой некий резервуар патологии, который оставался «нетронутым» до внедрения программ скрининга и появления современных высокочувствительных методов доклинической диагностики.

Экстраполирование данных вскрытий позволяет предсказать частоту латентных раков в популяции и сравнить этот показатель с риском смерти от рака этих органов. Соответственно, частота латентного рака простаты у мужчин в возрасте старше 60 лет должна составлять 30-70%, в то время как риск смерти от рака простаты у мужчин этого возраста на порядок ниже (4%). Латентный рак в щитовидной железе встречается еще чаще, в 36-100%, а риск смерти от этой формы рака всего 0,1%. В молочной железе клинический незначимый рак может быть случайной находкой у 7-30% женщин, а риск смерти от этого заболевания не превышает 4% [8].

В нашей статье, опубликованной в 1984 г., мы писали, что «резкий» рост заболеваемости раком предстательной железы в США, который

последовал за внедрением ПСА скрининга, является в значительной степени результатом выявления маленьких локализованных образований так называемого латентного рака. Эти образования клинически незначимы, не прогрессируют, не дают метастазов и никак не влияют на состояние здоровья и продолжительность жизни», а в 1987 году, в статье, опубликованной в *Br. J. Urology*, предложили выделить латентный, клинически индолентный рак простаты в отдельную клиническую форму [4, 9].

Наиболее убедительные доказательства гипердиагностики получены в результате проследования участников рандомизированных исследований скрининга рака молочной железы и простаты. Сравнение заболеваемости и смертности от рака молочной железы в группе, в которой проводился маммографический скрининг с контрольной группой (в которой маммографический скрининг не проводился), показало снижение смертности от рака молочной железы на 20%, что в абсолютных цифрах соответствует 40 случаям предотвращенной смерти от рака молочной железы. В то же время, в группе скрининга было отмечено превышение заболеваемости на 19%, что в абсолютных цифрах соответствует 129 случаям гипердиагностики рака. Абсолютные цифры рассчитаны для 10 000 женщин в возрасте 50-69 лет, которые участвовали в маммографическом скрининге в течение 20 лет [10].

По данным разных авторов доля гипердиагностики, т.е. когда гистологически подтвержденный рак молочной железы оказывается клинически незначимым, значительно варьирует и зависит от длительности наблюдения за участниками скрининга. В исследованиях, в которых популяция женщин наблюдалась менее 10 лет, процент гипердиагностики высок (20%-30%). В то же время, в результате длительного наблюдения (10-20 лет) процент гипердиагностики снижается до 10% и ниже. Smith et al. объясняют это наблюдение тем, что в группе скрининга выявляют как клинически значимые, так и латентные раки [11]. В то же время, заболеваемость раком молочной железы в контрольной группе определяют исключительно клинически манифестирующие опухоли. Однако со временем заболеваемость в контрольной группе постепенно догоняет заболеваемость в группе скрининга. В ней, по-прежнему, продолжают выявлять опухоли на основании клинических проявлений, включая те опухоли, которые, если бы в этой группе проводился скрининг, были бы обнаружены раньше. В опытной же группе в результате скрининга образуется дефицит рака молочной железы, так как часть из них была выявлена на латентной стадии. Из анализа следует, что со

временем (возможно и через 10–20 лет) эти латентные раки или, по крайней мере, некоторые из них, начнут прогрессировать.

Несмотря на то, что вышеприведенный анализ, казалось бы, снимает проблему гипердиагностики рака молочной железы, возникают новые проблемы как медицинского, так и этического характера. Является ли выявление и лечение рака на латентной стадии благом для женщины, даже если учесть, что через определенный промежуток времени, который может исчисляться годами, а иногда и десятками лет, этот рак начнет прогрессировать? Боюсь, что на этот вопрос нет простого ответа. Однако интуиция подсказывает, что ни одна женщина не согласится считать себя «онкологической больной» со всеми вытекающими из этого обстоятельствами, включая операцию и лекарственное лечение, на 10-20 лет раньше фактического начала заболевания.

В дополнение необходимо отметить, что в ряде исследований длительное наблюдение за участниками скрининга не привело к уравнению заболеваемости раком молочной железы в опытной и контрольной группе. Исследование в Мальмо показало, что после 15 лет наблюдения в группе скрининга все еще было на 115 случаев рака молочной железы больше, чем в контрольной группе. Таким образом, длительное наблюдение за участниками скрининга не привело к уравнению заболеваемости между группой скрининга и контрольной группой. На основании этого можно сделать вывод, что в этом исследовании у 115 женщин имела место гипердиагностика рака молочной железы со всеми вытекающими из этого последствиями [12].

В Европейском рандомизированном исследовании ПСА-скрининга рака простаты после 9 лет наблюдения смертность от рака простаты была на 20% ниже в группе скрининга, чем в контрольной группе. Однако в группе скрининга было диагностировано на 88% больше раков, чем в контрольной группе, или больше на 37,6 случая/1000 мужчин, которым проводилось ПСА-тестирование [13]. Похожие результаты получены и после 11 и 13 лет наблюдения. Смертность от рака простаты в группе скрининга была на 21% ниже, чем в контрольной группе. В то же время, выявляемость рака в группе скрининга оставалась выше, чем в контрольной группе. Однако следует отметить, что избыток выявляемых в группе скрининга образований предстательной железы снижался с увеличением сроков наблюдения. После 9 лет наблюдения в группе скрининга было выявлено на 88% больше новообразований, а после 13 лет наблюдения избыток выявленных при скрининге новообразований снизился до 58% [14].

В статье той же группы исследователей «Абсолютный эффект скрининга рака простаты: соотношение вреда и пользы в зависимости от центра — участника Европейского рандомизированного исследования скрининга рака простаты» представлен анализ влияния скрининга на смертность и заболеваемость (выявляемость) раком простаты. Избыток заболеваемости (выявляемости) новообразований простаты в группе скрининга по сравнению с контрольной группой был наивысшим в Нидерландах (6,3%) и наименьшим в Италии (1,5%). Количество случаев гипердиагностики, соответственно, было самым высоким в Нидерландах (1 случай на 20 ПСА протестированных мужчин) и низким в Италии, (1 случай на 69 ПСА-протестированных мужчин). Снижение смертности от рака простаты было достигнуто во всех странах, но наибольший эффект был достигнут в Швеции и Нидерландах. Анализ вероятности снижения смертности в группе скрининга (т.е. пользы) в сравнении с вероятностью избытка заболеваемости или гипердиагностики (т.е. вреда) показал, что в Швеции и Нидерландах имело место как наибольшее снижение смертности, так и наибольшая избыточная выявляемость (гипердиагностика). В других четырех центрах (Бельгия, Финляндия, Испания и Италия) отмечены как небольшое снижение смертности, так и относительно небольшая избыточная выявляемость. В Швейцарии же избыток выявляемости в группе скрининга не компенсировался снижением смертности. Отмечена статистически достоверная корреляция между снижением смертности от рака простаты и ростом избыточной выявляемости (гипердиагностики) в группе скрининга (коэффициент корреляции = 0,76). Авторы делают вывод, что выраженный позитивный эффект интенсивного ПСА-скрининга, т.е. снижение смертности (т.е. польза), взаимосвязан с отрицательным эффектом избытка выявляемости или гипердиагностикой (т.е. вредом). Так что повышение чувствительности метода, направленное на снижение смертности, приводит к повышению гипердиагностики [15].

Проблема гипердиагностики возникает и при скрининге такой быстротекущей злокачественной опухоли как рак легкого. В Японии в результате первого тура скрининга с использованием спиральной КТ было выявлено в 10 раз больше раков, чем в той же популяции при скрининге при помощи рентгенографии грудной клетки [16]. Примечательно, что 50% лиц, у которых был выявлен рак легкого, никогда не курили [17]. Учитывая то, что риск рака легкого в более, чем в 15 раз выше у курящих, чем у некурящих, большая часть раков легкого, выявленных в этом исследовании у некурящих, скорее всего,

является результатом 24-33% гипердиагностики. Рандомизированные исследования по изучению эффективности скрининга среди групп повышенного риска с применением объемной КТ показали снижение смертности на 9,7-12,8% и 24% [18, 19]. В этих исследованиях результат считался положительным, если объем выявленного узла превышал 3 мм³ и его объем удваивался в течение 2 мес. наблюдения. Однако, несмотря на детально выверенный протокол и строгое ему следование, имела место гипердиагностика. Через 10 лет после рандомизации, т.е. начала исследования и 4,5 лет после последнего раунда скрининга, в группе скрининга было выявлено 44 (19,8%) избыточных случаев рака легкого по сравнению с контрольной группой, т.е. 44 случая рака легкого были диагностированы, как минимум, за 5,5-10 лет до появления клинических симптомов. Как и в других исследованиях эффективности скрининга, в частности рака молочной железы и рака простаты, которые мы обсудили выше, с удлинением срока наблюдения количество гипердиагностированных случаев уменьшилось. В обсуждаемом исследовании один дополнительный год наблюдения привел к снижению избыточных случаев рака легкого до 18 (8,9%) [19].

Vickers et al. проанализировали динамику заболеваемости раком простаты в США с 1987 по 1995 гг. [20]. Этот период был выбран авторами в связи с тем, что ПСА-скрининг начал распространяться в США в конце восьмидесятых годов и достиг максимума в середине 90-х. Анализ показал значительное превышение наблюдаемой заболеваемости по сравнению с ожидаемой. Причем, число превышения или гипердиагностики росло с возрастом: с 20 000 случаев гипердиагностики в возрастной группе 50-54, до 40 000 — в возрасте 55-59, 77 000 — в возрасте 60-64 и 116 000 — в возрастной группе 65-69.

Аналогичный анализ, проведенный в Австралии за период с 1982 по 2012 гг., показал, что в этой стране за 30 лет число гипердиагностированных раков у мужчин составило 18 295 случая или 28% от всех диагностированных за этот период случаев рака. Гипердиагностика включает 8 626 случаев (42%) рака предстательной железы, 8 315 случаев (58%) меланомы, 483 случая (33%) рака щитовидной железы и 861 случай (42%) рака почки. Число гипердиагностированных случаев у женщин составило 11 000 или 18% от всех диагностированных случаев рака: рака молочной железы — 3 957 (28%), меланомы — 5 634 (54%), щитовидной железы — 851 (73%), рака почки — 668 (55%) [21]. Роль скрининга в гипердиагностике рака детально рассматривается в еще одной недавно опубликованной статье из Австралии [22]. Необходимость разработки

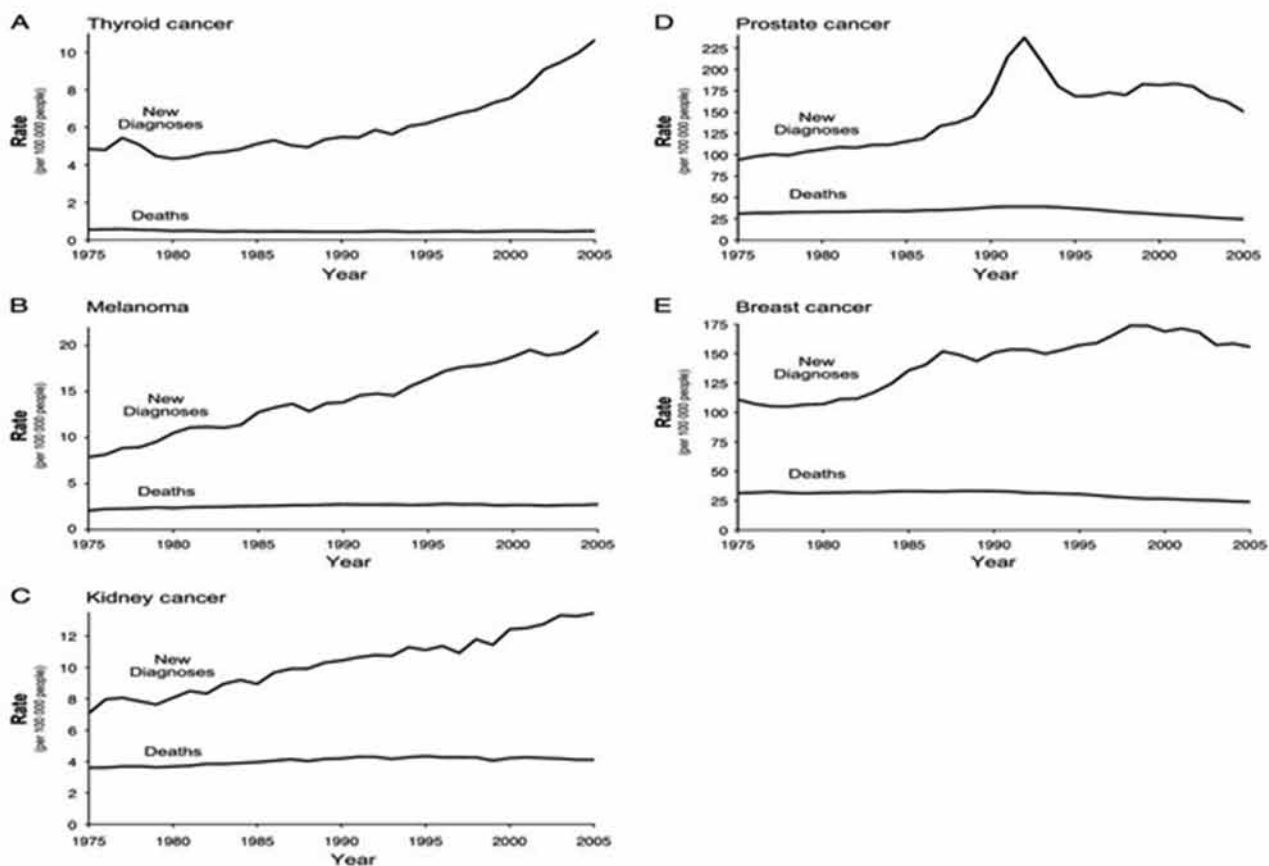


Рис. 1. Динамика заболеваемости (диагностирования) и смертности от А) рака щитовидной железы, В) Меланомы, С) рака почки, D) рака простаты и Е) рака молочной железы. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) data from 1975 to 2005

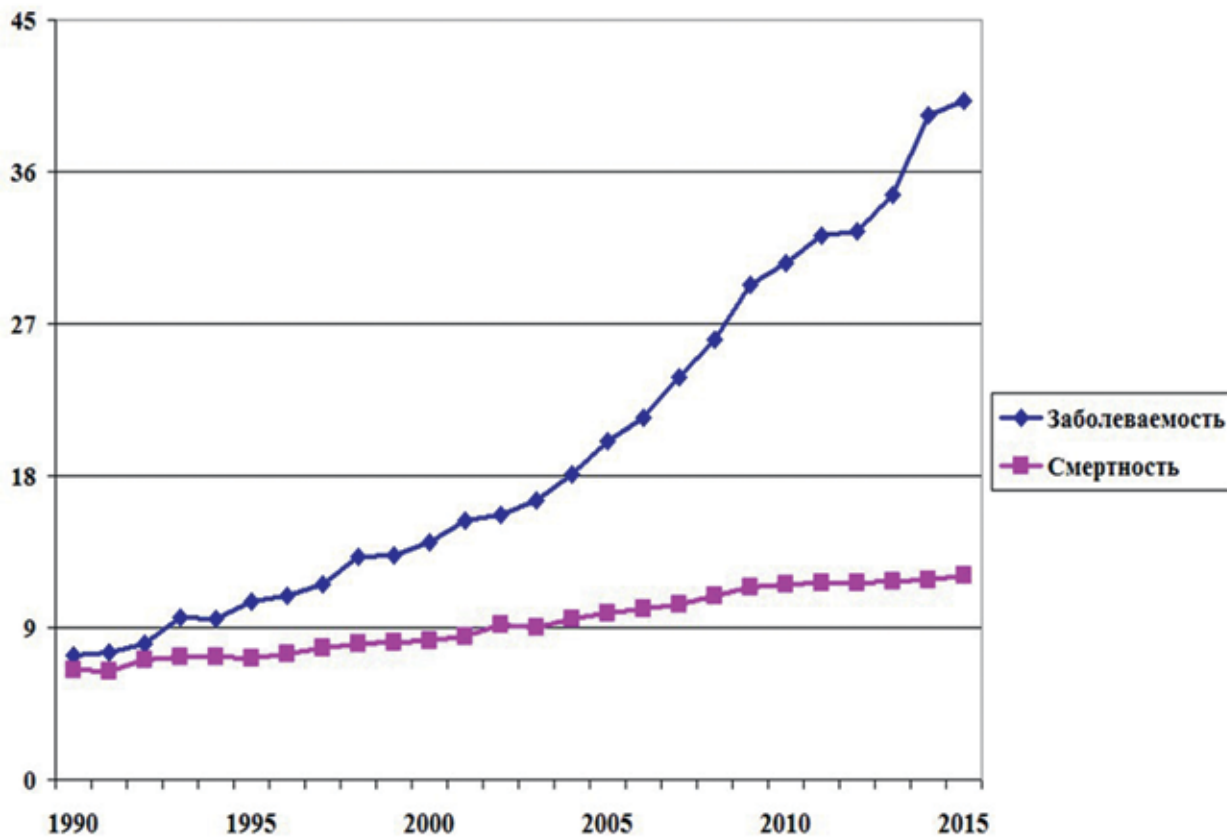


Рис. 2. Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в России

ориентированных на риск протоколов скрининга и строгое следование протоколу представляется авторам единственным возможным направлением для повышения соотношения «пользы» к «вреду», которое, по мнению авторов статьи, в данный момент не в пользу скрининга.

Сравнение динамики заболеваемости с динамикой смертности в популяции может дать представление о влиянии гипердиагностики на уровень заболеваемости и ее динамику. Быстрый рост заболеваемости той или иной формой рака в результате внедрения нового высокочувствительного метода диагностики или скрининга при стабильной или относительно стабильной смертности указывает на возможность гипердиагностики. Welch и Black (2010) провели такой анализ для США с использованием данных SEER (Surveillance, Epidemiology End Results) за 30 лет (1975-2005) и показали, что в США рост заболеваемости (или точнее, рост диагностирования) некоторых форм рака не сопровождается ростом смертности [2]. Это касается, в первую очередь, рака щитовидной железы, меланомы, рака почки, рака простаты и молочной железы. В первых трех случаях отмечается выраженный рост заболеваемости и стабильная смертность. А в случае рака простаты и молочной железы отмечается рост заболеваемости и снижение смертности (рис. 1).

Заболеваемость раком щитовидной железы (в основном за счет маленького папиллярного рака) удвоилась с 4,9 до 10,6 на 100 000, а смертность осталась неизменной. Авторы считают, что рост заболеваемости раком щитовидной железы является следствием широкого распространения ультразвукового исследования органов шеи, в результате которого выявляются клинически незначимые образования, частота которых в популяции, как уже говорилось, может достигать 100%. Заболеваемость раком почки за тридцать лет также практически удвоилась (с 7,1 до 13,4 на 100 000 населения), а смертность не менялась. Заболеваемость меланомой утроилась (с 7,9 до 21,5 на 100 000 населения), в то время как смертность не претерпела значительных изменений. Рост заболеваемости раком почки авторы также объясняют ростом распространения ультразвуковой диагностики. И, хотя данных о частоте «латентного» рака почки, скорее всего, нет, авторы не видят другого объяснения той огромной разницы, которая существует между заболеваемостью и смертностью от рака почки и динамики этих показателей. Авторы считают, что разница в заболеваемости меланомой и смертности от нее является также следствием улучшения методов визуализации кожных образований в результате применения современного дермоскопического оборудования, имеющего высокое разрешение [2].

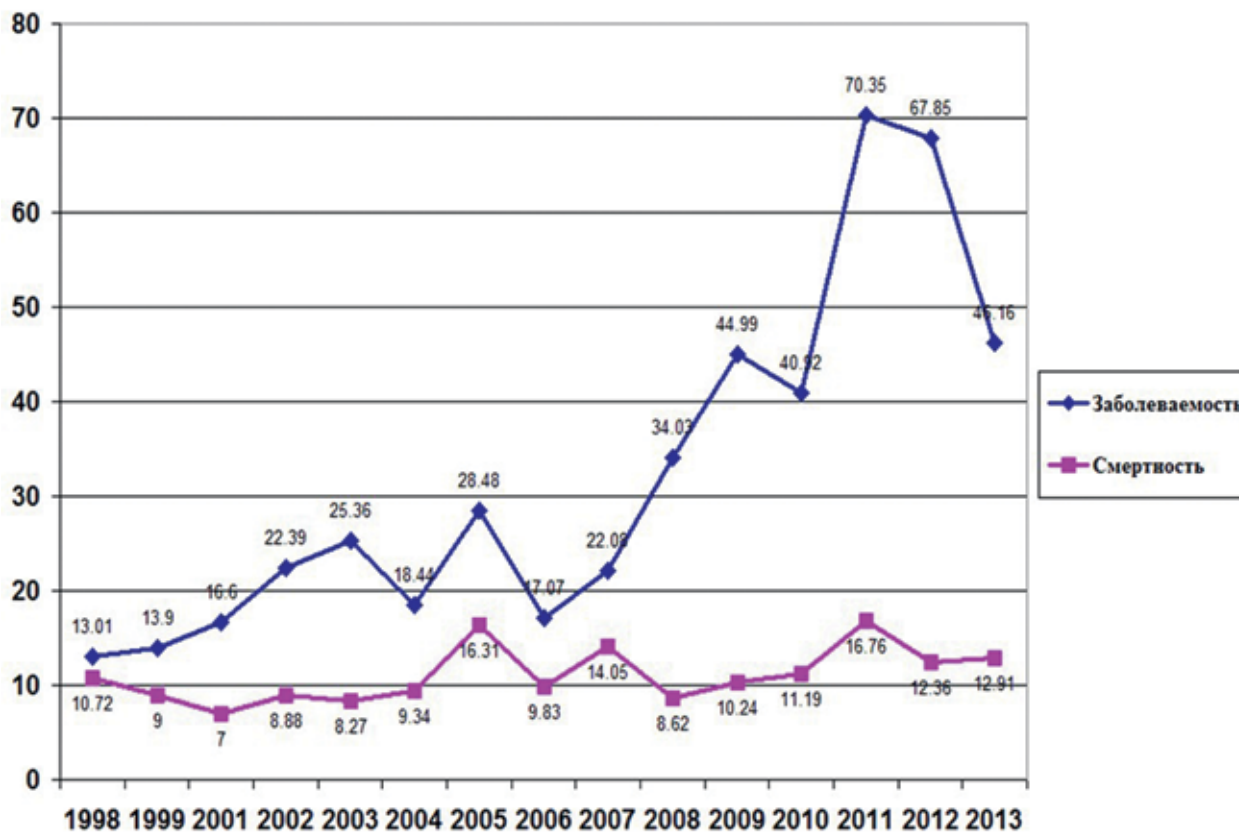


Рис. 3. Динамика заболеваемости и смертности от рака простаты в Сахалинской области

Заболеваемость раком щитовидной железы растет во всем мире, в то же время, смертность снижается или остается без изменений [23, 24]. Vaccarella et al., изучив динамику заболеваемости в 40 странах мира, пришли к заключению, что рост эпидемии рака щитовидной железы в большинстве стран мира является результатом гипердиагностики и, что в течение последних двух десятилетий количество случаев гипердиагностики рака щитовидной железы в 12 странах достигло почти полумиллиона случаев (470 000 мужчин и 9 000 женщин) [25]. Рост заболеваемости раком щитовидной железы в регионах повышенного риска, например, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, также частично и/или полностью, объясняют гипердиагностикой, которая является следствием скрининга. Заболеваемость растет, почти исключительно, за счет маленького папиллярного рака, микрокарциномы [26, 27].

Динамика заболеваемости раком предстательной и молочной железы несколько отличается от предыдущих примеров. Заболеваемость (диагностирование) раком простаты в США с 1975 по 1990 гг. выросла. Особенно резкий рост наблюдался с середины 80-х годов, когда в США получил распространение ПСА-скрининг. После начала 90-х годов заболеваемость раком проста-

ты начала также резко снижаться. До 1995 г. смертность от этой формы рака оставалась стабильной, однако затем начала снижаться. Рост заболеваемости раком молочной железы, так же как ее снижение, менее резкий. Смертность остается практически без изменения до начала 90-х, а затем начинает снижаться (рис. 1) [2]. То, что широкое распространение ПСА тестирования в США и других странах является причиной резкого роста заболеваемости раком простаты, давно ни у кого не вызывает сомнения [4]. Рост заболеваемости раком молочной железы, также можно частично рассматривать как результат маммографического скрининга. В результате выросла заболеваемость внутрипротоковым раком *in situ*. До распространения маммографического скрининга (до 1980 г.) внутрипротоковый рак *in situ* встречался крайне редко и составлял не более 2% всех случаев рака молочной железы [28]. Вначале 2000-х 20% случаев рака молочной железы диагностируются на преинвазивной стадии [29]. Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) еще более увеличивает выявляемость внутрипротокового рака *in situ* [30]. Что же касается снижения смертности от этих форм рака, тут, по-видимому, вносят свой вклад как улучшение эффективности лечения, так и раннее выявление клинически значимых форм рака [1, 2].

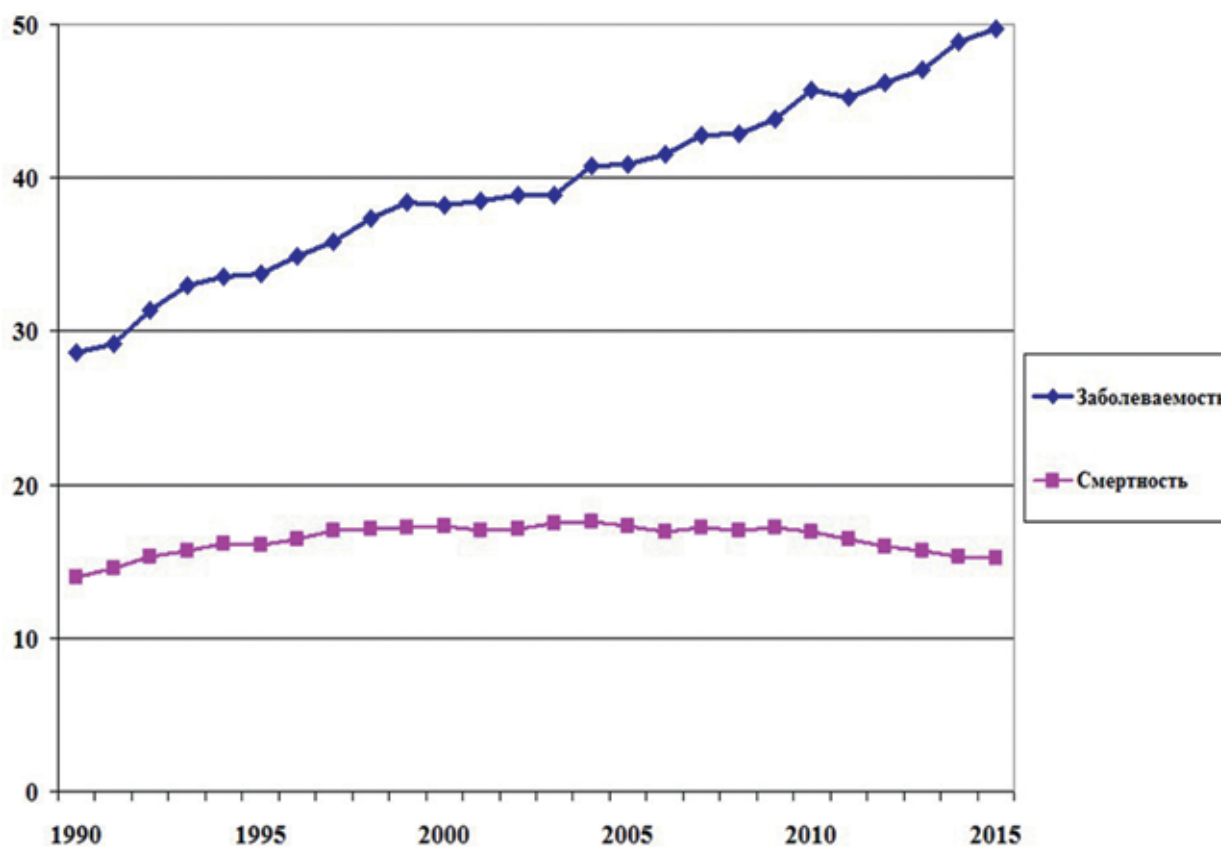


Рис. 4. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в России

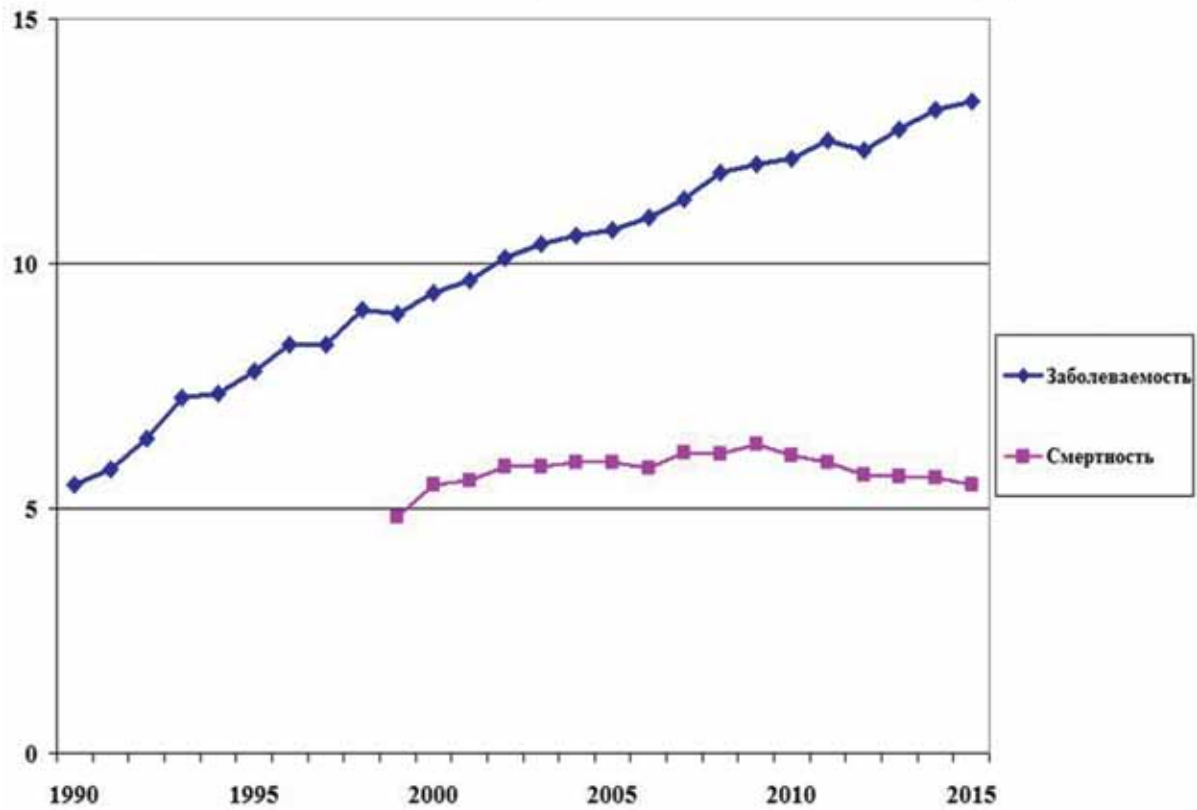


Рис. 5. Заболеваемость и смертность от рака почки в России, мужчины

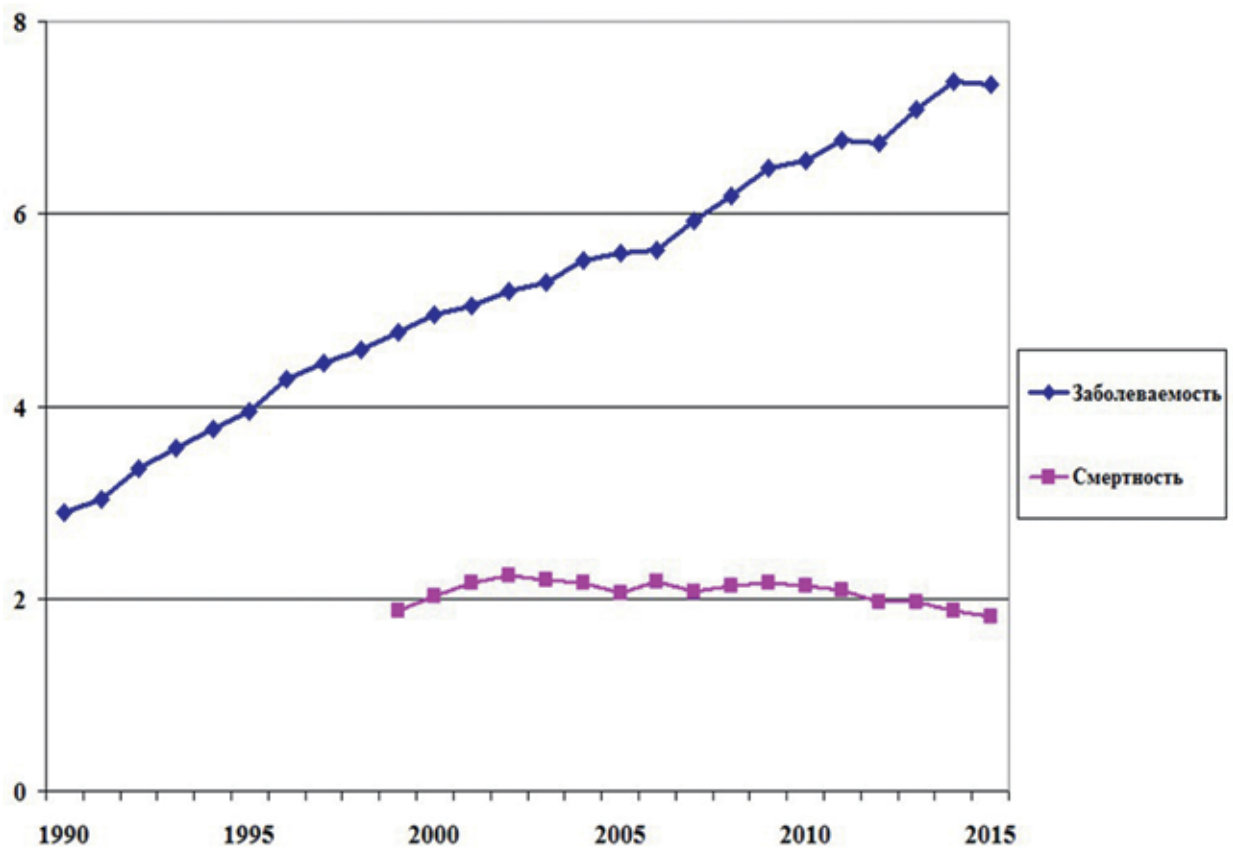


Рис. 6. Заболеваемость и смертность от рака почки в России, женщины

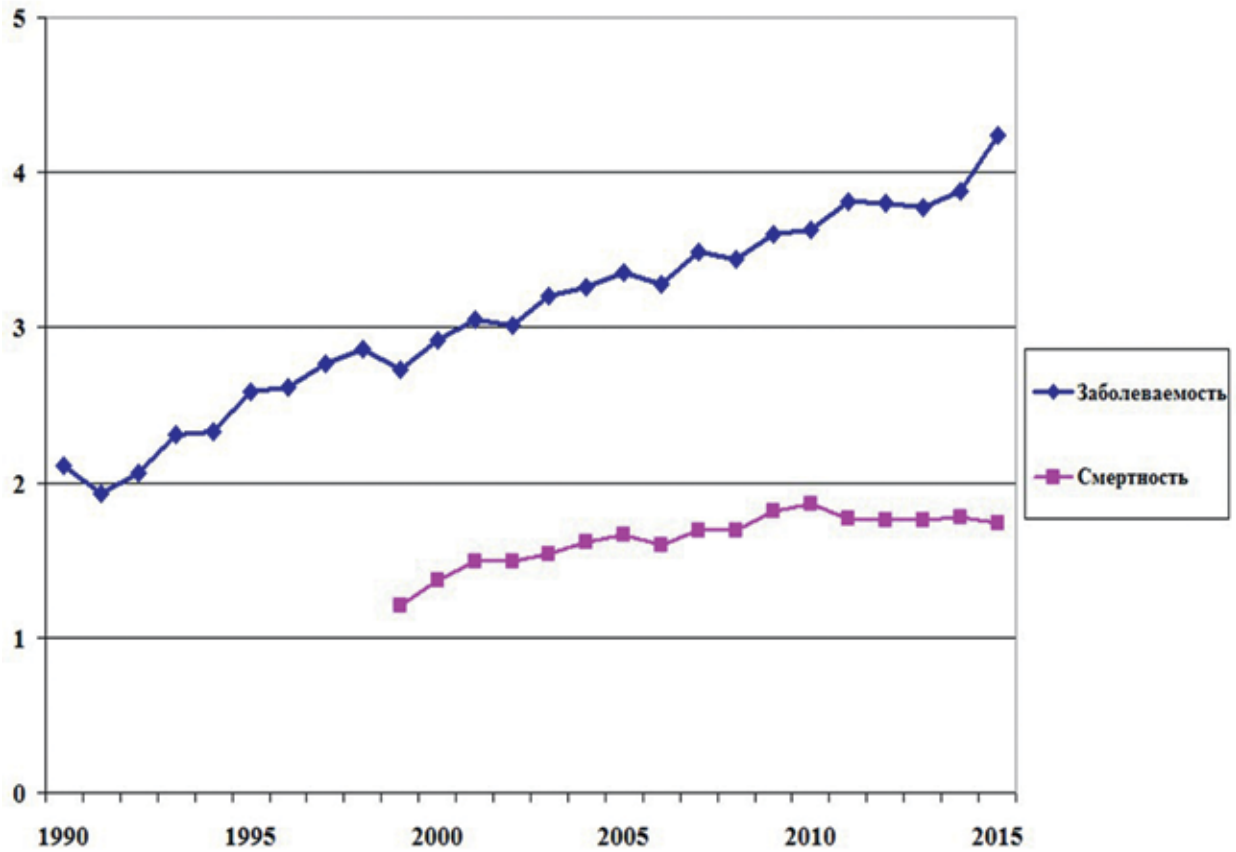


Рис. 7. Заболелаемость и смертность от меланомы в России, мужчины

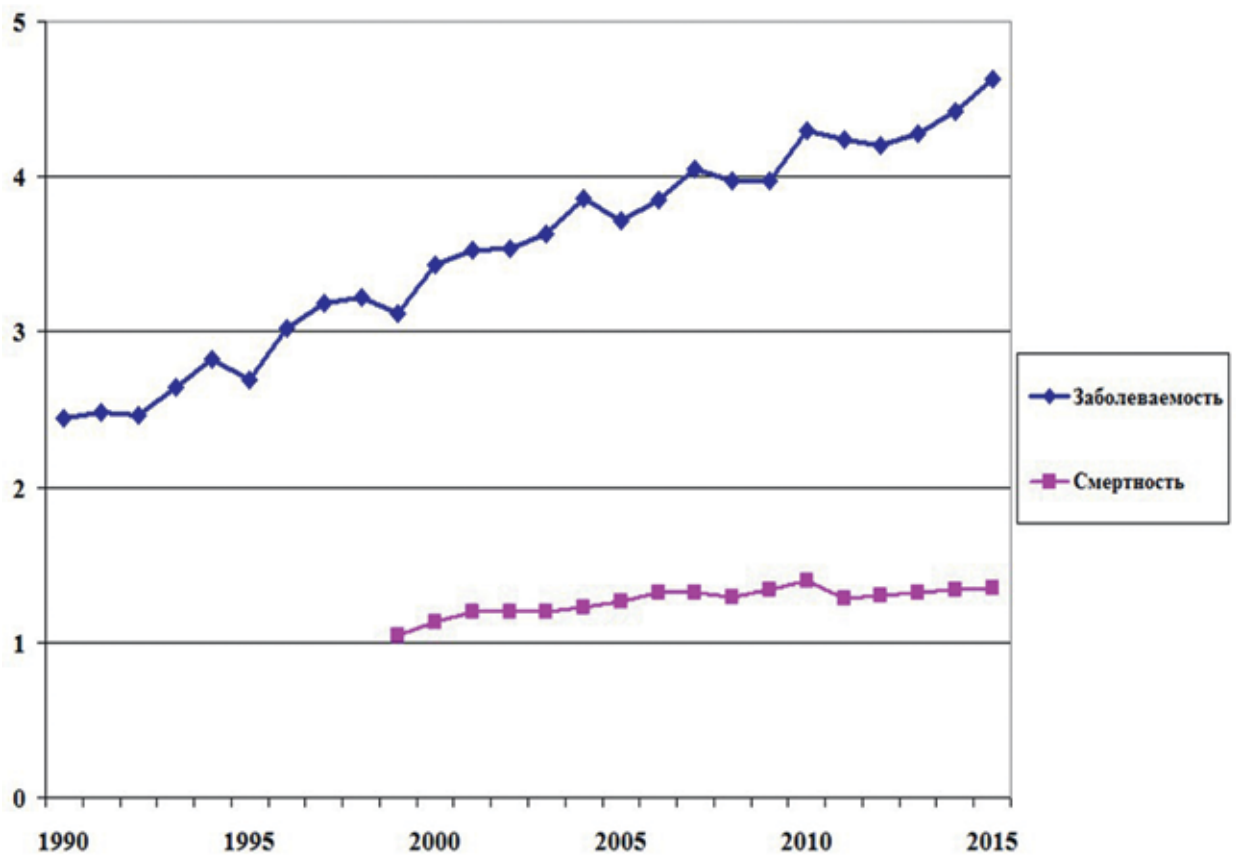


Рис. 8. Заболелаемость и смертность от меланомы в России, женщины

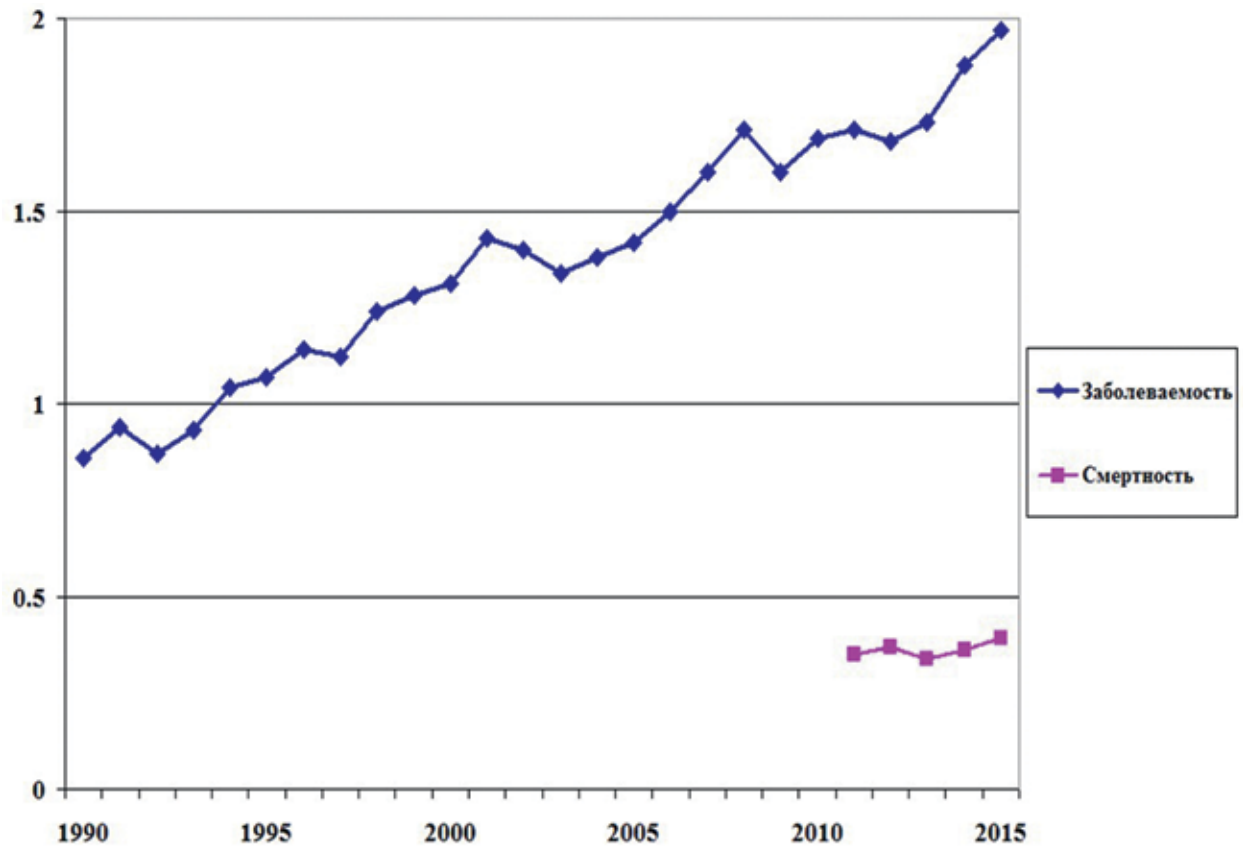


Рис. 9. Заболелаемость и смертность от рака щитовидной железы в России, мужчины

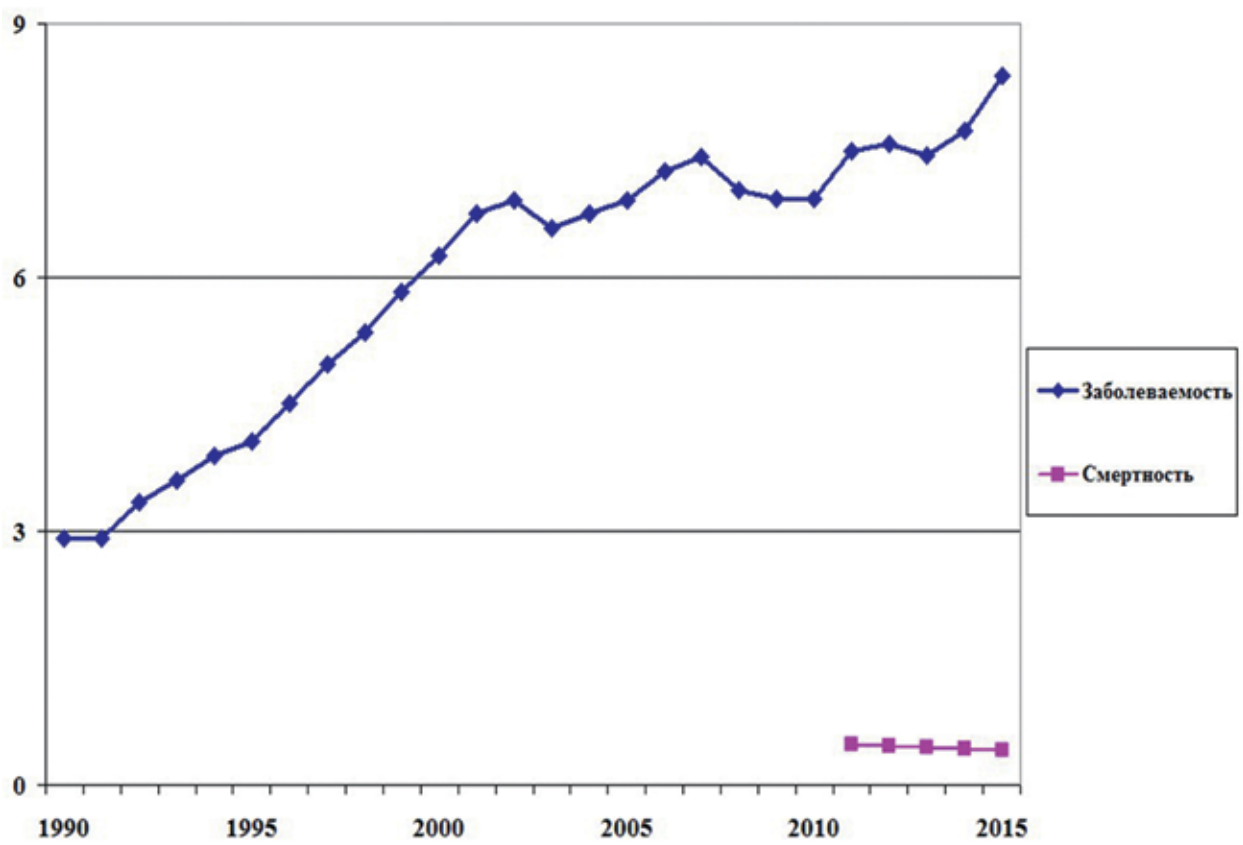


Рис. 10. Заболелаемость и смертность от рака щитовидной железы в России, женщины

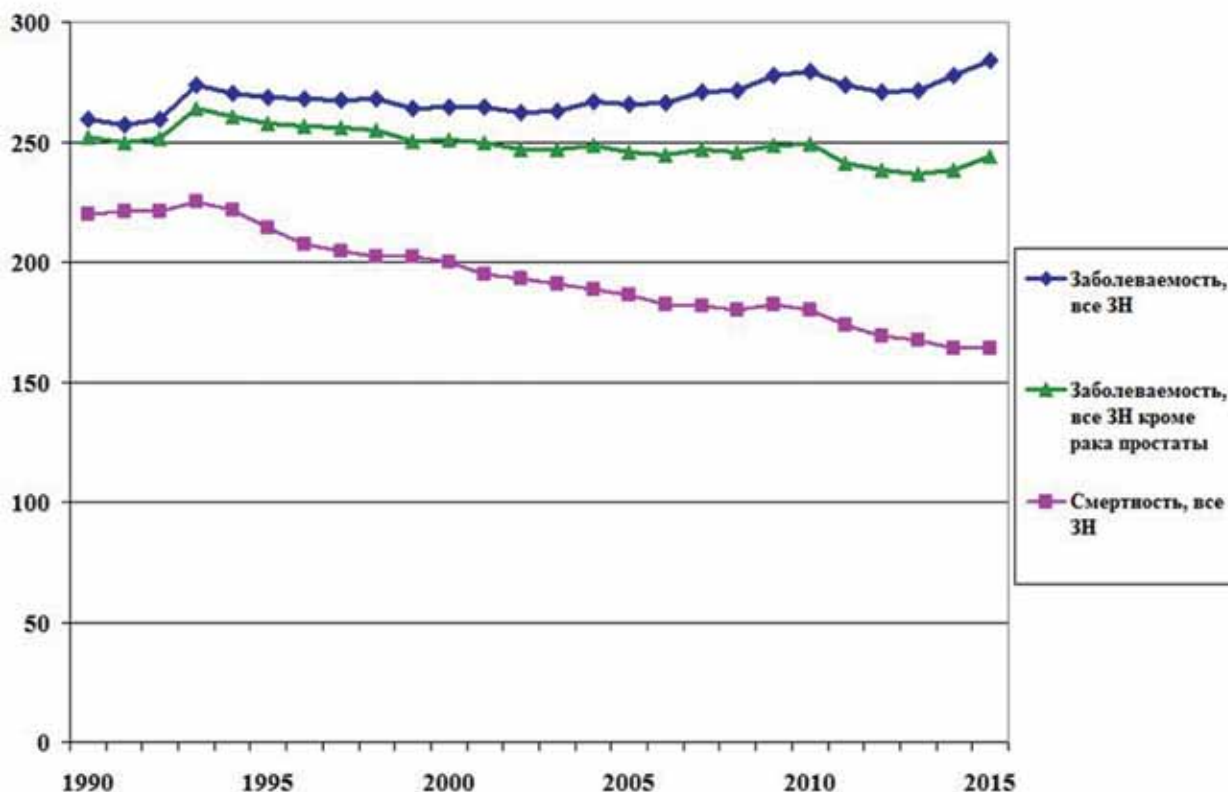


Рис. 11. Заболееваемость и смертность от всех форм злокачественных новообразований в России, мужчины

Гипердиагностика всегда сопровождается «гиперлечением», чаще всего ненужным или чрезмерным. Для того, чтобы избежать агрессивной тактики лечения, которое обычно применяется при лечении больных с диагнозом «рак», эксперты Национального института рака США предложили исключить этот термин, характеризующий злокачественную опухоль, из номенклатуры новообразований с доброкачественным «индолентным» течением [31]. Наглядным примером изменения номенклатуры является новая классификация опухолей легкого, в которой выделены неинвазивные формы: аденокарцинома *in situ* и минимально инвазивная аденокарцинома и инвазивные формы: инвазивная немучинозная (*lepidic*) аденокарцинома, инвазивная муцинозная аденокарцинома. До 2011 г. все эти 4 типа опухоли классифицировались как бронхоальвеолярный рак [32]. Другим примером является неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа. Ранее это форма опухоли щитовидной железы имела название «фолликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака» (ICD-0). Необходимость такого изменения номенклатуры возникла в связи с тем, что множество исследований, в том числе и многоцентровые исследования, в которых участвовали около 30 патологов со всего мира, показали, что «фол-

ликулярный тип папиллярного рака с ядрами, характерными для папиллярного рака», имеет доброкачественное клиническое течение, и, что 5-ти и 10-летняя выживаемость больных с этой формой опухоли составляет 100% [33].

Рост заболееваемости ЗН, в большинстве стран мира является результатом роста количества регистрируемых случаев гипердиагностики рака предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин, а также других менее частых онкологических заболееваний [34].

Далее будет представлена динамика заболееваемости и смертности от перечисленных выше злокачественных новообразований в России. Это неопубликованные данные, которые, однако, неоднократно были доложены на российских и международных конференциях [35, 36]. Заболееваемость раком простаты за 25 лет (1990-2015 гг.) выросла в 5,4 раза с 7,4 до 40,0 на 100 000, причем рост заболееваемости был более выражен с 2002-2003 гг. Смертность от рака простаты выросла менее чем в 2 раза, с 6,5 до 12 на 100 000 населения (рис. 2). Еще более показательна динамика этих показателей в Сахалинской области. За 5 лет (2006-2011 гг.) заболееваемость раком простаты выросла в 4 раза, а смертность практически не изменилась (рис. 3). Заболееваемость раком простаты более, чем 3 раза выше смертности по России в целом, а в Сахалинской области почти в 6 раз.

Заболееваемость раком молочной железы за 25 лет почти удвоилась (с 29,0 до 50,0 на 100 000 населения), а смертность в начале этого периода выросла, а затем начала снижаться (рис. 4). Заболееваемость этой формой рака в 3 и более раз выше смертности.

Заболееваемость раком почки у мужчин более чем удвоилась (с 5,5 до 13,5 на 100 000 населения), а у женщин практически утроилась (с 2,8 до 7,8 на 100 000 населения). В то же время, смертность за период с 1999 по 2015 г. практически не изменилась, слегка выросла в начале 2000-х, а потом снизилась до уровня 1999 г. Заболееваемость раком почки в 2,5 раза выше смертности у мужчин и в 4 раза — у женщин (рис. 5, 6). Заболееваемость меланомой кожи за 25 лет как у мужчин, так и у женщин, удвоилась, а смертность также слегка выросла в начале 2000-х, а затем стабилизировалась. Заболееваемость также значительно выше смертности в 2,5 раза — у мужчин и в 4 раза — у женщин (рис. 7, 8).

К сожалению, в статистике смертности в России рак щитовидной железы был выделен в отдельную нозологию только с 2011 г. Поэтому мы не можем сравнить динамику заболееваемости и смертности от этого новообразования. Однако, показательно, что заболееваемость раком щитовидной железы в нашей стране с 1990 по 2015 гг. у женщин выросла в 3 раза, а у мужчин более, чем в 2 раза (рис. 9, 10). По данным 2015 г. заболееваемость раком щитовидной железы в 17,5 раз выше смертности среди женщин и в 5 раз среди мужчин.

Представленная картина динамики заболееваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗН) в России, которая, практически, не отличается от соответствующей динамики в США, Австралии и других развитых странах указывает на то, что гипердиагностика некоторых форм имеет место и в нашей стране.

Рост заболееваемости ЗН в большинстве стран мира является результатом роста количества регистрируемых случаев гипердиагностики рака предстательной железы у мужчин и рака молочной железы у женщин, а также других менее частых онкологических заболееваний [34]. Как видно на рис. 11, заболееваемость ЗН мужчин в России растет, а смертность снижается. Если исключить из заболееваемости ЗН мужчин рак предстательной железы, то направление тренда изменится в сторону снижения. Таким образом, рост заболееваемости злокачественными новообразованиями мужчин в России — результат роста гипердиагностики рака предстательной железы, регистрируемая заболееваемость которым с 1990 г. выросла более, чем в 5 раз [37].

Заключение

Значительный рост заболееваемости раком предстательной железы, молочной железы, щитовидной железы, почки и меланомы в России и в других странах, за прошедшие несколько десятилетий, не может быть объяснен ростом влияния известных факторов риска. Многократное увеличение разрыва между заболееваемостью и смертностью, скорее всего, не является следствием прогресса в лечении этих форм рака. Указанный период сопровождался широким внедрением в практику высокочувствительных диагностических методов, таких как ПСА, маммография, УЗИ, КТ, МРТ, что привело к росту выявления клинически незначимых, индолентных, латентных опухолей, т.е. гипердиагностике. Что же касается снижения смертности от этих форм рака, тут, по-видимому, вносят свой вклад как улучшение эффективности лечения, так и раннее выявление клинически значимых форм рака.

В настоящее время в нашем арсенале нет четких критериев, позволяющих прогнозировать течение так называемых клинически незначимых раков. Однако и *необходимо* продолжить исследования, которые помогут нам дифференцировать «доброкачественные» варианты рака с благоприятным прогнозом от их «злокачественных» вариантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заридзе Д.Г., Давыдов М.И. Скрининг злокачественных опухолей: современное состояние и перспективы. Вестник московского онкологического общества. 2014;3(606):2-6. [Zaridze D.G., Davydov M.I. Screening of malignant tumors: current status and prospects. Bulletin of the Moscow Cancer Society. 2014;3(606):2-6. (In Russ.)].
2. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst. 2010 May 5;102(9):605-13. doi: 10.1093/jnci/djq099.
3. Заридзе Д.Г., Пропп Р.М. О маленьком раке щитовидной железы. Архив патологии. 1973; XXXV(12):24-27 [Zaridze D. G., Propp R. M. About a small thyroid cancer. Pathology Archive. 1973; XXXV(12):24-27 (In Russ.)].
4. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. Int J Cancer. 1984 Feb 15;33(2): 223-30.
5. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M. et al. Staging and reporting of prostate cancer--sampling of the radical prostatectomy specimen. Cancer. 1996 Jul 15;78(2):366-8.
6. Stamatou 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;9(1):45-9.
7. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer. 1985 Aug 1;56(3): 531-8.

8. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease «reservoir» for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med.* 1997 Dec 1;127(11):1023-8.
9. Zaridze D, Boyle P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br J Urol.* 1987;59:493-503.
10. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012 Nov 17;380(9855):1778-86.
11. Smith RA, Cokkinides V, Brawley O. Cancer screening in the United States, A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *Ca Cancer J Clin.* 2012;62:129-142. doi: 10.3322/caac.20143.
12. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L. et al. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006 Mar 25;332(7543):689-92.
13. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.
15. Auvinen A, Moss SM, Tammela TL. et al. Absolute Effect of Prostate Cancer Screening: Balance of Benefits and Harms by Center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2016 Jan 1;22(1):243-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0941.
16. Sone S, Takashima S, Li F. et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet.* 1998 Apr 25;351(9111):1242-5.
17. Sone S, Li F, Yang ZG. et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer.* 2001 Jan 5;84(1):25-32.
18. Treskova M, Aumann I, Golpon Y et al. Trade-off between benefits harms and efficiency of low-dose CT lung cancer screening: microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. *BMC Medicine*, published online: August 2017, 25;15(1):162. doi: 10.1186/s12916-017-0924-3.
19. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):503-513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793.
20. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D. et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med.* 2014 Feb 11;12:26. doi: 10.1186/1741-7015-12-26.
21. Glasziou PP, Jones MA, Pathirana T. et al. Estimating the magnitude of cancer overdiagnosis in Australia. *Med J Aust.* 2020 Mar;212(4):163-168. doi: 10.5694/mja2.50455.
22. Roder DM, Buckley E. Overdiagnosis of cancer in Australia: the role of screening. *Med J Aust.* 2020 Mar;212(4):159-160. doi: 10.5694/mja2.50494.
23. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C. et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015 May 1;136(9):2187-95. doi: 10.1002/ijc.29251.
24. Carlberg M, Hedendahl L, Ahonen M, Koppel T, Hardell L. Increasing incidence of thyroid cancer in the Nordic countries with main focus on Swedish data. *BMC Cancer.* 2016;16:426. doi: 10.1186/s12885-016-2429-4.
25. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412.
26. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY. 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 Sep;151(3):489-99. doi: 10.1093/rpd/ncs019.
27. Кащеев В.В., Чекин С.Ю., Максютов М.А. и др. Оценка радиационных рисков и эффекта скрининга рака щитовидной железы среди населения Брянской и Орловской областей российской Федерации. *Радиация и риск.* 2015; 24(1):1-16 [Kashcheev V.V., Chekin S. Yu., Maksyutov M.A. et al. Assessment of radiation risks and the effect of screening for thyroid cancer among the population of the Bryansk and Oryol regions of the Russian Federation. *Radiation and risk.* 2015;24(1):1-16.
28. Rosner D, Bedwani RN, Vana J. et al. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1980;192(2):139-147. doi: 10.1097/00000658-198008000-00001.
29. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE. et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1546-54.
30. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB. et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet.* 2007 Aug 11;370(9586):485-92.
31. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):e234-42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70598-9.
32. Gardiner N, Jogai S, Wallis A. The revised lung adenocarcinoma classification-an imaging guide. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 5):S537-S546. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.05.
33. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G. et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
34. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1378-1386. doi: 10.1056/NEJMs1905447.
35. <https://forum-onco.ru>.
36. <https://rosoncweb.ru>.
37. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии.* 2018;64(5):578-591 [Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Vopr. Oncology.* 2018;64(5):578-591 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

D.G. Zaridze, D.M. Maksimovich, I.S. Stilidi

A new paradigm of screening and early diagnosis: assessment of benefits and harms

N.N. Blokhin National Medical Research center
of oncology, Moscow

The article presents scientific evidence that confirms the new paradigm that “early” diagnosis is not always beneficial, and that screening and early diagnosis can do more harm than good. As a result, of screening, in a number of cases, lesions are diagnosed that, although have histological patterns of cancer, are often clinically insignificant, indolent i.e. overdiagnosis takes place. Such lesions primarily include latent cancers of the prostate and thyroid gland. An increase in the incidence of certain types of cancers in the United States and other developed countries, as a result, of the introduction of PSA screening, mammography, ultrasound examination of the neck and other highly sensitive diagnostic methods, with stable or decreasing mortality, is a sign of overdiagnosis. In Russia, there is also a marked increase in the incidence of cancer of the prostate, breast, thyroid, kidney and melanoma, while mortality from these forms of cancer is stable or decreasing. The increase in the incidence of all malignant formations in Russian, as in American men, is determined by the increase in the incidence of prostate cancer.

In randomized clinical trials of the efficacy of screening for prostate and breast cancer, an excess of the detected cases of cancer in the screening group compared with the control group indicates overdiagnosis. With an increase in follow-up (10-15 years), the number of excess cases in the screening group decreases. However, in some studies even after 10-15 years of follow-up, the excess of cancer cases in the screening group persisted, i.e. overdiagnosis was confirmed. Thus, the problem of overdiagnosis is also relevant to controlled clinical trials, despite a well-verified protocol and strict adherence to it. The danger of overdiagnosis in real life, daily practice, and especially with opportunistic screening, which, by definition, is carried out without quality control, is much higher. Overdiagnosis often leads to unnecessary, sometimes excessive treatment and a deterioration in the quality of life of patients who are not cancer patients.

Refusal of aggressive therapy and active follow-up should be the method of choice for the management of patients with asymptomatic neoplasms identified at the screening. Such tactics will avoid unnecessary and excessive interventions, which, in turn, will prevent a deterioration in the quality of life of patients and, in addition, will reduce the cost of treatment.

Key words: overdiagnosis, screening, early diagnosis, trends in incidence and mortality, prostate cancer, breast cancer, thyroid cancer