

ПРОБЛЕМЫ СКРИНИНГА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О. Аполихин, доктор медицинских наук, профессор,
М. Катибов, кандидат медицинских наук
 НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва
E-mail: mikatibov@mail.ru

Скрининг рака предстательной железы, позволяя снизить смертность среди специально отобранной группы мужчин, имеет и негативные последствия – это гипердиагностика и гиперлечение. Одно из решений данной проблемы – использование дифференцированного подхода с выделением групп риска и определением соответствующего индивидуального плана скрининговых программ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг, группы риска.

Рак предстательной железы (РПЖ) – крайне противоречивое заболевание. Так, это единственная солидная опухоль, при диагностике которой методы визуализации играют не основную роль и диагноз может быть установлен в отсутствие каких-либо клинических или радиологических признаков заболевания по результатам биопсии органа, выполненной на основании повышенного уровня сывороточного простатического специфического антигена (ПСА).

Другим парадоксом данного заболевания является то, что РПЖ – единственная злокачественная опухоль, по отношению к которой активное наблюдение при определенных ситуациях признано одним из методов курации больных на I–II стадиях заболевания, т.е. наличие злокачественной опухоли предстательной железы не является абсолютным показанием для радикального лечения. Из данного обстоятельства вытекает следующее противоречие, связанное с проведением скрининга РПЖ, вопросы которого относятся не только к компетенции урологов или онкоурологов, но и специалистов других профилей. Например, при диспансеризации мужского населения страны врачи разных специальностей (хирурги, терапевты, врачи общей практики, семейные врачи) в той или иной степени могут участвовать в проведении скрининга РПЖ. Поэтому освещение современных подходов к скринингу РПЖ актуально и полезно для широкого круга специалистов.

С позиций доказательной медицины, скрининг – это массовое обследование лиц, не считающих себя больными, для выявления скрыто протекающих заболеваний или факторов риска будущих заболеваний. Обычно его проводят с использованием дешевых, простых, неинвазивных диагностических процедур, имеющих высокую чувствительность [2].

Скрининг различных заболеваний, в том числе и РПЖ, широко обсуждается в медицине, и прежде чем принять решение о его проведении, необходимо ответить на ряд вопросов: насколько велика тяжесть заболевания с точки зрения вызываемых им смерти, болезни, инвалидности и других проявлений; насколько эффективен тест, используемый для скрининга с точки зрения его чувствительности, специфичности, простоты, стоимости и безопасности; ка-

кова эффективность лечения, если заболевание будет обнаружено при скрининге?

Эти критерии в полной мере необходимо учитывать и при скрининге РПЖ. Использование программ скрининга РПЖ может давать как преимущества, так и побочные эффекты для участников. Применяя данный подход к диагностике РПЖ, следует учитывать не только индивидуальные особенности заболевания, связанные с его гетерогенностью и характером течения, но и побочные эффекты, связанные с «излишним» лечением, без получения выгоды от него, у пациентов с клинически незначимым РПЖ [1].

Крупное исследование в США по скринингу РПЖ, легких, толстой кишки и ячников (PLCO) с участием 76 693 мужчин не продемонстрировало эффекта скрининга РПЖ с помощью теста ПСА в уменьшении смертности от заболевания [3]. Однако в Европейском рандомизированном исследовании по скринингу РПЖ (ERSPC) с участием 182 тыс. мужчин в возрасте 50–74 лет получены другие результаты. Проведение скрининга дало снижение раково-специфической смертности приблизительно на 20% [11]. Дальнейшее продолжение Европейского исследования продемонстрировало еще более оптимистичные результаты – снижение смертности от РПЖ при проведении скрининга на 30% [10]. Наконец, при вторичном анализе упомянутого исследования в США установлены преимущества скрининга по онкоспецифической выживаемости в когорте пациентов с отсутствием или минимальными проявлениями признаков заболевания [5].

Хотя представленные результаты скрининга РПЖ в Европе и США и показали возможность снижения смертности от данного заболевания, проблема гипердиагностики и гиперлечения РПЖ при скрининге, безусловно, существует. Решение проблемы специалисты видят в идентификации различных групп риска мужчин с необходимостью применения разных вариантов скрининговой программы. Другими словами, необходим алгоритм проведения скрининга РПЖ для различных категорий мужчин [7].

Первыми применять такой подход к скринингу стали М. Vul и соавт. [4]. Они проанализировали результаты исследования ERSPC у мужчин с первоначальным уровнем ПСА <3 нг/мл через 15 лет. По истечении этого срока данная группа мужчин имела риск умереть от других заболеваний в 150 раз больший, чем от РПЖ. В то же время риск умереть от РПЖ был у них в 10–11 раз меньше, чем у мужчин с показателем ПСА >3 нг/мл. Вероятность смерти от РПЖ при уровне ПСА 2–2,9 нг/мл в рассматриваемой группе составляла 0,3%, 1–2 нг/мл – 0,1% и <1 нг/мл – 0,04%. Эти данные свидетельствуют о том, насколько точно может уровень ПСА дифференцировать группы высокого и низкого риска. Эти выводы получили подтверждение и в других исследованиях. Так, по данным А. Vickers и соавт. [12], при низком риске (уровень ПСА <1 нг/мл) вероятность возникновения метастаза РПЖ была лишь у 0,5% мужчин, а смерти от РПЖ – 0,2% даже при 25-летнем сроке наблюдения.

Таким образом, с учетом прогностической ценности начального показателя ПСА дальнейшее ведение мужчин должно базироваться на стартовом уровне ПСА. Действительно, Американская урологическая ассоциация (AUA) рекомендовала проведение скрининга РПЖ для мужчин старше 40 лет в зависимости от группы высокого (ПСА >1 нг/мл) или низкого (ПСА <1 нг/мл) риска. Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендовала

определение уровня ПСА в 40 лет. Дальнейший скрининг будет зависеть от базового уровня ПСА: если он окажется <1 нг/мл, следующий тест можно проводить только через 8 лет; у мужчин старше 75 лет с уровнем ПСА ≤ 3 нг/мл в дальнейшем проведение скрининга РПЖ нецелесообразно.

По данным европейского исследования, группа низкого риска с базовым показателем ПСА <3 нг/мл включала около 80% мужчин. Даже при использовании более строгого критерия (ПСА <2 нг/мл) в категорию низкого риска входило 67% мужчин. В США, где риск заболевания РПЖ наиболее высок и проведение скрининга с помощью ПСА стало рутинной практикой, у большинства мужчин (84%) РПЖ никогда не будет диагностирован. Таким образом, абсолютное большинство мужчин входят в группу низкого риска. Однако к ним не могут быть применены одни и те же подходы – необходима более тонкая градация внутри группы с целью дифференцированного подхода к скринингу.

Необходимо добавить, что скрининг РПЖ только с применением теста ПСА не всегда позволяет выявлять опухоли с агрессивным течением, которые прогрессируют в более короткие, чем интервалы скрининговых исследований, сроки. Включение в программу скрининга (наряду с определением уровня ПСА) пальцевого ректального исследования (ПРИ) может увеличить шансы обнаружения РПЖ [9]. По данным ERSPC, у мужчин, у которых ПРИ позволило диагностировать опухоль раньше запланированных сроков выполнения теста ПСА, были более агрессивные формы рака и более высокий риск умереть от заболевания, чем у мужчин, у которых заболевание выявляли на основании одного теста ПСА при плановых скрининговых обследованиях. Такая закономерность сохранялась даже в группе низкого риска. В большинстве случаев агрессивные типы раковой опухоли проявляли себя через 8–12 лет после 1-го обследования. Поэтому считать, что выполнение ПРИ существенно улучшает раннюю диагностику РПЖ, не совсем правильно. Известно, что не все формы опухоли предстательной железы доступны пальпации. По данным J. McNeal и соавт., около 70% ее опухолей не пальпируются [8]. Тем не менее с учетом простоты и незначительного дискомфорта при выполнении ПРИ исключение данного обследования из числа методов скрининга РПЖ неоправданно.

Отметим, что наиболее рентабельные методы скрининга РПЖ – это определение уровня ПСА и выполнение ПРИ в 40 лет. При этом у мужчин с показателями ПСА <0,6 нг/мл, которые составили 50% обследованных в США [6], вероятно, такой же риск заболеть РПЖ, как и у мужчин с уровнем ПСА <1 нг/мл из исследования ERSPC, поскольку они составили 45% обследованных. В указанных категориях риск возникновения РПЖ в последующие 15 лет весьма низок, поэтому следующее скрининговое исследование может быть отсрочено на 10–15 лет. Результаты, полученные у мужчин с уровнем ПСА 0,6–0,9 нг/мл в американском исследовании и показателями ПСА 1–1,9 нг/мл в исследовании ERSPC, оказались эквивалентными. Для данной группы может быть предложен интервал скрининговых обследований 4–8 лет. А мужчинам с учетом показателей ПСА, эквивалентных соответственно >0,9 и ≥ 2 нг/мл, показаны выполнение биопсии предстательной железы сразу или ежегодный скрининг в зависимости от уровня ПСА и других факторов риска (наследственный анамнез, расовая принадлежность, ожирение и т. д.). Разумеется, мужчинам с подозрительными в от-

ношении РПЖ пальпаторными данными нужно проводить биопсию предстательной железы независимо от уровня ПСА.

Хотя ясно, что тест на ПСА далек от идеального для скрининга РПЖ метода, установлена его ценность при стратификации групп риска РПЖ. Использование в практике предложенных подходов к скринингу может уменьшить тревогу пациентов, частоту случаев гипердиагностики и гиперлечения заболевания, а также значительно снизить затраты на его выявление и лечение. Несмотря на эти результаты, оптимальный возраст для начала скрининга с помощью ПСА и интервалы скрининга для мужчин с высоким риском РПЖ пока не определены. Тенденцией в будущих исследованиях должно стать снижение возрастного порога, чтобы выявить заболевание в работоспособном возрасте, когда пациенты после лечения могли бы вернуться к полноценной трудовой жизни.

Дальнейшее совершенствование скрининга РПЖ невозможно без стандартизации метода – унификации всех диагностических тестов. Например, в России отсутствуют единые правила выполнения анализа на ПСА (взятие биоматериала, его хранения, транспортировки и исследования). Кроме того, для раннего выявления лиц с потенциально опасными формами заболевания и проведения соответствующего лечения необходимо исследование новых высокочувствительных биомаркеров РПЖ. Это позволит повысить эффективность медицинской помощи пациентам данной категории и минимизировать вероятность гиперлечения.

Литература

1. Максимов В.А., Пушкарь Д.Ю., Умаров М.С. Современный взгляд на проблему скрининга рака предстательной железы // Урология. – 2009; 5: 74–77.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
3. Andriole G., Crawford E., Grubb III R. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // N. Engl. J. Med. – 2009; 360 (13): 1310–1319.
4. Bul M., van Leeuwen P.J., Zhu X. et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam // Eur. Urol. – 2011; 59 (4): 498–505.
5. Crawford E., Grubb III R., Black A. et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial // J. Clin. Oncol. – 2011; 29 (4): 355–361.
6. Fang J., Metter E., Landis P. et al. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging // Urology. – 2001; 58 (3): 411–416.
7. Keto C., Freedland S. A risk-stratified approach to prostate-specific antigen screening // Eur. Urol. – 2011; 59 (4): 506–508.
8. McNeal J., Villers A., Redwine E. et al. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment // Am. J. Surg. Pathol. – 1990; 14 (2): 240–247.
9. Rchie J., Catalona W., Ahmann F. et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination // Urology. – 1993; 42 (4): 365–374.
10. Roobol M., Kerkhof M., Schröder F. et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen–based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) // Eur. Urol. – 2009; 56 (4): 584–591.
11. Schröder F., Hugosson J., Roobol M. et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // N. Engl. J. Med. – 2009; 360 (13): 1320–1328.
12. Vickers A., Cronin A., Björk T. et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study // BMJ. – 2010; 341: c4521. URL: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4521.full.pdf> (дата обращения: 17.04.2011).

PROBLEMS OF PROSTATE CANCER SCREENING

Professor O. Apolikhin, MD; M. Katibov, Candidate of Medical Sciences Research Institute of Urology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

By reducing mortality in a specially selected category of men, prostate cancer screening has negative consequences: hyperdiagnosis and overtreatment. To apply a differential approach, by identifying risk groups and defining a respective individual plan of screening programs, is one of the solutions of this problem.

Key words: prostate cancer, screening, risk groups.