

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Л.Е. КОМАРОВА, 2013

УДК 616.-006.04-084:614.2

Л.Е. Комарова

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ В ОНКОЛОГИИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

*Основной задачей проводимых в мире программ скрининга в области онкологии является активное привлечение населения с целью выявления бессимптомных и ранних форм рака. Доказательством эффективности организации и проведения таких программ является снижение смертности в группе участников скрининга. В последние годы продолжает оставаться обсуждаемой проблема о пользе и возможных негативных сторонах скрининга с точки зрения снижения смертности при отдельных формах рака.*

**Ключевые слова:** популяционный скрининг; маммографический скрининг рака молочной железы; ПСА-тест на рак предстательной железы; низкодозная компьютерная томография при раке легкого; группы риска.

## CURRENT STATUS OF SCREENING PROGRAMS IN ONCOLOGY

L.E. Komarova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 115478, Moscow, Russian Federation

*The main task carried out in the world of oncology screening programs is the active involvement of public in order to identify asymptomatic and early forms of cancer. The mortality rate reduction in the group of screening participants is the effectiveness evidence of such programs organization and conduct. In recent years, the issues of benefits and possible negative aspects of screening in reducing mortality from certain forms of cancer continue to be debated.*

**Key words:** population screening; mammography screening for breast cancer; PSA test for prostate cancer; low-dose computer tomography during lung cancer; risk groups.

Целью проводимых в мире программ скрининга в онкологии является активное выявление бессимптомного и ранних форм рака. Такие программы должны проводиться с учетом их целесообразности для тех форм рака, которые являются важной проблемой здравоохранения страны или отдельного региона ввиду высокой заболеваемости и смертности населения от них. Доказательством эффективности проводимых программ является снижение смертности в группе участников скрининга. При рассмотрении любой программы скрининга необходимо учитывать следующие составляющие: доступность простых, недорогих и информативных, а также безболезненных форм обследования, разработка эффективных методов лечения и наличие теоретических основ организации скрининговых программ. Скрининговый тест должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время в качестве новых тестов желательно видеть наработки в области молекулярных и генетических исследований, а также новые клинико-диагностические подходы. Продолжает оставаться дискуссионной проблема о пользе и возможных негативных сторонах скрининга с позиций снижения смертности. Эффект от применения более совершенных методов лечения в клинической практике, отмечаемый параллельно с внедрением программ скрининга, очень важно не смешивать с ролью и воздействием скрининга

на показатели заболеваемости и смертности при отдельных формах рака.

## Скрининг рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться серьезной проблемой в большинстве индустриально развитых стран, а в последние годы и в развивающихся странах арабского Востока и в Южно-Азиатских странах мира. Скрининг с целью раннего выявления данной формы рака является важной составляющей превентивной медицины. Положительный результат и успех скрининговой маммографии (МГ) заключается не только в снижении смертности от РМЖ, но также в обнаружении образований на ранних стадиях, дальнейшей менее агрессивной терапии, улучшении косметических результатов. Маммографический скрининг первоначально приводит к быстрому росту заболеваемости РМЖ с последующим снижением выявления распространенных форм РМЖ у женщин — участниц скрининга. Скрининг влияет на снижение инвазивных форм РМЖ и снижение смертности (Frachbond J., Otto S. и соавт., 2004). Скрининговые программы РМЖ разработаны для таких форм рака, как рак шейки матки, РМЖ, предстательной железы, рак легкого, колоректальный рак. Скрининг рака шейки матки и колоректального рака с применением цитологического и эндоскопического методов соответственно могут повлиять на снижение заболеваемости при данных формах рака, в то время как скрининговые механизмы при раке легкого, предстательной и молочной железы способствуют выявлению ранних стадий инвазивного заболевания и таким образом не влияют на снижение заболеваемости [1].

Для корреспонденции: Комарова Людмила Егоровна — д-р биол. наук, проф., руководитель научно-организационного отдела; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: orgotdel@ronc.ru

Ретроспективный анализ тенденций смертности в результате развития скрининговых программ по раку молочной железы в 30 странах Европы, по данным Всемирной организации здравоохранения, показал следующее. За период с 1989 по 2006 г. отмечалось снижение смертности от РМЖ в среднем на 19%, варьируя от 45% снижения в Исландии до 17% роста показателя смертности в Румынии. Отмечались различные показатели снижения смертности в зависимости от возрастных групп женщин. У женщин моложе 50 лет снижение отмечалось в среднем на 37% (разброс от 76 до 14%). В возрастной группе 50—69 лет снижение составило 21% (разброс от 40 до 14%). В среднем изменения у женщин 70 лет и старше составили только 2% (разброс от 42 до 80%). Параллельно отмечается продолжающийся рост показателей смертности в 17 странах [2].

Проведенный популяционный анализ результатов МГ-скрининга в Финляндии за 1985—2004 г. показал, что мероприятия скрининга способствуют обнаружению 20% новых случаев РМЖ. Выявленные в результате скрининга образования были меньших размеров и на более ранних стадиях заболевания, 10-летняя выживаемость больных составила 90% против 70% у больных, выявленных вне рамок скрининговой программы ( $p = 0,003$ ) [3]. Метаанализ семи рандомизированных исследований, включающих 500 тыс. женщин, принимавших участие в МГ-скрининге РМЖ, говорит о снижении смертности от РМЖ в пределах 25% в группе приглашенных на скрининг. При более углубленном анализе группой экспертов было сделано заключение, что у женщин в возрасте 50—69 лет в результате МГ-скрининга произошло снижение смертности на 30—35% [4].

Проведение МГ-скрининга в Норвегии в период с 1996 по 2004 г. способствовало статистически незначительному снижению смертности от РМЖ на уровне 11%. Надо отметить, что Норвегия — страна, в которой 40% женщин и до внедрения организованного МГ-скрининга проходили регулярное маммографическое обследование [5].

Продолжает оставаться дискуссионной проблема о пользе и возможных негативных сторонах скрининга РМЖ с позиций снижения смертности в его результате. Прежде всего такого рода сомнения связаны с проблемой гипердиагностики, т. е. обнаружением посредством скрининга РМЖ, который скорее всего не будет идентифицирован на протяжении жизни женщины. И это рассматривается в настоящее время как неблагоприятный фактор скрининга.

Проведенный в Великобритании анализ результатов 11 рандомизированных скрининговых программ показал, что проблема гипердиагностики, действительно, существует, но достоверно оценить ее значение не представляется возможным. Грубые подсчеты дают такие показатели: по прогнозу для женщин 50—52 лет при участии в ежегодном скрининге можно ожидать 1% гипердиагностики РМЖ в последующие 20 лет [6]. По результатам анализа скрининговых программ, проводимых в семи европейских странах, доля гипердиагностики составила от 1 до 10% [7]. По данным R. Falk и соавт. [8], доля заключений в результате скрининга как гипердиагностика варьирует от 10 до 20%. По данным M. Kalager и соавт. [9], в норвежских скрининговых программах по РМЖ от 15 до 25% заключений оцениваются как гипердиагностика или на каждые 2500 участниц скрининга 6—10 женщин получают такой диагноз. В настоящее время рекомендуется информировать всех женщин при получении приглашения на скрининг о возможных неблаго-

приятных сторонах МГ-скрининга.

Продолжает оставаться дискуссионным вопрос об оценке успехов и возможных рисках МГ-скрининга для женщин 40—49 лет. Был проведен метаанализ публикаций в Medline за 1996—2005 гг., а также данных регистра Центра Кохрейна по контролируемым протоколам. Анализ исследований продемонстрировал от 7 до 23% снижение смертности от РМЖ при МГ-скрининге в группе женщин 40—49 лет. Скрининговая МГ ассоциируется с нарастанием риска мастэктомий, но снижением риска применения адъювантной химио- и гормональной терапии. Риск умереть от РМЖ вследствие лучевой нагрузки во время МГ-скрининга очень мал и не сопоставим с показателями снижения смертности от РМЖ благодаря ранней диагностике. Ложноположительные результаты остаются высокими (20—60% после 10 маммограмм). Ложноположительные результаты оказывают незначительное воздействие на психологический статус женщин и на их отношение к последующим раундам скрининга. Хотя многие женщины говорят о болевых ощущениях в момент МГ, немногие оценивают боль как сдерживающий фактор для последующих МГ-исследований [8].

Согласно рекомендациям U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) от 2009 г., МГ-скрининг следует начинать у женщин с 50 лет и проводить его 1 раз в 2 года [11]. Существует надежда, что в дальнейшем всестороннее генетическое исследование опухолей молочной железы позволит выявлять опухоли, способные к прогрессированию (The Cancer Genome Atlas Network. «Comprehensive molecular portraits of human breast tumors». Nature 2012; 490: 61—70 [12].

### Скрининг рака предстательной железы

Показатели заболеваемости и смертности от рака предстательной железы (РПЖ) неуклонно возрастают во всем мире. В 2010 г. в структуре онкологической заболеваемости мужского населения в России РПЖ вышел на 2-е место, составляя 11%. Заболеваемость в 2010 г. составила 30,4 на 100 000 мужчин. Прирост заболеваемости за период с 2005 по 2010 г. составил 45,5%, что соответствует 1-му месту. В структуре смертности РПЖ в 2010 г. по всем возрастам составил 6,6%. Динамика абсолютного числа умерших от РПЖ в 1990 г. составила 4310 больных, а в 2010 г. — 10 251.

В настоящее время в ряде стран Европы и США, несмотря на рост показателей заболеваемости РПЖ, смертность от данной патологии неуклонно снижается [13]. Внедрение в клиническую практику теста на выявление в сыворотке крови простатического специфического антигена (ПСА) и использование этого теста для скрининга РПЖ позволили провести ряд рандомизированных исследований. Рост заболеваемости РПЖ, последовавший за распространением ПСА-скрининговых программ, специалисты объясняют выявлением в результате скрининга латентных клинически незначимых форм рака, без симптомов и не прогрессирующих. Такая форма рака обнаруживается на вскрытии у 10—15% мужчин, а в возрастных группах 70 лет и старше его частота достигает 30—35% [4]. Доказательства за и против скрининга РПЖ остаются в значительной степени дискуссионными.

• Goteborg Swedish trial по результатам скрининга РПЖ входит в противоречие с данными Европейского рандомизированного скрининга РПЖ. В шведской программе показано снижение смертности от РПЖ в результате скрининга, а в европейском исследовании этих данных не получено.

• По рекомендации Американской урологической ассоциации, Японской урологической ассоциации и Национальной общеобразовательной онкологической сети была издана рекомендация, основанная на том, что все мужчины по достижении 40 лет должны проходить базовый тест на ПСА.

• Американское противораковое общество рекомендует проводить скрининг с учетом возраста и риска и только после представления информации о последующих результатах скрининга (рост числа мужчин — участников скрининга с неметастатическим, ранним процессом.)

• По данным G. Andriole и соавт. [14], в проведенном исследовании по оценке снижения смертности в результате скрининга РПЖ после 13 лет наблюдения за участниками скрининга получены следующие результаты.

• В исследовании приняли участие 76 685 мужчин от 55 до 74 лет и были вовлечены 10 скрининговых центров в период с 1993 по 2001 г. Скрининг включал ежегодный тест на ПСА в течение 6 лет и ежегодное пальцевое ректальное исследование в течение четырех лет. В группу исследования вошло 38 340 мужчин. В контрольной группе из 38 345 мужчин при обычном наблюдении иногда допускался оппортунистический скрининг. После 13 лет наблюдения кумулятивный показатель смертности от РПЖ в группах исследования и контроля составил 3,7 и 3,4 случая смерти на 10 000 человеко-лет жизни соответственно. По результатам исследования не выявлено статистически значимой разницы между группами скрининга и контрольной.

Таким образом, ПСА-скрининг не привел к снижению смертности от РПЖ, что в данном исследовании указывает на его неэффективность.

По данным рандомизированного исследования [15], в которое были включены 136 689 мужчин в возрасте 55—69 лет, в опытной группе (72 891) проводили ПСА-тестирование 1 раз в 4 года, а в контрольной группе (89 352) проводили обычное медицинское наблюдение. В течение 11 лет наблюдения в опытной группе было выявлено 6963 (9,6%) новых случая РПЖ, а в контрольной группе — 5396 (6%). Кумулятивная заболеваемость на 1000 человек составила 9,7 и 6,0, т. е. отмечено повышение заболеваемости в группе скрининга. Смертность в группе скрининга ниже на 21%. Статистически достоверное снижение смертности отмечено только для мужчин 65—69 лет. Разницы в общей смертности между двумя группами нет.

Американское противораковое общество считает массовый популяционный рутинный скрининг РПЖ нецелесообразным и рекомендует информировать мужчин, желающих пройти ПСА-тестирование, о положительных и отрицательных сторонах скрининга, т. е. о пользе и возможном вреде данного теста.

### Скрининг рака легкого

Рак легкого является лидирующей причиной смерти от рака. У большинства больных опухоль диагностируется на поздней стадии заболевания, что приводит к неутешительным показателям 5-летней выживаемости. Проведение программ скрининга может повлиять на снижение риска смерти от рака легкого.

По трем рандомизированным исследованиям было продемонстрировано, что среди 53 454 участников скрининга рака легкого с использованием низкодозной компьютерной томографии в группе скрининга умерли 356, а в группе контроля 443 человека. Непосредственно от рака легкого в группе скрининга

умерли 274 против 309 на 100 000 человеко-лет жизни соответственно. Снижение абсолютного риска составило 0,33% ( $p = 0,004$ ).

В двух других исследованиях не показано аналогичных результатов. Что касается потенциального вреда от низкодозной компьютерной томографии в скрининге, были получены данные по всем протоколам и когортам, что приблизительно 20% участников в каждом раунде скрининга имели положительные результаты обследования. Все случаи с такими результатами требовали в дальнейшем наблюдения и затем только в 1% случаев выявлялся рак легкого.

Как заключение по данным исследования: низкодозная компьютерная томография может быть успешно использована при высоком риске заболеть раком легкого (группа курильщиков), но, безусловно, надо помнить о существующей потенциальной угрозе скрининга и обобщенности полученных результатов [16].

### Скрининг рака яичников

Рак яичников (РЯ) в структуре заболеваемости женского населения России злокачественными новообразованиями в 2010 г. составил 4,7% (7-я позиция).

Пик заболеваемости РЯ приходится на возрастные группы 15—39 лет (7,4%) и на 40—54 года (7,2%).

В структуре смертности от РЯ женщины в возрасте 40—54 лет умирают в 9,2% случаев, а в возрасте 55—69 лет — в 6,8%.

РЯ поддается лечению до появления первых клинических симптомов. Основной задачей скрининга РЯ является оценка преимуществ и недостатков существующих методов скрининга РЯ. Необходимо оптимизировать критерии для выявления женщин, находящихся в группе риска по развитию РЯ, и совершенствовать программу их обследования. Одним из важнейших факторов риска развития РЯ является наличие среди кровных родственников больных РЯ и РМЖ, у которых обнаруживаются герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Риск развития РЯ в такой ситуации достигает 60%.

Анализ данных четырех важнейших клинических исследований по скринингу РЯ показал следующие результаты:

• В Японии в период 1985—1999 гг. были включены 82 421 женщина, которые были распределены на 2 группы:

• Опытная группа (41 688) — ежегодный гинекологический осмотр, определение СА-125, трансвагинальное ультразвуковое исследование. Уровень СА-125 выше 35 ЕД/мл признавался патологическим. К патологическим УЗИ-критериям относили длину яичника более 4 см со сложной морфологией.

• Контрольная группа (40 799) — обычное медицинское наблюдение.

В скрининговой группе РЯ был диагностирован у 27 женщин и 67% из них имели I и II стадии заболевания.

В группе контроля РЯ был обнаружен у 32 женщин и только 44% из них имели I и II стадии заболевания [17].

Исследование в Великобритании в период 2001—2005 гг. (UKSTOCKS) включало 202 638 женщин в возрасте от 50 до 74 лет, разделенных на 3 группы:

• 1-я группа (50 639 женщин) — ежегодный трансвагинальный УЗИ-скрининг,

• 2-я группа (50 640) — определение СА-125 и трансвагинальное УЗИ,

• 3-я группа (101 359) — не проходили скрининга.

Анализ полученных результатов в данном исследо-

вании пока не завершен, но по первым расчетам известно, что методом скрининга было диагностировано 58 случаев рака яичников, 28 (48%) случаев были I или II стадии. В группе контроля этот показатель составил 26% [18].

В США в исследование были включены 78 216 женщин в возрасте 55—74 лет, которые методом рандомизации были разделены на 2 группы:

- группа скрининга (39 105) — ежегодное СА-125 тестирование в течение 6 лет и трансвагинальное УЗИ-исследование в течение 4 лет,
- контрольная группа (39 111) — обычное медицинское наблюдение.

В результате 13-летнего наблюдения за когортой было зарегистрировано в группе скрининга 212 новых случаев РЯ. Кумулятивная заболеваемость 5,7 на 10 000 человеко-лет.

В контрольной группе — 176 новых случаев РЯ. Кумулятивная заболеваемость составила 4,7 на 10 000 человеко-лет.

Отмечено 118 случаев смерти женщин от РЯ в группе скрининга и 100 случаев в группе контроля.

Заключение: среди женщин основной американской популяции скрининг РЯ с применением СА-125 и трансвагинального УЗИ в сравнении с обычным медицинским наблюдением не повлиял на снижение смертности [19].

По данным van Nagtll J.R. Jr. и соавт. [20] в алгоритм скрининга РЯ рекомендуется включать измерение не только абсолютного значения СА-125, но и скорость прироста концентрации маркера.

Идея использования диагностических скрининговых тестов у женщин без клинических симптомов, находящихся в группе высокого риска на развитие РЯ, является фундаментально важной для снижения смертности от РЯ. Рутинный гинекологический осмотр не способен выявить рак яичников. Хотя комбинация измерения СА-125 и трансвагинального УЗИ теоретически повышает диагностическую ценность, стоит признать, что их чувствительность, специфичность, полезная прогностическая ценность не оптимальны.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Bretthauer M., Kalager M.* Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (1): 55—6. doi: 10.1002/bjs.8995).
2. *Philippe Autier.* Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *Br. Med. J.* 2010; 341: c3620 (Published on line 2010 August 11.)
3. *Paajanen H., Varjo R.* et al. Effect of screening mammography on surgery of breast cancer in Finland: a population — based analysis during the years 1985—2004. *Ann. Surg.* 2006; 72 (2): 167—71.
4. *Zaridze D.G.* Prevention of cancer: a guide for doctors. Moscow, ООО "IMN-Press; 2009 (in Russian). (Заридзе Д.Г. Профилактика рака, руководство для врачей. М., ООО «ИМН-Пресс»; 2009).
5. *Olsen A.H., Lynge E.* et al. Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int. J. Cancer.* 2013; 132 (1): 208—14. doi: 10, 1002/ijc. 27609.
6. *Indep. UK panel on breast cancer, Lancet.* 2012; 380 (9855): 1778—86.
7. *Puliti D., Duffy S. W., Maccinesi G.* et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J. Med. Screen.* 2012; 19 (Suppl. 1): 42—56.
8. *Falk R.S., Hofvind S., Skaane P.* et al. Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening programme. *Int. J. Cancer.* 2013 Jan 25, doi: 10. 1002/ijc. 28052.
9. *Kalager M., Adami H.O.* et al. Overdiagnosis of invasive cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening programme. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (7): 491—9. doi: 10, 1059/0003-4819-156-7-201204030-00005.
10. *Armstrong K., Moye E., Williams S.* et al. Screening mammography in women 40—49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (7): 516—26.
11. *US Preventive Services Task Force.* Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 716—26.
12. *The cancer genome atlas network.* Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2012; 490: 61—70.
13. *Collin S.M., Martin R.M., Metcalfe C.* et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975—2004: an ecological study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(5): 445—52.
14. *Andriole G.L., Crawford E.D.* et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow up. *J. Natl Cancer Inst.* 2012; 104 (2): 125—32.
15. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J.* et al. Prostate-cancer mortality at 11 years follow-up. *New Engl. J. Med.* 2012; 366: 981—90.
16. *Bach P.B., Mirkin J.N.* et al. Benefits and harms of CT screening: a systematic review. *Jama,* 2012; 307 (22): 2418—29.
17. *Kobayashi H., Yamada Y.* et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int. J. Gynecol Cancer,* 2008; 18: 441—20.
18. *Partridge E., Kreimer A.R.* et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetn and Gynecol.* 2009; 113: 775—82.
19. *Buys S.S., Partridge E., Black A.* et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized. *J. A. M. A.* 2011; 305 (22): 2295—303. doi: 10, 1001/Jama 20011, 766.
20. *van Nagtll J.R. Jr., Miller R.W., DeSimone C.P.* et al. Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (6): 1212—21.

Поступила 08.07.13