
Д. Г. Заридзе

**СКРИНИНГ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ
ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ**

НИИ канцерогенеза ГУРОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Целью скрининга является раннее выявление бессимптомного рака и его лечение. Для оценки эффективности скрининга необходимо проведение контролируемых исследований, желательного с рандомизацией. Скрининг должен приводить к снижению смертности от прослеживаемых форм рака. Промежуточными признаками эффективности метода являются снижение частоты выявления распространенных форм, увеличение частоты выявления ранних форм рака и улучшение выживаемости. Но оценивать эффективность скрининга только на основании улучшения выживаемости нельзя. Планируемая для скрининга форма рака должна представлять собой важную проблему здравоохранения для региона, в котором проводится скрининг, в связи с высокой заболеваемостью и смертностью от нее. Скрининговый тест должен быть высоко чувствительным и специфичным.

В литературе опубликованы результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности маммографического скрининга. Эти исследования показали, что маммографический скрининг приводит к снижению смертности от рака молочной железы женщин в возрасте 50–70 лет. В то же время скрининг женщин моложе 50 лет, скорее всего, не эффективен.

Для скрининга рака легкого применяли рентгенографию грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Эти методы были апробированы в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях и оказались неэффективными. Было показано, что их применение не снижает смертности от рака легкого. В настоящее время проводится апробация метода спиральной компьютерной томографии. Большие надежды возлагаются также на выявление ранних молекулярных маркеров рака легкого.

Ключевые слова: скрининг, маммография, рак легкого.

Screening aims at early diagnosis and treatment of asymptomatic cancer. Screening efficacy may be assessed by controlled studies preferably with randomization. Screening should lead to decrease in cancer mortality. Intermediate evidence in favor of screening efficacy includes reduction in frequency of advanced disease, increase in frequency of early cancer and improvement in patient survival. However, improvement in survival alone is not enough to assess screening efficacy. Cancer type to be screened for should present an important health problem accounting for high morbidity and mortality for the region in which the screening is planned. Screening tests should be highly sensitive and specific.

There are 8 publications on controlled studies of mammography screening. The studies demonstrated that mammography screening results in breast cancer mortality among women 50–70 years of age, while being low effective for women under 50.

Lung cancer screening uses chest x-ray and sputum cytology. These tests appeared ineffective in 4 randomized controlled studies. The use of these tests failed to reduce lung cancer mortality. Spiral computed tomography is currently tested for this purpose. Tests for early lung cancer markers also seem very promising.

Key words: screening, mammography, lung cancer.

Целью скрининга является раннее выявление бессимптомного рака и его лечение. Необходимо четко отличать скрининг от ранней диагностики. Термин «скрининг», как уже говорилось, применим к активному выявлению бессимптомного рака среди населения, а термин «диагностика» — к выявлению заболевания среди больных, которые сами обратились за медицинской помощью и чаще всего имеют те или иные жалобы и симптомы. Скрининг не всегда эффективен. Это противоречит укоренившемуся среди врачей мнению, что любой скрининг должен дать положительный результат.

Для оценки эффективности скрининга необходимы контролируемые исследования, желательны с рандомизацией. Хорошим примером такой оценки скрининга являются работы, посвященные маммографическому скринингу рака молочной железы. Эффективность того или иного метода скрининга можно оценить с помощью проспективных (когортных) и ретроспективных (методом «случай — контроль») исследований. Снижение смертности от рака в регионе, в котором проводился скрининг, по сравнению с регионами, в которых скрининг не проводился, также может служить подтверждением эффективности скринингового теста. Но для этого требуется длительное наблюдение за популяцией. Кроме того, необходимо исключить другие возможные причины снижения смертности. Известно, что эффективность цитологического скрининга рака шейки матки была ретроспективно подтверждена на основании сравнения смертности от него в Финляндии, где проводился массовый цитологический скрининг всего женского населения, и в Дании, где организованной программы скрининга рака шейки матки не было.

В конечном счете, скрининг должен привести к снижению смертности от той формы рака, для доклинического выявления которой он проводится. Промежуточными признаками эффективности метода являются снижение частоты выявления распространенных форм, увеличение частоты выявления ранних форм рака и улучшение выживаемости.

Оценивать эффективность скрининга только на основании улучшения выживаемости нельзя. Показатель выживаемости всегда лучше у тех больных, которым диагноз поставлен в результате скрининга, а не вследствие обращения к врачу из-за появления симптомов заболевания. Во-первых, выживаемость улучшается за счет сокращения времени между постановкой диагноза в результате применения скринингового теста и постановкой диагноза у симптоматического больного. Во-вторых, в скрининговые программы чаще попадают больные с менее агрессивными формами рака и, соответственно, с лучшей выживаемостью. Больные с быстро прогрессирующими формами рака чаще обращаются непосредственно к врачу в связи с ранним появлением симптомов. В третьих, скрининг часто приводит к гипердиагностике, т. е. выявлению опухолей, которые в отсутствие скрининга никогда не проявляются клинически и, соответственно, имеют прекрасную выживаемость. Таким образом, улучшение выживаемости может быть результатом систематических ошибок, связанных с перечисленными биологическими и клиническими особенностями злокачественных опухолей. В англоязычной литературе эти систематические ошибки принято называть «lead time bias» и «length bias».

Для планирования скрининговых программ необходимо учитывать следующие критерии целесообразности его про-

ведения. Планируемая для скрининга форма рака должна являться важной проблемой здравоохранения для страны или региона, т. е. заболеваемость и смертность от нее должна быть высокой. Скрининг редких опухолей проводить не рекомендуется. Например, для России, по этому критерию, целесообразно проводить скрининг рака легкого, рака молочной железы, рака шейки матки. В то же время целесообразность проведения скрининга рака простаты в нашей стране сомнительна, т. к. заболеваемость и смертность от рака этого органа еще относительно низка.

Скрининг должен быть направлен на выявление новообразований, которые в отсутствие скрининга прогрессируют, дают метастазы и могут привести к смерти. Нецелесообразно проводить скрининг тех форм рака, которые, несмотря на активное выявление на доклинических стадиях и соответствующее лечение, прогрессируют, метастазируют и приводят к смерти больного. Аналогично, скрининг, направленный на выявление образований, которые в отсутствие скрининга никогда себя не проявляют и не могут быть причиной заболевания и смерти, является лишней тратой времени и ресурсов и, самое главное, зачастую наносит вред здоровью человека.

Скрининговый тест должен быть высоко чувствительным и специфичным. Эффективность скрининга также зависит от того, насколько правильно используемый тест предсказывает наличие или отсутствие искомого рака, что принято называть предсказывающей способностью теста (ПСТ). Чувствительность теста — это вероятность того, что у больного искомым формой рака результат применяемого для скрининга теста будет положительным. Специфичность определяет вероятность того, что у лиц, не имеющих рака, результат скринингового теста будет отрицательным. PST указывает на вероятность того, что у человека с положительным тестом есть искомым рак.

Чувствительность теста определяется процентом позитивных результатов среди всех случаев рака с подтвержденным диагнозом, специфичность теста — процентом отрицательных тестов от количества случаев, при которых диагноз рака не был подтвержден. PST рассчитывается как процент больных раком среди всех людей с положительными результатами тестов. При приемлемых показателях чувствительности и специфичности PST выше для тех форм рака, заболеваемость и смертность от которых в популяции высока. Чем ниже заболеваемость и смертность, тем ниже PST, а значит, и эффективность скрининга.

Метод лечения выявленных при скрининге доклинических образований должен быть обоснован соответствующими клиническими исследованиями и общепризнан. Опыт показал, что тактика лечения выявленных при скрининге образований иногда чрезмерно радикальна и зачастую наносит ущерб здоровью человека.

Скрининг рака молочной железы (РМЖ)

В литературе опубликованы результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности маммографического скрининга РМЖ с длительностью наблюдения от 10 до 18 лет. В исследовании, проведенном в США, участвовали более 60 000 женщин в возрасте 40–64 лет, которые были рандомизированы на две примерно равные группы — опытную, в которой ежегодно

проводилась маммография, и контрольную. Анализ смертности в этих группах показал, что в опытной группе смертность снизилась на 30% (относительный риск (ОР) – 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,55–0,93). Однако дальнейший анализ выявил, что на фоне скрининга достоверно снижается смертность только у женщин в возрасте старше 50 лет [13]. ОР смерти от РМЖ среди женщин, входящих в опытную группу, в возрасте 50–64 лет был равен 0,68 (95% ДИ – 0,49–0,96).

Аналогичные результаты получены в Швеции, где рандомизированные исследования были проведены в пяти городах. Скринингом было охвачено около 300 000 женщин, половина из которых подвергалась маммографии 1 раз в 2–3 года. Анализ результатов 12-летнего наблюдения показал, что смертность от РМЖ среди женщин, входящих в опытную группу, снизилась на 24%, ОР для женщин в возрасте старше 50 лет был 0,76 (95% ДИ – 0,66–0,87) [10]. Маммографический скрининг женщин в возрасте моложе 50 лет оказался неэффективен [3].

Результаты исследования, проведенного в Шотландии, выявили более скромное и статистически недостоверное снижение смертности от РМЖ в группе женщин старше 50 лет (ОР – 0,86; 95% ДИ – 0,41–1,80). Особенностью этого исследования являлось то, что маммография проводилась в начале исследования, а затем через 3,5 и 7 лет [11].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных в Канаде, в которых изучалась эффективность маммографического скрининга среди женщин в возрасте 40–49 и 50–59 лет, не было выявлено снижение смертности в опытной группе благодаря ежегодной маммографии [9]. Однако необходимо отметить, что эти исследования неоднократно подвергались критике за недостаточную стандартизацию оборудования и методов оценки маммограмм [2]. В целом, на основании анализа рандомизированных контролируемых исследований можно заключить, что маммографический скрининг женщин в возрасте 50–69 лет снижает смертность от РМЖ на 20–25%. Снижение смертности от РМЖ благодаря маммографическому скринингу женщин в возрасте 40 лет происходит только через 10–12 лет после начала скрининговой программы, т. е. у женщин, достигших возраста 50 лет. Таким образом, рекомендуется проведение маммографического скрининга только среди женщин в возрасте 50–69 лет. Ультразвуковое исследование для скрининга не применяется. Этот метод может быть использован как дополнительный для уточнения диагноза.

Самообследование как метод скрининга РМЖ применялось в Китае. Были рандомизированы 267 000 женщин в возрасте 35–65 лет, половине из которых рекомендовали проводить самообследование, а другой – нет. Разницы в смертности от РМЖ между опытной и контрольной группами не выявлено (30,9 и 32,7 на 100 000) [15].

В исследовании по изучению эффективности самообследования как метода скрининга РМЖ, проведенном в Англии, участвовали два административных района. Женщины в возрасте 45–64 лет, проживающие в этих районах, обучались самообследованию молочной железы и наблюдались в течение 10 лет. Статистический анализ не выявил различий в смертности от РМЖ между двумя районами, в которых бы-

ли внедрены методы самообследования, и контрольными районами (ОР – 1,07, 95% ДИ – 0,93–1,22) [5].

Исследование роли самообследования, проведенное в Москве, в котором женщины, включенные в опытную группу, обучались самообследованию и наблюдались в течение 15 лет, выявило увеличение выживаемости больных РМЖ в опытной группе. Показатели смертности от РМЖ были одинаковыми в опытной и в контрольной группах [1]. Аналогичные результаты были получены и в Санкт-Петербурге [12].

Таким образом, самообследование не может применяться как метод скрининга РМЖ. Женщинам, практикующим самообследование, должны быть даны те же рекомендации по регулярному маммографическому обследованию, что и женщинам, не практикующим самообследование.

Скрининг рака легкого

Для скрининга рака легкого использованы рентгенография грудной клетки (РГГК) и цитологическое исследование мокроты (ЦИМ). В исследовании в Чехии были включены 6364 человека, которым были сделаны РГГК и ЦИМ, после чего они были рандомизированы на две группы: в первой в течение 3 лет 2 раза в год проводились РГГК и ЦИМ, во второй – проводилось аналогичное обследование только в конце 3-летнего срока наблюдения. После 3 лет члены обеих групп ежегодно обследовались рентгенологически. В течение первых 3 лет наблюдения заболеваемость раком легкого в опытной группе была на 33% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В опытной группе рак легкого выявлялся на более ранних стадиях и 5-летняя выживаемость также была выше. Однако анализ смертности от рака легкого показал, что смертность в группе, которой проводился скрининг, не отличалась от таковой в опытной группе как в первые 3 года, так и после 15 лет наблюдения [8].

Исследование, проведенное в клинике Мейо, в котором участвовали 9200 курильщиков, также не подтвердило эффективности этих методов для скрининга рака легкого. Перед началом исследования и до рандомизации всем участникам были проведены РГГК и ЦИМ. В дальнейшем опытная группа подвергалась скрининговому обследованию каждые 4 мес в течение 6 лет и наблюдалась еще 1–5 лет. Опытной группе было рекомендовано проводить аналогичное обследование 1 раз в год. В результате в опытной группе было выявлено 143, а в контрольной группе 87 случаев рака легкого. Пятилетняя выживаемость больных в опытной группе также была выше, чем в контрольной (33 и 15% соответственно). Однако, к сожалению, смертность от рака легкого в обеих группах была одинаковой: 3,2 и 3,0 на 1000 человек соответственно. Авторы заключили, что «избыток» рака легкого в опытной группе по сравнению с контрольной можно объяснить превалированием «безопасных» или клинически «доброкачественных» форм опухолей, которые в отсутствие скрининга никогда не были бы диагностированы и клинически никак себя не проявили бы [6]. Близкие результаты были получены в аналогичных исследованиях в Англии, США, бывшей ГДР, Японии. Таким образом, вышеприведенные методы РГГК и ЦИМ не способствуют снижению смертности от рака легкого и не могут быть рекомендованы в качестве скрининговых.

Henschke и соавт. (1999) [7] изучили эффективность спиральной компьютерной томографии (СКТ) для скрининга рака легкого по сравнению с РГГК среди 2000 курильщиков. Больным, у которых в результате низкодозовой СКТ был выявлен узел в легких, проводили стандартную компьютерную томографию. Было показано, что чувствительность (разрешающая способность) СКТ значительно выше, чем чувствительность РГГК. В опытной группе узел в легких был выявлен у 233 больных, из которых у 27 (11,6%) человек был диагностирован рак, включая 23 случая I стадии. В контрольной группе узел в легких был выявлен у 68 участников исследования, из которых у 7 (10,3%) оказался рак. Очевидно, что СКТ значительно повышает вероятность выявления небольших опухолей, что, в свою очередь, положительно сказывается на результатах лечения и, скорее всего, на 5-летней выживаемости больных. Однако необходимо отметить низкую специфичность метода. Из 233 больных, у которых был выявлен узел, только у 11,6% был диагностирован рак. Аналогичные результаты получены Diederich и Swenson с соавт. [4; 14]. В первом исследовании СКТ была проведена у 817 мужчин, из которых у 353 (43%) был обнаружен узел. Однако при дополнительном исследовании рак был диагностирован лишь у 6 (1,7%) больных. Во втором – в результате обследования с помощью СКТ 1520 человек у 775 (51%) в легких были обнаружены узелки различных размеров, из которых только 15 (1,9%) были злокачественными. С учетом опыта предыдущих исследований не ясно, приведет ли этот метод скрининга рака легкого к снижению смертности. Для выяснения этого вопроса необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований. Очень важно провести детальный гистологический и молекулярный анализ опухолей, выявляемых при скрининге, для определения их биологической природы и злокачественного потенциала.

Скрининг злокачественных опухолей играет важную роль в снижении смертности, а в некоторых случаях, когда речь идет о выявлении предрака, и заболеваемости злокачественными опухолями. В связи с этим разработка новых методов скрининга, включая выявление молекулярных маркеров ранних стадий канцерогенеза, имеет большое значение. Однако ни один новый метод скрининга не может быть использован на практике без оценки его эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Э. А. Возможности профилактики рака молочной железы: Дис... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 267 с.
2. Bailer J. C., MacMahon B. Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion // *C. M. A. J.* – 1997. – Vol. 156, N 2. – P. 193–199.
3. Berry D. A. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 1431–1439.
4. Diederich S., Wormanns D., Semik M. et al. Early lung cancer detection with low-dose CT: an update // *Radiologe.* – 2002. – Vol. 222, N 3. – P. 773–781.
5. Ellman R., Moss S. M., Coleman D. et al. Breast self-examination programmes in the trial of early detection of breast cancer: ten year findings // *Br. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 68, N 1. – P. 208–212.
6. Fontana R. S. Screening for lung cancer // A. B. Miller (eds.). *Screening for lung cancer.* – New York: Academic Press, 1985. – P. 91–111.
7. Henschke C. I., McCauley D. I., Yankelevitz D. F. et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 99–105.
8. Kubik A., Parkin D. M., Khlát M. et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia // *Int. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 45, N 1. – P. 26–33.
9. Miller A. C., Baines C. T. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years // *C. M. A. J.* – 1992. – Vol. 147. – P. 1459–1476.
10. Nystrom L., Rutquist L. E., Wall S. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 973–978.
11. Roberts M. M., Alexander F. E., Anderson T. J. et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 241–246.
12. Semiglazov V. F., Sagaidak V. N., Moiseyenko V. M. et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29a. – P. 2039–2046.
13. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1997. – Vol. 22. – P. 27–30.
14. Swensen S. J., Jett J. R., Sloan J. A. et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, N 4. – P. 508–513.
15. Thomas D. B., Gaj D. L., Ray R. M. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 1445–1457.

Поступила 20.06.03