

ГОУ ДПО СПбМАПО,
ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ СКРИНИНГА

А.В. Воробьев, А.Э. Протасова

Доказан высокий потенциал скрининга в отношении снижения смертности от рака молочной железы, рака шейки матки, рака ободочной и прямой кишки; уточняются возможности скрининга при раке предстательной железы, раке легкого и раке яичников. Большие надежды возлагаются на использование для скрининга таргетных изменений в клетках на молекулярном уровне.

Скрининг (англ. Screening, от screen – просеивать, сортировать, отбирать) определяют как **массовое обследование населения с целью выявления лиц с наличием определенного заболевания при отсутствии клинических симптомов.**

Наряду с этим имеются более сложные формулировки. Так, по мнению Morrison A. (1992), скрининг представляет собою обследование не имеющей симптомов популяции с целью выявления рака в более ранней стадии, чем та стадия, на которой рак обычно выявляется при отсутствии скрининга.

Конечной целью онкологического скрининга принято считать снижение смертности больных, а непосредственным результатом – обнаружение рака до момента клинического проявления.

Многие исследователи подчеркивают, что, строго говоря, **скрининг не является диагностической процедурой.** Главной задачей скрининга авторы считают формирование контингентов (групп риска), имеющих наибольшую вероятность заболевания и подлежащих диагностическим исследованиям с целью отбора лиц, действительно являющихся носителями рассматриваемой патологии [11].

Скрининг принято относить к мерам профилактики, т.е. предупреждения, рака. Как известно, различают первичную, вторичную и третичную профилактику злокачественных новообразований.

Под **первичной** профилактикой понимают систему мер, направленных на **предотвращение заболевания** путем **устранения причин его возникновения.**

К **вторичной** профилактике относят совокупность мер, направленных на **пресечение или ослабление уже возникшего в организме патологического процесса и предупреждение на этой основе тяжелых и прогностически неблагоприятных форм** [5]. Иными словами, вторичная профилактика призвана **остановить течение болезни на ранней стадии.**

Кроме того, существует понятие **третичной** профилактики рака, предусматривающее использование методов **раннего выявления прогрессирования онкологического заболевания после завершения первичного лечения.**

Чаще всего **скрининг** может быть отнесен к числу мер по **вторичной профилактике рака.** Наряду с этим в определенных обстоятельствах скрининг может вносить существенный вклад в первичную профилактику. При этом следует учитывать, что провести отчетливую грань между вторичной и первичной профилактикой иногда бывает трудно. Так, выявление в процессе скрининга и последующее удаление аденоматозных полипов толстой кишки уменьшает вероятность развития колоректального рака, что, по мнению J.S. Mandel с соавторами (2000) и S.J. Winawer с соавторами (1993), расценивается как первичная профилактика [10, 14]. В то же время подобная превентивная операция может быть отнесена к мерам вторичной профилактики. В основе первичной профилактики рака толстой кишки, вероятно, лежит изменение диеты.

Родоначальником скрининга в онкологии принято считать Георга Папаниколау (1883-1962), предложившего использовать разработанную им методику цитологического исследования мазков с поверхности шейки матки для ранней диагностики рака. Впервые идея цитологического скрининга рака шейки матки была представлена в докладе на научной конференции в Мичигане в 1928 году, однако

в то время она вызвала скептическое отношение большинства специалистов; в результате работа Папаниколау в этом направлении была прекращена. Возобновленные более чем через 10 лет исследования позволили Папаниколау убедительно доказать корреляцию между результатами цитологического изучения мазков с поверхности шейки матки и наличием опухоли. Эти работы были опубликованы в журнале *American Journal of Obstetrics and Gynecology* в 1941 году и послужили толчком к повсеместному распространению метода.

Массовое исследование мазков, дополненное в зависимости от цитологического заключения биопсией, до настоящего времени составляет основу скрининга рака шейки матки.

Скрининг рака молочной железы берет начало с 60-х годов прошлого столетия и связан с внедрением маммографии. Проведенное в США в период с 1963 года по 1988 год обследование 62000 женщин в возрасте от 40 до 64 лет впервые представило неопровержимые доказательства эффективности скрининга рака молочной железы и явилось главным аргументом в пользу дальнейшего распространения и совершенствования метода.

В 1970-е годы была изучена возможность диагностики доклинических форм рака легкого на основе анкетирования с целью выявления факторов риска, рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты.

В 1975 году стартовал скрининг колоректального рака; с 1990-х годов начата оценка методов скрининга рака предстательной железы и опухолей яичников.

К настоящему времени несомненно доказанной считается целесообразность скрининга рака шейки матки, опухолей молочной железы и колоректального рака [11].

Скрининг принадлежит к сфере компетенции социальной гигиены и организации здравоохранения. Однако предел эффективности применения скрининга в онкологии в значительной мере определяется биологическими особенностями возникновения и развития злокачественных новообразований.

Согласно современной концепции ступенчатого (или многошагового) канцерогенеза, сформулированной норвежским ученым Кнудсоном (Knudson A.G., 1981), формирование опухоли – это не одноразовое событие, а цепь последовательных взаимосвязанных событий, в ходе которых имеет место накопление повреждений генома клеток, что приводит к качественным сдвигам в их структуре и функционировании, а в конечном счете – к нарушениям дифференцировки и обретению свойств, присущих злокачественным новообразованиям.

В патогенезе опухолей идентифицируют три разные, но нередко накладывающиеся друг на друга фазы: **инициацию, промоцию и прогрессию**.

Инициация (или опухолевая трансформация клетки) – это первый шаг, сущность которого составляет изменение на генетическом уровне в виде мутации ДНК. Однако трансформированные таким образом клетки остаются неактивными без воздействия дополнительных

стимулов. Отражением возникающих в результате инициации изменений можно считать различного рода дисплазии [8].

Промоция – следующий шаг, заключающийся во взаимодействии между трансформированной клеткой и рядом факторов (внешних или внутренних), в результате чего образуется обширный клон измененных клеток, т.е. формируется первичный опухолевый узел. Однако сложившаяся на этом этапе опухоль обычно неспособна к инфильтрирующему росту и метастазированию.

Истинно злокачественные свойства – способность к инфильтрирующему росту и образованию метастазов – обретаются на следующем этапе канцерогенеза – этапе **опухолевой прогрессии**.

Прогрессия заключается в возникновении дополнительных изменений в структуре генома и отборе клеточных клонов (субклонов), наиболее приспособленных к меняющимся условиям существования, наиболее агрессивных в отношении организма хозяина, а также наиболее устойчивых к терапевтическим воздействиям (лекарственному и лучевому).

Таким образом, опухоли, выявленные на ранних этапах формирования, представляются более благоприятными в отношении прогноза и лечения, чем новообразования, претерпевшие серьезные качественные изменения в ходе прогрессии. Это положение порождает представления о поистине безграничных возможностях повышения эффективности лечения злокачественных опухолей при условии их раннего выявления в ходе скрининга.

К сожалению, реально дело обстоит значительно сложнее. Одна из причин, сдерживающих оптимизм в отношении основополагающей роли скрининга, связана с особенностями кинетики опухолевого роста.

Расчеты показывают, что, когда опухоль становится доступной для диагностики современными методами, большая часть периода ее роста уже пройдена. Минимальная масса опухоли, которая может быть визуализирована, составляет примерно 1 грамм, что соответствует 10 в 9 степени клеток или 30 последовательным удвоениям (2 в 30 степени) исходной малигнизированной клетки-родоначальницы. Максимальная масса опухоли, совместимой с жизнью пациента, соответствует примерно 1 кг или 10 в 12 степени клеток. Таким образом, период, в течение которого опухоль может быть выявлена и подвергнута лечению, находится в пределах между 10 в девятой и 10 в двенадцатой степени клеток, что составляет только 10 циклов удвоения и соответствует последней четверти всего жизненного пути опухоли. Для многих новообразований характерно, что микрометастазы могут возникать задолго до появления возможности обнаружения первичного очага; поэтому проводимое лечение никак нельзя считать ранним.

Анализ вышеизложенного позволяет сделать еще два существенных для практики вывода:

Во-первых, скрининг не может быть **в равной мере успешным** в отношении **различных** онкологических

заболеваний, так как на сегодняшний день для каждой конкретной нозологической формы эффективность методов доклинической диагностики **неодинакова**.

Во-вторых, непрерывное совершенствование методов распознавания опухолей на более ранних стадиях доклинического периода является важнейшим условием повышения эффективности скрининга.

Известно, что большинство опухолей при условии их диагностики на ранних этапах естественного течения имеют лучший прогноз. Однако одного этого факта явно недостаточно для обоснования необходимости скрининга. Разработка программ скрининга в отношении конкретных нозологических единиц требует учета множества факторов.

Впервые главные условия проведения популяционного скрининга были сформулированы экспертами ВОЗ Wilson и Junger в 1968 году и могут быть представлены следующим образом:

1. Заболевание, являющееся предметом скрининга, должно быть важной проблемой здравоохранения, т.е. встречаться часто и/или быть достаточно тяжелым.

2. Заболевание должно иметь надежно распознаваемую предклиническую фазу. Иными словами, естественное течение болезни должно давать «временное окно» для проведения скрининга, т.е. период, в течение которого заболевание может быть диагностировано на ранней стадии, прежде чем появятся клинические симптомы. Для обеспечения эффективности скрининга интервал между очередными обследованиями должен быть существенно короче длительности предклинической фазы.

3. Должно существовать эффективное лечение выявленного заболевания, т.е. лечение должно быть способно влиять на показатели смертности от рака.

4. Лечение, начатое в доклинической (ранней) стадии, должно быть более эффективным, чем лечение, предпринятое позже. Если раннее лечение не имеет преимуществ перед лечением, начатым при наличии выраженной клинической симптоматики, проведение скрининга не может считаться оправданным как с точки зрения экономических затрат, так и в связи с возможными побочными эффектами.

5. Тест, используемый для скрининга, должен быть точным, приемлемым для обследования большого по численности контингента (популяции), достаточно простым в осуществлении, безопасным и относительно недорогим.

6. Должна быть избрана адекватная задачам стратегия скрининга, предусматривающая правильный выбор возрастных границ обследуемого контингента и выбор соответствующего конкретному заболеванию межскринингового интервала.

7. Рекомендации по скринингу должны иметь серьезное научное (обычно – результаты рандомизированных клинических исследований) и экономическое обоснование.

8. Программы скрининга должны быть способны обеспечить высокий уровень охвата подлежащей обследованию популяции.

9. Программы скрининга должны соответствовать особенностям конкретных географических регионов, принимая в расчет имеющиеся ресурсы для полноценного обследования, диагностики и лечения.

10. Программы скрининга должны быть способны оперативно реагировать на запросы пациентов и организаторов обследования.

11. При получении положительного результата программа скрининга должна гарантировать немедленное проведение углубленного обследования и лечения в полном объеме.

12. Программы скрининга должны быть эффективны экономически.

13. Программы скрининга подлежат постоянному контролю и систематической оценке [13].

Большинство изложенных принципов не вызывают сомнений, однако некоторые из них требуют дальнейшего обсуждения. По свидетельству Я.В. Бохмана (1989), только рак шейки матки в полной мере соответствует всем перечисленным требованиям [1].

Пригодность тестов для использования в скрининге определяется их способностью отличать больных от «здоровых» и оценивается показателями чувствительности и специфичности.

Чувствительность скринингового теста – это его способность выявлять заболевание. Чувствительность выражается отношением числа лиц, показавших истинно положительный тест, к числу действительно являющихся носителями искомого заболевания [**чувствительность** = $a / (a+c)$, см. таблицу].

Специфичность характеризует способность теста выявлять лиц, не имеющих болезни, и определяется отношением числа продемонстрировавших истинно отрицательный тест к числу фактически здоровых применительно к патологии, являющейся предметом скрининга [**специфичность** = $d / (b+d)$, см. таблицу].

В идеале, чувствительность и специфичность должны приближаться к 100%, но в реальной жизни, к сожалению, ни один тест, использующийся для скрининга опухолей, не отвечает этим требованиям в полной мере.

Поэтому среди показавших в ходе скрининга положительный тест и направленных для углубленного диагностического исследования будут выявлены лица, в действительности не имеющие предполагаемого заболевания, что свидетельствует о **ложно положительном результате скрининга**.

С другой стороны, в процессе углубленной диагностики возможно выявление лиц, действительно страдающих данным заболеванием несмотря на то, что скрининговый тест у них был отрицательным; в таком случае речь идет о **ложно отрицательном результате скрининга**.

Чувствительность и специфичность являются противоположными по существу понятиями. В конечном счете, соотношение между уровнями чувствительности и специфичности скринингового теста означает достижение определенного порога точности обследования.