

**Ю.Б. Яценко, О.О. Ошивалова, М.В. Шевченко, Н.Ю. Кондратюк**  
 Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
 Державного управління справами, Київ

## Скринінгові програми в онкології

Скринінг може бути визначений як застосування діагностичних тестів та/чи процедур у практично здорових осіб з метою раннього виявлення раку, що піде на користь ранній діагностиці і терапевтичному втручання. Досі залишаються не зовсім вирішеними питання щодо виправданості процедур скринінгу та стосовно того, яким чином запропоновані процедури перевірки мають бути оцінені. Нерозуміння основних понять скринінгу може призвести до нереалістичності очікувань від програм скринінгу, а іноді — й до неефективного використання ресурсів. У цій публікації пропонуємо розглянути види доказів, необхідних для обґрунтування скринінгових тестів на рак, з метою покращення роботи лікарів первинної медичної ланки.

**Ключові слова:** рак, скринінг, скринінг-тест.

Скринінг (англ. screening, від screen — просіяти, сортувати, відбирати) визначають як масове обстеження населення з метою виявлення осіб з наявністю певного захворювання за відсутності клінічних симптомів та скарг.

Поряд із цим є складніші формулювання. Так, на думку А. Morrison (1992), скринінг — це обстеження осіб, які не мають клінічних симптомів захворювання, з метою виявлення раку в більш ранній стадії, ніж та стадія, на якій рак зазвичай виявляють за відсутності скринінгу.

Слід зазначити, що досить велика кількість пацієнтів бажають пройти скринінг-тест на рак. При виборі скринінгового тесту лікарі мають враховувати його ефективність і специфічність та виключати умови, які можуть призвести до завищення переваги скринінгу. Золотим стандартом, за яким оцінюється скринінг-тест, залишається проспективне рандомізоване контрольоване дослідження. Кінцевою метою онкологічного скринінгу прийнято вважати зниження смертності хворих, а безпосереднім результатом — виявлення раку до моменту клінічного прояву (Gates T.J., 2001).

Багато дослідників підкреслюють, що скринінг не є діагностичною процедурою. Головним завданням скринінгу автори вважають формування контингенту груп ризику, що мають найвищу вірогідність захворювання і підлягають діагностичному обстеженню з метою відбору осіб, які дійсно є носіями розглянутої патології (Mandel J.S. et al., 2000).

Скринінг прийнято відносити до заходів профілактики, тобто запобігання розвитку раку. Як відомо, розрізняють первинну, вторинну і третинну профілактику злоякісних новоутворень.

Під первинною профілактикою розуміють систему заходів, спрямованих на запобігання захворюванню шляхом усунення причин його виникнення. До вторинної профілактики відносять сукупність заходів, спрямованих на припинення чи ослаблення вже існуючого в організмі патологічного процесу та запобігання на цій основі виникненню тяжких і прогностично несприятливих форм (Федоренко З.П. та співавт.,

2011). Іншими словами, вторинна профілактика покликана зупинити перебіг хвороби у ранній стадії. Крім того, існує поняття третинної профілактики раку, що передбачає використання методів раннього виявлення прогресування онкологічного захворювання після завершення первинного лікування (Белялова Н.С., Белялов Ф.И., 2005).

Найчастіше скринінг може бути віднесений до числа заходів вторинної профілактики раку. Поряд із цим у певних обставинах скринінг може зробити істотний внесок у первинну профілактику. При цьому слід враховувати, що провести виражену межу між вторинною та первинною профілактикою іноді буває важко. На сьогодні безсумнівно доведеною вважається доцільність скринінгу раку шийки матки, пухлин молочної залози і колоректального раку (Воробьев А.В., Протасова А.Э., 2010).

Відомо, що більшість пухлин (за умови їх діагностики на ранніх етапах формування) мають крайній прогноз. Однак одного цього факту явно недостатньо для обґрунтування необхідності скринінгу. Розроблення програм скринінгу щодо конкретних нозологічних одиниць потребує врахування безлічі факторів. Вперше головні умови проведення популяційного скринінгу сформульовані експертами ВООЗ J. Wilson та G. Jungner у 1968 р. і можуть бути представлені таким чином (Gates T.J., 2001):

1. Захворювання, що є предметом скринінгу, має бути важливою проблемою охорони здоров'я, тобто з високою частотою та/чи бути досить тяжким.

2. Захворювання повинно мати надійно розпізнавану доклінічну фазу. Іншими словами, природний перебіг захворювання має давати «тимчасове вікно» для проведення скринінгу, тобто період, протягом якого захворювання може бути діагностоване у ранній стадії, перш ніж з'являться клінічні симптоми. Для забезпечення ефективності скринінгу інтервал між черговими обстеженнями має бути істотно коротшим тривалості доклінічної фази.

3. Має існувати ефективна терапія виявленого захворювання, тобто лікування повинно мати здатність впливати на смертність від раку.

4. Лікування, розпочате в доклінічній (ранній) стадії, має бути ефективнішим, ніж терапія, розпочата пізніше. Якщо раннє лікування не має переваг перед лікуванням, розпочатим за наявності вираженої клінічної симптоматики, проведення скринінгу не може вважатися виправданим як щодо економічних витрат, так і у зв'язку з можливими побічними ефектами.

5. Тест, який використовується для скринінгу, має бути точним, прийнятним для обстеження великого за чисельністю контингенту (популяції), досить простим у здійсненні, безпечним і відносно недорогим.

6. Має бути вибрана адекватна завданням стратегія скринінгу, що передбачає правильний вибір вікових меж обстежуваного контингенту і вибір відповідного конкретного захворюванню міжскринінгового інтервалу.

7. Рекомендації щодо скринінгу повинні мати серйозне наукове (зазвичай — результати рандомізованих клінічних досліджень) і економічне обґрунтування.

8. Програми скринінгу повинні мати здатність забезпечити високий рівень охоплення популяції, що підлягає обстеженню.

9. Програми скринінгу повинні відповідати особливостям конкретних географічних регіонів із врахуванням наявних ресурсів для повноцінного обстеження, діагностики та лікування.

10. Програми скринінгу повинні мати здатність оперативно реагувати на запити пацієнтів і організаторів обстеження.

11. При отриманні позитивного результату програма скринінгу повинна гарантувати негайне проведення поглибленого обстеження та лікування в повному обсязі.

12. Програми скринінгу мають бути ефективні економічно.

13. Програми скринінгу підлягають постійному контролю і систематичній оцінці.

Придатність тестів для використання у скринінгу визначається їх здатністю відрізнити хворих від здорових пацієнтів та оцінюється показниками чутливості та специфічності. Чутливість скринінгового тесту — це його здатність виявляти захворювання. Чутливість виражається відно-

шенням кількості осіб, які показали істинно позитивний тест, до кількості осіб, які дійсно є носіями захворювання, що діагностується. Специфічність характеризує здатність тесту виявляти осіб, які не мають захворювання, і визначається відношенням кількості осіб, які продемонстрували істинно негативний тест до кількості фактично здорових осіб стосовно патології, яка є предметом скринінгу (Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.), 2007).

В ідеалі, чутливість і специфічність мають наближатися до 100%, але в реальному житті, на жаль, жоден тест, що використовується для скринінгу пухлин, не відповідає цим вимогам повною мірою.

Тому серед осіб, які показали в ході скринінгу позитивний тест і направлені для поглибленого діагностичного дослідження, будуть виявлені особи, які насправді не мають прогнозованого захворювання, що свідчить про хибнопозитивний результат скринінгу (Gates T.J., 2001).

З іншого боку, у процесі поглибленої діагностики можливе виявлення осіб, які дійсно мають зазначене захворювання, незважаючи на негативний скринінговий тест, у цьому разі йдеться про хибнонегативний результат скринінгу (Gates T.J., 2001).

Чутливість і специфічність — по суті протилежні поняття. У кінцевому підсумку співвідношення між рівнями чутливості та специфічності скринінгового тесту означає досягнення певного порогу точності обстеження.

Можливість досягнення балансу між чутливістю і специфічністю значною мірою визначає результативність програми скринінгу. Слід пам'ятати, що специфічність має відношення до більшості осіб, які беруть участь у скринінгу, тобто до здорових людей, а чутливість, навпаки, стосується меншості, яка має певне захворювання (Cho E. et al., 2005).

Важливим параметром оцінки тестів і скринінгових програм є позитивне прогнозоване значення, яке обчислюється після завершення діагностичного обстеження осіб, відібраних на підставі скринінгу. Позитивне прогнозоване значення — це відсотковий показник верифікованих випадків пухлини серед осіб із позитивними тестами (Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.), 2007). Поряд із цим існує поняття негативного прогнозованого значення, що визначається відношенням кількості здорових осіб до загальної кількості осіб, які мають негативний тест (істинно негативний + хибнонегативний) (Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.), 2007).

Таким чином, показник прогнозованого значення характеризує ймовірність того, що позитивні або негативні результати доведені правильно (Cho E. et al., 2005). Високий рівень негативного прогнозованого значення тесту сприяє зменшенню числа зайвих та інвазивних діагностичних маніпуляцій, що вживаються в рамках поглибленого обстеження.

Існують відмінності між чутливістю тесту і чутливістю програми скринінгу в цілому. Це пов'язано із тривалістю доклініч-

ного періоду розвитку конкретної пухлини і величиною міжскринінгових інтервалів при багаторазовому обстеженні (Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.), 2007).

Зазвичай первинний скринінг виявляє більшу кількість хворих, ніж наступні скринінгові обстеження. Пухлини, виявлені при первинному скринінгу, частіше перебувають у пізнішій стадії прогресії, ніж розпізнавані в ході повторного скринінгу (Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.), 2007).

Істотний вплив на результати скринінгу здійснює також характеристика обстежуваної популяції. Скринінг популяції, що має низький ризик захворювання, відрізняється від скринінгу контингенту з високим ризиком наявності прогнозованої нозологічної форми. Стосовно більшості пухлин позитивне прогнозоване значення скринінгової програми в цілому виявляється більш високим при обстеженні контингенту старшого віку, в якого частіше діагностують онкологічні захворювання, порівняно з молодшими віковими групами. Слід зазначити, що використане для цього скринінгу позитивне прогнозоване значення при цьому залишається постійним. Селективний скринінг обмежених груп населення, що мають найвищий ризик захворювання, є одним із шляхів досягнення балансу між позитивними сторонами, побічними ефектами і вартістю скринінгових програм (Losina E. et al., 2007).

Поряд із вищезазгаданими критеріями ефективності скринінгу істотне значення має показник виявності, тобто кількість хворих на рак (верифікований гістологічно) на 1 тис. осіб, які пройшли скринінг (Aitken J.F. et al., 2006).

Більшість сучасних положень скринінгу дуже складні для сприйняття клініцистами, особливо тими з них, чия професійна психологія сформувалася багато років тому, в період радянської охорони здоров'я. Це насамперед стосується поняття про групу факторів, що ускладнюють і створюють оцінку скринінгових тестів і скринінгових програм та позначаються в англомовній літературі словом bias (упередження, упереджене або пристрасне ставлення). При організації та оцінці результатів скринінгу завжди слід враховувати і прагнути нівелювати їх вплив (Gates T.J., 2001).

Фактор самовідбору (selfselection bias, volunteer bias) пов'язаний із тим, що серед учасників скринінгу є певна група більш інтелектуальних і грамотних у соціально-гігієнічному відношенні осіб, які усвідомлюють переваги виявлення захворювання у ранній стадії. Такі пацієнти навіть за відсутності скринінгу пройшли б необхідні обстеження зі власної ініціативи. Рак у цій групі було б діагностовано значно раніше, ніж у загальній популяції. Кількісний облік такого контингенту утруднений, а участь його у скринінгових програмах може стати джерелом хибнопозитивного судження про результати скринінгу (Gates T.J., 2001).

Значної уваги потребують можливі спотворення оцінки, зумовлені часом випередження (lead time bias). Сутність цього феномену в тому, що скринінг виявляє пухлини в латентній стадії, іноді — задовго

до появи клінічної симптоматики. Величина часового інтервалу між моментом виявлення пухлини в ході скринінгу і моментом можливого розпізнавання її за клінічними симптомами позначається як час випередження. Якщо вихідною точкою відліку при вимірі тривалості життя пацієнта вважати момент встановлення діагнозу, виживаність буде завжди вищою у групі скринінгу, навіть при повній неефективності лікування (Gates T.J., 2001).

Зазвичай скринінг проводить неодноразово, а міжскринінговий інтервал буває значно меншим, ніж тривалість доклінічного періоду. У зв'язку з тим, що скринінг призводить до більш раннього виявлення захворювання, яке клінічно було б виявлено на кілька років пізніше (час випередження), у першому раунді скринінгу концентруються випадки з майбутніх років. Тому на початку впровадження скринінгу загальна частота раку в групі обстежених та захворюваність у популяції підвищуються (Cho E. et al., 2005).

Спотворення в оцінці програм можуть бути пов'язані з тим, що в ході скринінгу ймовірність виявлення пухлин, які мають неоднакову тривалість доклінічної фази, різна (length-bias sampling). Пухлини з торпідним перебігом та повільним ростом є прогностично більш сприятливими формами раку, відрізняються більш тривалим доклінічним періодом і, отже, мають більший шанс бути виявленими при скринінгу. Навпаки, пухлини, які характеризуються агресивним перебігом, найгіршим прогнозом і коротким доклінічним періодом, виявляють у процесі скринінгу в меншій кількості (Gates T.J., 2001).

Таким чином, співвідношення між повільно прогресуючими і агресивними формами пухлини істотно порушується. Серед виявлених при проведеному скринінгу пухлин частка форм зі сприятливим прогнозом значно більша, ніж у загальній популяції. Тому створюється помилкове враження про те, що скринінг здатний забезпечити зниження смертності. На жаль, це помилкове враження спостерігається навіть при повній неефективності лікування (Gates T.J., 2001).

Яскравим проявом феномену «length-bias sampling» при проведенні скринінгового обстеження є гіпердіагностика, тобто розпізнавання у процесі скринінгу латентних, або клінічно незначущих форм хвороби. Практично розрізняють два її типи:

- виявлення пухлин, які протягом людського життя не досягають клінічної фази і, таким чином, не впливають на долю пацієнта;
- виявлення пухлини в доклінічній фазі в осіб із серйозною супутньою патологією, здатною призвести до смерті значно раніше, ніж проявиться онкологічне захворювання.

Прикладом гіпердіагностики можна вважати використання простатоспецифічного антигену для скринінгу раку передміхурової залози, здатне виявляти латентні форми пухлини. Прямим наслідком гіпердіагностики часто є невинуватене застосування небезпечних і не позбавле-

них важких ускладнень агресивних методів лікування. Така терапія, іменована терміном «перелікування», не підвищує тривалості й здатна істотно погіршити якість життя пацієнтів (Mandel J.S. et al., 2000).

У міру вдосконалення методів уточнювальної діагностики спостерігається переоцінка стадії пухлин, що виявляють у ході скринінгу. Цей феномен отримав назву «міграція стадій» (stage migration bias, феномен Will Rogers). Міграція стадій ускладнює порівняльну оцінку даних скринінгу, проведеного в минулому, з результатами, отриманими останнім часом. При поглибленому обстеженні виявлених у ході скринінгу хворих із застосуванням сучасних (більш досконалих) методик уточнювальної діагностики пухлину діагностують як більш поширену та розповсюджену, ніж при обстеженні в минулому (Mandel J.S., Smith R., 2008).

Досі доведено високий потенціал скринінгу щодо можливості зниження смертності від раку молочної залози, раку шийки матки, раку ободової та прямої кишки. При цьому успіх скринінгу пов'язують зі зменшенням кількості поширених форм захворювання і раннім початком специфічного лікування. Проводяться проспективні дослідження з метою уточнення можливостей скринінгу при раку передміхурової залози, легені та яєчника. Великі надії покладаються на використання для скринінгу таргетних змін у клітинах на молекулярному рівні. Ці технології бурливо розвиваються, проте невідомо, чи зможуть вони замінити (і якщо зможуть, то коли) існуючу на сьогодні методику скринінгу (O'Grady T.J. et al., 2014). Можна бути впевненим, що і при впровадженні нових технологій багато з висцерозглянутих методів оцінки ефективності скринінгу ще довго не втратять свого значення.

### Список використаної літератури

Белялова Н.С., Белялов Ф.И. (2005) Скрининг рака наиболее распространенных локализаций. *Клин. медицина*, 10: 4–9.

Воробьев А.В., Протасова А.Э. (2010) Общие вопросы скрининга. *Практ. онкология*, 11(2): 53–59.

Оганова Р.Г., Хальфина Р.А. (ред.) (2007) Руководство по медицинской профилактике. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 464 с.

Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2011) Контингенти хворих на злоякісні новоутворення в Україні — оцінка повноти та якості інформації. *Клин. онкология*, 3(3): 4–8.

Aitken J.F., Youl P.H., Janda M. et al. (2006) Increase in skin cancer screening during a community-based randomized intervention trial. *Int. J. Cancer*, 118(4): 1010–1016.

Cho E., Rosner B.A., Feskanich D., Colditz G.A. (2005) Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J. Clin. Oncol.*, 23(12): 2669–2675.

Gates T.J. (2001) Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am. Fam. Physician.*, 63(3): 513–522.

Losina E., Walensky R.P., Geller A. et al. (2007) Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch. Dermatol.*, 143(1): 21–28.

Mandel J.S., Church T.R., Bond J.H. et al. (2000) The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 343(22): 1603–1607.

Mandel J.S., Smith R. (2008) Principles of Cancer Screening. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 64: 659–676.

Morrison A.S. (1992) Screening in chronic disease. Oxford University Press, New York, 254 p.

O'Grady T.J., Kitahara C.M., DiRienzo A.G. et al. (2014) Randomization to screening for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers and thyroid cancer incidence in two large cancer screening trials. *PLoS One*, 9(9): e106880. doi: 10.1371.

### Скрининговые программы в онкологии

Ю.Б. Яценко, Е.А. Ошивалова, М.В. Шевченко, Н.Ю. Кондратюк

*Резюме. Скрининг может быть определен как применение диагностических тестов и/или процедур у практически здоровых лиц с целью раннего выявления рака, что пойдет на пользу ранней диагностике и терапевтическому вмешательству. До сих пор остаются не совсем решенными вопросы относи-*

*тельно оправданности процедур скрининга и того, каким образом предлагаемые скрининговые процедуры должны оцениваться. Непонимание основных понятий скрининга может привести к нереалистичности ожиданий от программ скрининга, а иногда — и к неэффективному использованию ресурсов. В этой публикации предлагаем рассмотреть виды доказательств, необходимых для обоснования скрининговых тестов на рак, с целью улучшения работы врачей первичного медицинского звена.*

**Ключевые слова:** рак, скрининг, скрининг-тест.

### Screening programs in oncology

Yu.B. Yaschenko, O.O. Oshyvalova, M.V. Shevchenko, N.Yu. Kondratiuk

*Summary. Screening can be defined as using of diagnostic tests and/or procedures on healthy individuals for early detection of cancer, which will impact on the early diagnosis and therapeutic intervention. Questions of relevance in screening procedures and ways of their evaluation are still completely unresolved. Misunderstanding the basic concepts of screening can lead to unrealistic expectations for screening programs and sometimes even to inefficient use of resources. In this article, in order to improve efficiency of work of doctors we propose to consider the types of reasons for screening tests for cancer.*

**Key words:** cancer, screening, the screening test.

#### Адреса для листування:

Яценко Юрій Борисович  
01014, Київ, вул. Верхня, 5  
Державна наукова установа  
«Науково-практичний центр  
профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами  
E-mail: yayubor@yandex.ua

Одержано 17.04.2015

## Реферативна інформація

### Мнимость свободы выбора, или Почему человек склонен выбирать знакомые ему вещи?

Наша память влияет на процесс выбора пищи, даже если объект, на который она «указывает», имеет не очень привлекательный вид. К такому выводу пришли психологи из Университета Базеля (University of Basel), Швейцария, изучив особенности нейрональной активности при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ученые продемонстрировали влияние центров памяти мозга на процесс выбора путем усиления связи между ними и областью, ответственной за принятие решения. Выводы специалистов опубликованы на страницах журнала «Neuron».

До сегодня нейрональные и когнитивные механизмы, лежащие в основе этого процесса, были изучены недостаточно. Тем не менее данные научных публикаций свидетельствуют о главенствующей роли гиппокампа как области головного мозга, ответственной за память, и префронтальной коры — как участка, который отвечает за принятие решения.

В ходе текущего исследования эксперты предложили 30 молодым голодным участникам расставить поочередно, в зависимости

от их предпочтения, 48 закусок. Все продукты были представлены в виде изображения на мониторе компьютера, каждый из них имел свою конкретную локализацию. Следующим этапом работы стало изучение активности нейронов головного мозга при помощи МРТ в момент выбора одной из двух предложенных закусок.

Большинство участников предпочли легкую знакомую пищу, даже если на первом этапе исследования они считали ее менее аппетитной. Только очень непривлекательные, но знакомые закуски заставляли добровольцев отказываться от своих привычек.

Команда ученых разработала математическую модель с использованием данных МРТ для визуализации процесса принятия решения и влияния памяти. Таким образом, они продемонстрировали усиление связи, возникающей во время принятия решения, между гиппокампом и префронтальной корой.

Gluth S., Sommer T., Rieskamp J., Büchel C. (2015) Effective connectivity between hippocampus and ventromedial prefrontal cortex controls preferential choices from memory. *Neuron*, 86(4): 1078–1090.

University of Basel (2015) Memories influence choice of food. *ScienceDaily*, 21 May (www.sciencedaily.com/releases/2015/05/150521133634.htm).

Анна Антонюк