¹ Университет Тампере
(Тампере, Финляндия)

² ФБГУ «Научно-
исследовательский
институт онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова»
Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

СКРИНИНГ РАКА И СМЕРТНОСТЬ

А.А. Барчук¹, А.М. Беляев², А.В. Филочкина², А.И. Арсеньев³,
Ансси Аувинен¹

CANCER SCREENING AND MORTALITY

А.А. Барчук¹

Кандидат медицинских наук. Университет Тампере,
FI-33014, Финляндия, Тампере, Arvo Building, Lääkärintäti 1;
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России,
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, Ленинградская, д. 68.
Тел.: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: barchuk.anton@gmail.com.

А.М. Беляев²

Профессор, доктор медицинских наук,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, Ленинградская, д. 68.
Тел.: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: oncl@rion.spb.ru.

А.В. Филочкина²

Кандидат филологических наук,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, Ленинградская, д. 68.
Тел.: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: filoch@gmail.com.

А.И. Арсеньев³

Профессор, доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический).
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
E-mail: andrey.arseniev@mail.ru.

Ансси Аувинен¹

Профессор эпидемиологии, Университет Тампере.
FI-33014, Финляндия, Тампере, Arvo Building, Lääkärintäti 1.
E-mail: anssi.auvinen@uta.fi.

А.А. Barchuk

Candidate of Medicine, University of Tampere,
FI-33014, Finland, Tampere, Arvo Building, Lääkärintäti 1;
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: barchuk.anton@gmail.com.

А.М. Belyaev

Doctor of Medicine, Professor, N.N. Petrov Research Institute of Oncology.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: oncl@rion.spb.ru.

A.V. Filochkina

Candidate of Philology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology.
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
Phone: 8 (812) 439-95-34;
E-mail: filochb@gmail.com.

A.I. Arseniev

Doctor of Medicine, Professor,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: andrey.arseniev@mail.ru.

Anssi Auvinen

Professor of epidemiology,
University of Tampere.
FI-33014, Finland, Tampere, Arvo Building, Lääkärintäti 1.
E-mail: anssi.auvinen@uta.fi.

Скрининг злокачественных новообразований (ЗН) подразумевает выявление опухолей у бессимптомного населения и направлен на борьбу как с самими онкологическими заболеваниями, так и с их нежелательными последствиями. Обоснованные доказательства влияния скрининга на показатели смертности крайне важны при планировании противораковой борьбы. Для понимания этих эффектов необходимо использовать однородную терминологию и четкие определения в отношении как применяемых методов, так и результатов исследований в области скрининга. При сопоставлении преимуществ и недостатков скрининга используются теоретические знания о естественной истории развития опухоли, определяются сильные стороны и ограничения исследований, а также учитываются систематические ошибки. К настоящему времени существуют достаточные и четко интерпретируемые доказательства эффективности скрининга рака шейки матки (РШМ), колоректального рака (КРП) и рака молочной железы (РМЖ). Проведены исследования эффективности скрининга рака предстательной железы (РПЖ) и рака легкого (РЛ), однако, для адекватного перевода их результатов в практическую плоскость необходима дополнительная работа. К сожалению, доказательств эффективности скрининга ЗН других локализаций либо недостаточно, либо же их однозначная интерпретация невозможна.

Ключевые слова: скрининг рака, смертность, дизайн исследования, рандомизированное исследование, систематическая ошибка, рак молочной железы, маммография, рак легкого, компьютерная томография, рак шейки матки, цитология, вирус папилломы человека, рак предстательной железы, простатический специфический антиген.

Cancer screening detects asymptomatic tumors and targets disease burden with its unfavorable consequences. Evidence of screening effects on mortality is essential for planning organized cancer control activity. In order to evaluate these effects, common terminology and clear definitions of interventions and outcomes studied in the screening research are required. Theoretical knowledge of disease natural history, evidence from screening trials, including their strengths, limitations and hidden biases is also essential for proper interpretation and comparing benefits and harms. There is sufficient and interpretable evidence with regards to cervical cancer, breast cancer and colorectal cancer screening. Additional research would facilitate putting the results of lung cancer and prostate cancer trials into practice. There is insufficient or limited evidence of screening with regards to other cancer types.

Keywords: cancer screening, mortality, study design, randomized trial, bias, breast cancer, mammography, lung cancer, computed tomography, cervical cancer, cytology, human papillomavirus, prostate cancer, prostate-specific antigen.

1. Введение

Злокачественные новообразования (ЗН) – одна из самых значимых социальных и медицинских проблем. Успехи общественного здравоохранения XX века определили так называемый эпидемиологический переход к эре неинфекционных заболеваний, а онкологические заболевания стали занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения мира. Очевидна привлекательность идеи предотвращения заболевания вообще, и смерти от него в частности, с помощью раннего выявления. Первоначальный

энтузиазм в отношении идей скрининга в эпоху доказательной медицины сменился критикой, зачастую заслуженной, но не всегда объективной. Определяющей характеристикой всякого скрининга является снижение смертности, при этом вместо корректного использования данного инструмента зачастую пренебрегают или злоупотребляют, что компрометирует саму концепцию скрининга. В настоящей статье мы попытаемся сделать акцент на формализации подходов к описанию влияния скрининга на показатели смертности от онкологических заболеваний и имеющихся доказательствах его эффективности.

1.1. Критерии Уилсона и Юнгнера

Публикация Джеймса Максвелла Гловера Уилсона и Гуннара Юнгнера является одной из первых и постоянно цитируемых работ, обобщающих теоретические и практические знания о скрининге заболеваний как о методе снижения смертности [1]. Она была переведена на несколько языков, в том числе русский, а критерии, ставшие плодом работы профильной группы ВОЗ,

практически не претерпели изменений за прошедшие годы (табл. 1). Предложенные критерии скорее были лишь предпосылками для практического решения проблемы скрининга и объединяли основополагающие биологические, этические, медицинские, экономические и философские принципы, лежащие в основе скрининга. Возможно, именно поэтому исследователи при оценке результатов современных научных работ продолжают обращаться к этим критериям.

Таблица 1.

Критерии скрининга ВОЗ (классические критерии Уилсона и Юнгнера и дополнительные критерии ВОЗ)

Критерии Уилсона и Юнгнера

Критерии, касающиеся заболевания:

Выявляемое заболевание должно быть важной проблемой здравоохранения;

Должна существовать и быть изучена ранняя, латентная стадия заболевания;

Естественная история развития заболевания, включая раннюю стадию, должна быть достаточно изучена;

Критерии, касающиеся методов диагностики и лечения:

Методы лечения заболевания должны быть изучены, внедрены и доступны;

Должны быть достаточные и доступные ресурсы для диагностики и лечения заболевания;

Должны быть определены четкие критерии установления диагноза и рекомендации по лечению пациентов;

Критерии, касающиеся теста:

Должен существовать изученный метод ранней диагностики;

Метод диагностики должен быть доступен и приемлем для населения;

Критерии, касающиеся организации и стоимости программ скрининга:

Скрининг является сложным, повторяющимся и продолжительным явлением, а не единовременной акцией;

Затраты на обнаружение и лечение одного пациента с ранней стадией должны быть сопоставимы с затратами в рамках медицинской помощи в целом.

Модифицированные/дополнительные критерии ВОЗ

Критерии, касающиеся заболевания:

Скрининг должен отражать текущие потребности системы здравоохранения;

Цель скрининга должна быть определена на первом этапе;

Должна быть определена целевая группа населения для скрининга;

Критерии, касающиеся программы скрининга:

Должны быть доступны научные доказательства эффективности программы скрининга;

Программа должна включать обучение, непосредственную диагностическую процедуру, последующее клиническое обследование и лечение, а также систему общего менеджмента;

Программа подразумевает возможность информированного согласия, конфиденциальность и право на автономный, самостоятельный выбор для всех ее участников;

Программа должна обеспечивать равный доступ для всей целевой группы населения;

Критерии, касающиеся контроля качества:

Изначально должны быть продуманы критерии оценки эффективности программы;

Должен существовать контроль качества и механизмы по снижению потенциальных рисков скрининга;

Польза от скрининга должна превышать возможный вред.

1.2. Естественная история развития опухолей

Идея скрининга основывается на предположении, что выявление и лечение заболевания на бессимптомной стадии (в том числе на этапах, предшествующих непосредственному заболеванию) может снизить смертность и иногда даже заболеваемость. Предположение, что лечение заболевания на бессимптомной

стадии более эффективно, чем на поздней, может вступать в противоречие с истиной, если: 1) лечение симптоматических случаев также эффективно, как и бессимптомных, 2) лечение как симптоматических, так и бессимптомных случаев одинаково неэффективно. Если посмотреть на эту проблему с точки зрения возможности воздействия на имеющийся патологический процесс, то может оказаться, что 1) заболевание излечимо вне зависимости от стадии, 2) заболевание

летально на любой стадии. К сожалению, столь упрощенное объяснение не учитывает наличие высокой гетерогенности опухолей даже одной локализации, часто представленных широким спектром прогностических и предиктивных характеристик.

Естественная история симптоматических опухолей достаточно изучена и тесно связана с их биологией, в то время как естественная история ранних бессимптомных опухолей и предопухолевых состояний остается во многом непознанной. Один из методов математического моделирования канцерогенеза предполагает наличие «точек невозврата» [2]. После достижения опухоли первой точки она становится злокачественной, после достижения второй – приводит к гибели больного. Если вторая точка невозврата определяется клиническим стадированием, то понимание первой не столь однозначно. Исследователи указывают на потенциальную возможность случаев самопроизвольного регресса либо стабилизации небольших ранних опухолей, выявленных при скрининге. Таким образом, заболевания, выявляемые в ходе скрининга, могут отличаться от заболеваний, выявляемых симптоматически, а значит, могут потребовать различного подхода к лечению [3]. При скрининге часто выявляются индолентные опухоли (с низкой степенью злокачественности), что поспешно воспринимается клиницистами как несомненное преимущество для пациента, хотя в реальности это не всегда так [4].

Рассуждения о естественной истории развития опухоли могут показаться отвлеченными, хотя на самом деле они имеют большое практическое значение в исследованиях, где сравнивается стоимость и выгода скрининга, его вред и польза [5]. Как правило, такие исследования становятся основополагающими при запуске программ скрининга на государственном уровне. В зависимости от того, как моделируется естественная история опухоли, оцениваются сроки существования бессимптомной опухоли, промежутки между точками невозврата, возможности ее регресса, определяется соотношение вреда и пользы, а значит, и стоимость скрининга.

2. Определения

Основные проблемы интерпретации результатов скрининговых исследований нередко находятся в плоскости определений, терминологии и общих концепций. Они возникают уже на уровне обсуждения понятий, объединенных термином «скрининг»: популяционный скрининг, оппортунистический скрининг, ранняя диагностика, скрининговый тест, скрининговый интервал, наблюдение и дообследование при скрининге. Вызывают вопросы и определения результатов («исходов»): грубая и стандартизованная смертность от рака, общая смертность, заболеваемость и выживаемость, качество жизни, годы потерянной жизни.

2.1. Скрининг

Под *скринингом рака* следует понимать выявление опухолей у бессимптомных участников. Очевидно, если пациент сам обращается за медицинской помощью, его сложно отнести к «бессимптомным». Именно здесь можно провести границу между ранней диагностикой и скринингом.

Под *ранней диагностикой* следует понимать организованную попытку эффективного раннего выявления опухолей у симптоматических пациентов и общую информированность населения и врачей о ранних симптомах заболевания и способах обследования. Практическое различие ранней диагностики и скрининга понятно на примере принципа приглашений. Пациенты получают индивидуальное приглашение на обследование в зависимости от рисков развития рака (например, возрастного риска), а не отбираются из числа добровольно явившихся в медицинские учреждения.

Скрининговый тест подразумевает диагностическую процедуру (или совокупность процедур), приводящую к обоснованному подозрению в отношении возможного диагноза злокачественной опухоли у бессимптомных участников. Большинство программ скрининга основано на последовательном применении комбинации диагностических методик и формализованных протоколов обследования. При этом можно разделить обследование в рамках первичного звена системы здравоохранения и последующее специализированное дообследование. Одной из причин отсутствия эффекта в некоторых скрининговых рандомизированных исследованиях является невозможность обеспечить одинаковый алгоритм обследования для всех пациентов. Несмотря на традиционные представления о том, что скрининг должен быть максимально прост, это не всегда соответствует возможностям современной диагностики, поскольку комбинации сложных диагностических методов могут быть успешно внедрены на популяционном уровне.

Важная составляющая скрининга, определяющая его эффективность – *скрининговый интервал*, под которым понимают период времени между двумя последовательными скрининговыми тестами. Этот интервал непосредственно связан с естественной историей опухоли и существенно влияет на стоимость скрининговой программы. Он может быть как строго фиксированным, так и переменным. Суть скринингового интервала проще описать, если условно представлять отрицательный результат обследования в рамках скрининга как временную, более или менее продолжительную гарантию нахождения в группе пониженного риска развития опухоли. Одни тесты могут обеспечить долговременную гарантию, другие могут гарантировать нахождение в группе пониженного риска только в течение небольшого промежутка

Рисунок 1. Рост заболеваемости при скрининге с последующим ее снижением на фоне снижения смертности при скрининге (адаптировано из Giorgi-Rossietal., 2015 [6])

времени. Это легко представить с помощью графика заболеваемости на фоне обследования в рамках скрининга – сначала заболеваемость растет (положительные случаи, гипердиагностика), но затем происходит снижение по отношению к исходным показателям (гарантия нахождения в группе пониженного риска), причем если при этом снижается смертность, то скрининг можно считать эффективным (рис. 1).

С другой стороны, чем чаще проводится скрининг, тем выше частота нежелательных явлений. Как нежелательные явления, так и преимущества скрининга определяются многими факторами, в том числе индивидуальным риском развития заболевания, чувствительностью и специфичностью теста. Таким образом, определение оптимального скринингового интервала является важнейшим этапом скрининговых исследований при планировании популяционных программ.

Под *обследованием после скринингового тестирования (diagnostic work-up)* понимается диагностический и лечебный алгоритм, непосредственно следующий за положительным результатом теста. Протокол наблюдения играет ключевую роль в современных программах скрининга и непосредственно влияет на чувствительность и специфичность. Анализ результатов исследований должен учитывать не только особенности тестирования, но и способы дообследования после тестирования. Сюда также следует включить алгоритм лечения или отслеживания выявленных ранее изменений, поэтому разработка протоколов дообследования необходима для всех программ популяционного скрининга.

Под *наблюдением после скрининга (screening follow-up)* подразумевается отслеживание случаев возникновения симптоматических опухолей в группе лиц, участвующих в исследованиях или программах скрининга. В более широком смысле, речь идет об отслеживании судьбы людей, прошедших обследование.

Определения *популяционного и оппортунистического скрининга* не однозначны. К тому же, при переводе данных понятий на русский язык не всегда удастся в полной мере передать отрицательную коннотацию термина «оппортунистический». Тем не менее, с помощью *оппортунистического (wild – дикий, spontaneous – спонтанный, unorganized – неорганизованный) скрининга* мы описываем наименее удачные примеры внедрения и использования скрининга, например, когда не прописаны протоколы обследования, когда скрининг предложен симптоматическим пациентам, при отсутствии критериев качества, контроля выполнения, при несоблюдении интервалов и отсутствии надлежащего наблюдения. Как правило, при оппортунистическом скрининге полностью отсутствует система приглашений. Термин *популяционный скрининг* описывает организованную программу с тестированием высокого качества, широким охватом населения, контролем качества, формализованными интервалами и наблюдением всех участников. Одним из ключевых отличий при оппортунистическом скрининге является отсутствие четкой целевой (таргетной) группы населения, которой рекомендовано обследование, будь то возрастные критерии или факторы риска, и крайне низкое *покрытие (coverage)* или, другими словами, доля прохождения обследования в группе населения, которой оно показано.

2.2. Характеристики теста

Чувствительность метода – доля пациентов с положительным результатом (*истинный положительный результат*) тестирования среди всех больных или, проще, возможность выявлять заболевание. *Специфичность* – это доля пациентов с отрицательным тестом (*истинный отрицательный результат*) среди всех здоровых людей или, проще, способность выявлять людей без заболевания. Существуют и *лож-*

ноположительные (положительный тест у здорового участника) и ложноотрицательные результаты (отрицательный тест у больного).

В целом, высокая чувствительность теста необходима, чтобы скрининг в принципе работал, а высокая специфичность, чтобы он был эффективен в популяции. Чувствительность и специфичность – важные, но во многом абстрактные понятия, имеющие непосредственное отношение к самому тесту. Их необходимо сопоставлять с распространенностью заболевания в популяции. Например, при небольшой распространенности заболевания даже очень высокая специфичность может привести к большому абсолютному числу ложноположительных случаев. При этом даже не самая высокая чувствительность обеспечит приемлемый уровень выявления положительных случаев (табл. 2).

На основании результатов теста в конкретной популяции можно также говорить о *предиктивных значениях* (*predictive values*) – положительном и отрицательном, т.е. о вероятности того, что полученный результат оказался правильным. От положительного предиктивного значения зависит доля участников скрининга, которым после первичного теста понадобится специализированное дообследование.

Таблица 2.

Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное предиктивное значение

Результат скрининга	Неизвестное заболевание	
	Есть	Нет
Положительный	А	Б
Отрицательный	В	Г
Чувствительность	$A/(A+B)$	
Специфичность	$G/(B+G)$	
Положительное предиктивное значение	$A/(A+B)$	
Отрицательное предиктивное значение	$G/(B+G)$	

Результат тестирования может быть как *качественным* (положительным или отрицательным, наличие/отсутствие опухоли), так и *количественным* (числовое значение результата теста, например размер или объем узла на снимке). Разумеется, более информативными являются количественные тесты, которые позволяют выбрать *пограничные значения* (*cut-off value*) и отнести участника к группе положительных или отрицательных. От выбора пограничных значений зависят чувствительность и специфичность теста, и, изменяя их, можно влиять на доли истинных и ложных результатов. Соответственно, пограничные

значения непосредственно связаны не только с диагностическими, но и с экономическими характеристиками программ скрининга.

2.3. Исходы (результаты)

К основным исходам (результатам) или конечным точкам исследований относятся смертность, заболеваемость, выживаемость и качество жизни, однако, в случае их неверной интерпретации, возможны проблемы с оценкой эффективности скрининга.

Под *заболеваемостью* понимается число новых случаев заболевания, возникающих в определенной популяции (например, жители региона или участники клинического исследования) в определенный промежуток времени. Под *смертностью* понимается количество смертей, например в целом – *общая смертность*, либо *смертность от рака*, произошедших в определенный промежуток времени. Следует проявлять осторожность при сопоставлении заболеваемости и смертности в двух популяциях и всегда сравнивать показатели с учетом одинакового времени наблюдения. В случае изучения населения в целом, а не участников рандомизированных исследований непросто найти две идентичные популяции. Даже в рамках одной небольшой территории возрастно-половой состав населения меняется каждый год, поэтому для сравнения заболеваемости и смертности следует опираться на *стандартизацию*. Чаще всего показатели усредняются по возрастному составу. Также можно изучать *стратифицированные* показатели, т.е. разбивать изучаемое население на группы по определенному признаку (возраст или пол) и рассматривать показатели в каждой группе отдельно. Например, чтобы избежать ошибок интерпретации исследований трендов, следует ориентироваться на стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности, публикуемые отдельно для мужчин и женщин.

Скрининг оказывает влияние как на заболеваемость, так и на смертность. Наиболее ожидаемый, но не всегда получаемый эффект скрининга – снижение смертности. Этот показатель (исход) в наименьшей степени подвержен воздействию *систематических ошибок* (*bias*). Однако выбор данного исхода не освобождает от необходимости сопоставления общей смертности и смертности от рака. Значительная часть исследований демонстрирует снижение смертности от рака, но, как правило, никогда не обнаруживает снижения общей смертности. Еще один способ оценки эффективности скрининга – *число спасенных лет жизни*. При расчете данной величины учитывается не только число спасенных жизней, но и возраст спасенных больных.

Оказывая влияние на заболеваемость, скрининг не всегда ее снижает. В большинстве случаев скрининг приводит к повышению заболеваемости, в основном,

из-за гипердиагностики. Хотя, если скрининг направлен на оценку предопухолевых изменений, он может снижать заболеваемость (например, при РШМ и КРР), что логично, поскольку предотвращение заболевания означает предотвращение смерти от него. Именно способность снижать заболеваемость характеризует наиболее эффективные программы скрининга.

Под *онкологической выживаемостью* понимается доля пациентов, которые продолжают жить в течение определенного периода времени после постановки диагноза ЗН. Очевидно, если скрининг позволяет поставить диагноз раньше, он повышает выживаемость вне зависимости от того, будет ли спасена жизнь пациента. Поэтому оценка выживаемости не является адекватным инструментом изучения скрининга.

Гипердиагностика формально не является исходом, а скорее отрицательной чертой программ скрининга, обусловленной особенностями естественной истории ранних опухолей. Важно учитывать объем гипердиагностики, хотя объективное измерение этого параметра не всегда выполнимо. В любом случае, под *гипердиагностикой* понимается число случаев рака, которое было выявлено с помощью скрининга, но не стало бы причиной смерти пациента. Следует различать гипердиагностику, связанную с выявлением благоприятно протекающих, не склонных к прогрессированию опухолей, и обнаружением ЗН у пациентов, умирающих в итоге от других причин еще до начала прогрессирования (например, от сердечно-сосудистой патологии).

Если все перечисленные выше исходы являются объективными, то качество жизни – показатель довольно субъективный, однако, и он играет ключевую роль в программах скрининга. *Качество жизни* (КЖ) – это обширное понятие, описывающее физическое и психологическое состояние пациентов, социальные аспекты, существование и общее самочувствие людей при ожидании, во время и после обследования или постановки диагноза. Очевидно, что не только заболевание, но и сам факт участия в скрининге, а также потенциальная необходимость проведения диагностических и лечебных мероприятий меняют КЖ. Влияние скрининговых мероприятий на КЖ носит индивидуальный характер и обязательно должно тщательно оцениваться, а преимущества скрининга должны превышать возможные негативные последствия.

2.4. Польза и вред от скрининга

Под пользой скрининга понимается вся совокупность положительных эффектов, а именно предотвращение заболевания, предотвращение смерти, спасенные годы жизни, улучшение качества жизни, предотвращение и устранение осложнений на поздней стадии заболевания. Под вредом следует понимать непосредственный ущерб от обследования в рамках скрининга, негативные последствия лечения

и наблюдения пациентов. Не всегда существует возможность отнести вред к конкретным категориям, например, гипердиагностика может быть связана с характеристиками как самого теста, так и с особенностями опухоли. В целом, гипердиагностика может выступать главным ограничением, если стоимость лечения высока, сопряжена с большим количеством побочных эффектов и снижением КЖ. Улучшение качества скрининговой программы способно снизить степень причиняемого вреда и обеспечить экономическую эффективность.

Поскольку рак в общей популяции заболевание относительно редкое, а скрининг подразумевает обследование большого количества людей, реальную пользу получит лишь небольшое число больных, в то время как большинству скрининг принесет дискомфорт от обследования. Польза для больных должна быть достаточно велика (спасенная жизнь является таковой), чтобы перевесить причиненный вред. Концепция популяционного скрининга в этом плане имеет точки соприкосновения с другими социальными явлениями – страхованием и благотворительностью.

Ресурсы системы здравоохранения не безграничны, поэтому баланс вреда и пользы должен учитываться, в том числе и на экономическом и социальном уровне. При планировании программ скрининга следует выбирать методы, не только обладающие максимальной диагностической эффективностью, но и оптимальным балансом затрат с учетом полученных от их внедрения результатов, а также максимальной доступностью для всех социальных групп. Например, учитывая эффект гипердиагностики, следует понимать, что полипэктомия при колоноскопии и простатэктомия имеют различные характеристики в медицинском и экономическом плане.

2.5. Программа скрининга

Программы скрининга рака предполагают комплексные инициативы в сфере здравоохранения, включая несколько последовательных этапов – от отбора участников среди населения до выполнения скрининга, наблюдения после обследования и контроля качества. К сожалению, не все программы скрининга в реальности соответствуют этой модели. Следует выделить несколько шагов в создании эффективной программы скрининга: четкое определение целевого населения, эффективное выявление и приглашение участников, доступ к диагностическим ресурсам, контроль качества обследования, наблюдения, лечения, система сопоставления пациентов в различных базах данных, мониторинг и оценка работы всей программы. Модифицированные критерии ВОЗ делают отдельный акцент в отношении программ как следующего этапа развития данной парадигмы скрининга (табл. 1.)

3. Методы оценки эффективности

При определении эффективности скрининга необходимо опираться на научные инструменты, подразумевающие адекватные дизайны исследований и интерпретацию результатов с учетом возможности систематических ошибок.

3.1. Дизайны исследований

Рандомизированные исследования считаются золотым стандартом для оценки эффективности скрининга онкологических заболеваний, но не всегда являются доказательством эффективности программ. Высококачественные рандомизированные исследования со смертностью в качестве конечной точки – единственный надежный способ получения доказательств, хотя и у них есть недостатки. Качество исследования может определяться следующими характеристиками – *внутренней валидностью (internal validity)* или защищенностью от *систематических ошибок (bias)*, а также *внешней валидностью (external validity)* или соответствием участников и диагностического/лечебного протокола исследования фактическому населению и возможностям системы здравоохранения региона, где планируется внедрение программ скрининга.

Внутренняя валидность характеризует качество дизайна исследования и его проведения, она описана достаточно подробно в литературе по доказательной медицине. Следует учитывать, насколько правильно выполнена рандомизация, были ли соблюдены требования к «заслеплению» исследователей при анализе причин смерти, было ли одинаковым наблюдение пациентов в обеих группах, насколько четко соблюдался протокол обследования в обеих группах. Следует учитывать возможность негативного воздействия эффекта *контаминации групп*, когда часть пациентов из одной группы наблюдается по протоколу другой группы, например, пациенты контрольной группы проходят обследование, а группы скрининга – нет. Необходимо четко регистрировать объемы контаминации с последующей корректировкой результатов.

Если для исследований эффективности хирургических вмешательств или новых препаратов довольно просто отследить факт выполнения процедуры и выполнить один анализ «согласно протоколу» (per-protocol), а другой «согласно рандомизации» (intention-to-treat), то для исследований скрининга такой анализ не всегда возможен. Во многом это связано с протяженностью исследований во времени и распространенностью методов диагностики (анализ ПСА и маммография распространены и вне программ скрининга).

Внешняя валидность (external validity) исследования определяет, насколько исследование и его участники соответствуют возможностям медицин-

ской службы и общей популяции. Она зависит от критериев включения и исключения, а также протокола обследования. Чтобы доказать факт какого-либо воздействия, необходимо достаточное количество исходов, которые проще получить, отбирая для исследования группы самого высокого риска. С другой стороны, какова вероятность, что обычное население соответствует многочисленным критериям отбора для исследования? А если соответствует, то какова вероятность получить такую же эффективность скрининга в обычной популяции? Если эффект иной, то как понять, каковы будут реальные результаты при внедрении метода в практику у обычного населения? Для решения этих вопросов были разработаны исследования *теоретической эффективности (efficacy)*, показывающие, работает ли скрининг в идеальных условиях, и *практической эффективности (effectiveness, pragmatic, population-based)*, демонстрирующие результат с учетом условий, места и возможностей его использования. Результаты исследований *практической эффективности* могут быть искажены гетерогенностью населения, проблемами качества исполнения обследования, низкой комплаентностью (степенью соответствия между поведением пациента и рекомендациями врача), контаминацией групп. Главная особенность скрининговых исследований – нахождение их дизайна на грани теоретической и практической эффективности.

Когортные исследования (cohort) – это популярный дизайн исследований при изучении связи определенных воздействий (*exposures*) и исходов (*outcomes*). Когорта людей наблюдается определенный промежуток времени, при этом регистрируется информация о воздействиях и исходах. Данный вид исследования не всегда подходит для изучения скрининга по причине различных систематических ошибок, которые возникают в связи с отсутствием рандомизации.

В исследовании *случай-контроль (case-control)* сравнивается опыт скринингового обследования *случая (case)*, пациенты, у которых выявлено позднее заболевание, или пациенты, которые умерли) и *контроля (control)*, пациенты, у которых нет заболевания или которые живы).

Когортные исследования и случай-контроль исследования играют важную роль в оценке внедренных программ скрининга (например, в доказательстве эффективности скрининга РШМ). При наличии регистра скрининга высокого качества увеличивается эффективность анализа данных таких исследований.

Экологические исследования (ecological study, например, исследование трендов) удивительно популярны при обсуждении эффективности программ скрининга, хотя несут в себе довольно опасную систематическую ошибку – *экологическое заблуждение (ecological fallacy)* и массу других возможных ошибок. Чаще всего исследователи используют агрегирован-

ные данные, чтобы показать, как внедрение скрининга изменило смертность от конкретного заболевания. В нашем понимании исследование трендов довольно иллюстративный и спекулятивный инструмент, но иногда он может быть полезен. Например, резкий рост заболеваемости РПЖ в скандинавских странах может быть связан с внедрением скрининга. Является это проявлением истинных злокачественных опухолей, ранее не диагностированных, или признаком гипердиагностики – предмет дальнейшего обсуждения. К сожалению, подобная информация мало что говорит об эффективности скрининга.

3.2. Интерпретация результатов

Самый популярный способ отразить результаты рандомизированного исследования скрининга – использовать *относительный риск* (*relative risk, RR*), или отношение между риском смертельного исхода в группе скрининга к риску смертельного исхода в контрольной группе (*риск смерти* является простым отношением количества смертей к числу человек с учетом срока их наблюдения в каждой группе, *person-years*). Очевидно, что *относительный риск* можно обозначить как процент снижения риска, и $RR=0,8$ соответствует снижению риска смерти на 20%. Не стоит забывать о том, что относительный риск не выражает абсолютное число смертей, которое удалось предотвратить, и при одинаковых значениях относительного риска абсолютные значения могут различаться, поскольку зависят от общего числа смертей в обеих группах.

Так, снижению риска смертельного исхода на 20% могут соответствовать два исследования: в одном количество смертей снижается с 10 до 8 на 1000 человек в каждой из групп, а в другом – со 100 до 80 на 1000 человек. При этом, в первом случае удалось избежать только 2 смертей, тогда как во втором – 20 (табл. 3).

Таким образом, *абсолютное снижение риска* (*absolute risk reduction, ARR*), являющееся разницей рисков в группах, в первом случае составило 0,002, а во втором было десять раз больше – 0,02. Число, обратное *абсолютному снижению риска* ($1/ARR$), называется *числом человек, которых необходимо обследовать или пригласить на скрининг* (*number needed to screen, NNS, number needed to invite, NNI*), чтобы избежать одну смерть. В зависимости от этого при исследовании эффективности скрининга следует отталкиваться либо от числа приглашенных, либо от числа обследованных. В вышеупомянутом примере *число человек, которых необходимо обследовать*, чтобы избежать одну смерть от рака, составляет 500 и 50 человек, соответственно (табл. 3). Таким образом, недостаточно обладать информацией об относительном эффекте скрининга для принятия решения о целесообразности его внедрения – нужны абсолютные величины. Также следует понимать, что абсолютный эффект зависит от распространенности заболевания, например, от такого ключевого фактора риска ЗН, как возраст, а число человек, которых необходимо обследовать (NNS), в старших возрастных группах может быть значительно ниже.

3.3. Систематические ошибки исследований

Систематические ошибки способны исказить истинные результаты, но, в отличие от случайных, их можно контролировать на этапе планирования и обработки данных. Такие классические систематические ошибки, как *ошибка отбора* (*selection bias*) и *ошибочная классификация* (*missclassification*), подробно разбираются в пособиях по современной эпидемиологии и доказательной медицине [7]. Мы уже упоминали *экологическое заблуждение* (*ecological fallacy*), но существует еще два вида систематических ошибок,

Таблица 3.

Абсолютные и относительные результаты исследований

Группа	Рандомизированное исследование 1		Рандомизированное исследование 2	
	скрининг	контроль	скрининг	контроль
Число человек	1000	1000	1000	1000
Время наблюдения	1 год	1 год	1 год	1 год
Число смертей	8	10	80	100
Риск смертельного исхода	$8/1000 \cdot 1 = 0,008$	$10/1000 \cdot 1 = 0,01$	$80/1000 \cdot 1 = 0,08$	$100/1000 \cdot 1 = 0,1$
Относительный риск (RR)	$RR = 0,008/0,01 = 0,8$		$RR = 0,08/0,1 = 0,8$	
% снижение риска	$(1 - 0,8) \cdot 100\% = 20\%$		$(1 - 0,8) \cdot 100\% = 20\%$	
Абсолютное снижение риска (ARR)	$ARR = 0,01 - 0,008 = 0,002$		$ARR = 0,1 - 0,08 = 0,02$	
Необходимо обследовать (NNS)	$NNS = 1/(0,01 - 0,008) = 1/0,002 = 500$		$NNS = 1/(0,1 - 0,08) = 1/0,02 = 50$	

часто встречающиеся при реализации скрининга и связанные с естественной историей опухоли.

Ошибка опережения (lead time bias) обеспечивает раннюю диагностику, увеличивает выживаемость, но может никак не влиять на фатальный исход болезни, т. е. смерть. Опережение диагноза необходимо для эффективного скрининга, но изменяет конечный исход болезни (рис. 2).

Рисунок 2. *Опережение времени постановки диагноза при эффективном и неэффективном скрининге (lead time). Адаптировано из Evans, Thornton, Chalmers and Glasziou, Testing Treatments, 2nd edition, 2011*

Ошибка гипердиагностики (length time bias, overdiagnosis) улучшает выживаемость и может симулировать снижение смертности на коротком отрезке времени за счет выявления малоагрессивных опухолей, излечимых вне зависимости от стадии, на которой их выявили, при этом появление агрессивных быстрорастущих опухолей иногда попадает в интервал между обследованиями в рамках скрининга (рис. 3).

Избежать этих ошибок можно в рандомизированных исследованиях с клинически значимым временем наблюдения и смертностью как конечной точкой (табл. 4).

4. Скрининг рака различных локализаций

4.1. Скрининг рака шейки матки

РШМ – одна из наиболее часто встречающихся опухолей у женщин. В России в ближайшие 30 лет ожидается значительный рост заболеваемости РШМ и смертности от него. Естественная история опухоли позволяет эффективно выявлять ранние стадии, так как бессимптомный период может длиться долго – до 16 лет [8]. Основная цель скрининга – выявление предопухолевых изменений, которые эффективно лечатся с минимальным количеством краткосрочных нежелательных эффектов. Самостоятельная регрессия предопухолевых изменений является одним из ограничений скрининга. В этом случае оправданы удлиненные интервалы между обследованиями – 3–5 лет.

Изучено несколько методов скрининга, а также их комбинации: цитологическое исследование,

Рисунок 3. *Схематическое изображение ошибки гипердиагностики с выявлением малоагрессивных опухолей на фоне возможного пропуска быстрорастущих*

Таблица 4.

Систематические ошибки в исследованиях и некоторые способы их избежать

Систематические ошибки	Способы избежать ошибок
Ошибка отбора (selection bias)	Рандомизация. «Заслепление» информации о группе на всех этапах исследования и анализа данных. Соккрытие последовательности рандомизации.
Ошибочная классификация диагнозов (diagnosis misclassification)	Одинаковое соблюдение критериев постановки диагноза в обеих группах.
Ошибочная классификация исходов (outcome misclassification)	Одинаковое наблюдение групп исследования. Независимый («заслепленный») аудит причин смерти.
Ошибка опережения (lead-time bias)	Использование смерти в качестве конечной точки исследования. Точка отсчета – дата рандомизации, а не постановки диагноза.
Ошибка гипердиагностики (length time bias, overdiagnosis)	Рандомизация. Использование смерти в качестве конечной точки исследования. Достаточный интервал наблюдения в исследовании.

ВПЧ-диагностика, визуальный осмотр шейки матки. Скрининг рака шейки матки с помощью цитологического исследования был внедрен в рамках программы скрининга еще до формулирования принципов доказательной медицины и распространения рандомизированных исследований, поэтому основные доказательства его эффективности были получены в когортных исследованиях, исследованиях «случай-контроль» и экологических исследованиях. Качество, непротиворечивость выводов, а также степень снижения риска смерти в этих исследованиях свидетельствовали об эффективности скрининга.

Классический подход подразумевает использование Пап-теста (Papancoulau test), жидкостная цитология была внедрена позднее и показала сходную эффективность [9]. Отметим, что принципиальным в этих методах является вопрос следования формальным цитологическими гистологическим классификациям при анализе образцов и биоптатов. Последние рекомендации предполагают постепенный отказ от классификации цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и переход к единой цитологической и гистологической классификации с использованием терминов «высокая и низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения – HSIL и LSIL». Именно формализация подхода к тестированию и интерпретации результатов определяет качество цитологического скрининга.

Большое количество исследований в Канаде, Финляндии, Норвегии, Дании, Латинской Америке и Южной Африке (более 400 000 участников в самом крупном из них) показало снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки до 80% [8]. Результаты этих работ были подтверждены данными экологических исследований. Одно из исследований (случай-контроль) показало отсутствие эффекта в возрасте до 25 лет [10]. Данные о скрининге РШМ в

возрасте 25–29 лет противоречивы, в любом случае эффект его в данной возрастной группе невелик. Наибольший объем данных свидетельствует об эффективности скрининга РШМ в возрастной группе старше 30 лет.

Два кластерных рандомизированных исследования, в которых изучался визуальный осмотр в качестве метода скрининга, имели противоречивые результаты: в одном отмечалось снижение смертности на 35%, а в другом – только на 10%, и результат был статистически незначимым [11, 12].

Скрининг с помощью первичной диагностики ВПЧ обеспечил 35% снижение смертности за 8 лет наблюдения в индийском рандомизированном исследовании, при этом специфичность и чувствительность метода оказались выше, чем при цитологическом исследовании [12]. Четыре европейских исследования, включивших 170 000 женщин, показали общее 40% снижение заболеваемости РШМ в группе женщин, проходивших скрининг с помощью ВПЧ-диагностики, по сравнению с цитологическим методом после 6,5 лет наблюдения [13].

Разумеется, далеко не все предопухолевые изменения без лечения переходят в злокачественные, в связи с чем проблема гипердиагностики в последние годы решается повышением возраста начала скрининга до 30 лет [14]. Число человек, которых необходимо обследовать, чтобы предотвратить одну смерть, составляет порядка 1400–2500 и зависит от распространенности заболевания [15, 16]. Лечение ранних опухолевых изменений связано с осложнениями при беременности, преждевременными родами и сниженным весом плода, хотя количество таких осложнений не очень велико [17].

Таким образом, скрининг РШМ является одним из самых эффективных и сочетается с относительно небольшим вредом. Внедрение популяционных

программ скрининга должно стать приоритетом в большинстве стран, а выбор инструмента скрининга зависит от диагностических возможностей и ресурсов для контроля качества. Будущие исследования должны быть направлены на изучение скрининга РШМ в эпоху вакцинации против ВПЧ.

4.2. Скрининг рака молочной железы

РМЖ – самый распространенный вид ЗН у женщин. Выживаемость значительно увеличилась в последние десятилетия как в мире, так и в России, однако, абсолютное число смертей остается достаточно высоким. Возможные варианты скрининга включают маммографию, МРТ, самостоятельный и клинический осмотр молочных желез.

Восемь рандомизированных исследований в Швеции, США, Канаде, Великобритании и популяционное рандомизированное исследование в Финляндии оценивали влияние маммографии на смертность от РМЖ. Шесть из них показали снижение смертности до 20–35% в возрастной группе 50–69 лет. Канадские исследования не показали различий в смертности между группами в исследовании [18]. Критика исследований с положительным результатом основана на возможности предвзятого анализа причин смерти и неполного соответствия формальным критериям рандомизации. Канадские исследования при этом критикуют за качество проведения маммографии и дизайн, который привел к дисбалансу между группами.

Число людей, которым необходима маммография, составляло от 300 до 2000 при наблюдении около 10 лет. Оценка популяционных программ скрининга в Нидерландах, Финляндии, Швеции, Англии, Уэльсе, Италии и Дании показала снижение смертности в диапазоне от 3% до 25% при проведении маммографии раз в два года в возрасте 50–69 лет. Внедрение эффективного адъювантного лечения способно снизить эффект скрининга на популяционном уровне, хотя нельзя исключать синергическое взаимодействие этих двух причин снижения смертности.

Рандомизированные исследования самостоятельного осмотра в СССР и Китае не показали снижения смертности от РМЖ, а МРТ и клиническое обследование как самостоятельные методы скрининга в рандомизированных исследованиях не изучались [19, 20].

В целом, следует отметить, что маммографический скрининг снижает смертность, но абсолютное снижение невелико. Низкое качество маммографий и их интерпретаций может снизить эффект скрининга и является ограничением в развивающихся странах. Гипердиагностика, особенно в отношении *carcinoma in situ*, также представляет собой проблему, но возможности современной хирургии молочных желез снижают ее негативное воздействие на КЖ. Роль скрининга при меняющейся парадигме лечения рака молочной железы требует дальнейшего изучения.

4.3. Скрининг колоректального рака

KPP – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин и женщин, смертность в России стабильно высокая. Полипы, которые можно выявлять и удалять при помощи эндоскопического обследования, считаются ранними предраковыми изменениями. Методы скрининга включают различные виды анализа кала на скрытую кровь, сигмоскопию и колоноскопию, виртуальную КТ-колоноскопию.

Три рандомизированных исследования оценивали влияние анализа кала на скрытую кровь (FOBT, faecal occult blood test) на смертность. Выявлено 6–18% снижение смертности при выполнении теста 1 раз в два года, а мета-анализ показал 16% снижение [21]. Число людей, которых необходимо пригласить на скрининг во избежание одной смерти, составило порядка 1200 человек. Доля выполненных колоноскопий среди участников исследования с положительным тестом (комплаентность) была различной. Например, во французском исследовании она составила лишь 50%, а после 11 лет наблюдения снижение смертности составило 16% [22]. Более того, исследования также показывали снижение заболеваемости на 20%. Одно из исследований с использованием ежегодного теста показало снижение смертности на 33% в течение 15 лет [23]. С другой стороны, популяционное исследование в Финляндии не показало различий между группами после 4,5 лет наблюдения, времени которого все же мало, чтобы показать снижение смертности [24]. Доля ложноположительных результатов также была различной, зависела от используемого теста и выбранного порогового значения.

Три рандомизированных исследования показали снижение смертности от KPP на 22–55% при использовании сигмоскопии [25]. Число участников, которых необходимо пригласить на скрининг, чтобы избежать одну смерть, составило 489 человек в самом крупном из них.

Колоноскопия как метод первичного скрининга может показать еще большую эффективность, однако, рандомизированные исследования с ее использованием еще не окончены (NordICC, COLONPREV, Confirm), в контрольной группе используется тест на скрытую кровь в кале.

Также в качестве методов скрининга предлагают пальцевое ректальное исследование, ДНК-тест и виртуальная колоноскопия, однако, рандомизированных исследований в отношении этих методов не проводилось.

Разнообразие методов и типов лабораторных тестов, различные интервалы между обследованиями и низкая комплаентность в отношении эндоскопии, а также проблемы с контролем качества затрудняют интерпретацию результатов исследований. Тем не менее, важно, что снижение смертности могут обе-

спечить несколько вариантов обследования, при этом первичное эндоскопическое обследование более перспективно с точки зрения снижения заболеваемости, однако, больше проблем возникает с получением согласия пациентов на выполнение этой процедуры.

4.4. Скрининг рака предстательной железы

Повышение заболеваемости и смертности от РПЖ, а также высокая доступность простого биомаркера – простатического специфического антигена (ПСА) привело к началу исследований эффективности скрининга. Чувствительность маркера составляет порядка 67–86% при специфичности 90%, но данные значения весьма условны и зависят от метода подтверждения диагноза. Так, в исследованиях с биопсией простаты у всех участников чувствительность снижалась до 30% [8].

Информация о естественной истории раннего рака предстательной железы доступна частично из серий аутопсий, частично по результатам активного наблюдения пациентов с выявленными при помощи ПСА опухолями [26]. На основании этой информации можно сделать вывод, что большинство ранних опухолей не нуждается в лечении, а само лечение при этом серьезно сказывается на качестве жизни пациентов.

Небольшое рандомизированное исследование в Квебеке, несмотря на оптимистичную публикацию результатов, не показало снижения смертности, при этом только 24% пациентов следовали протоколу [27]. Европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ (ERSPC) включило 180 000 участников и показало снижение смертности в группе скрининга на 21% по сравнению с контрольной группой после 13 лет наблюдения. При этом число участников, которых было необходимо пригласить, чтобы предотвратить одну смерть, составило 781 мужчину [28]. Следует отметить, что такие результаты исследования обеспечили участники из двух стран с самой высокой заболеваемостью РПЖ.

В США в исследовании скрининга рака простаты, легкого, кишечника и яичников (PLCO) участвовало 76 705 мужчин, при этом снижения смертности от РПЖ выявить не удалось ($RR = 1,09$, 95% CI 0,87–1,36 в течение 13 лет наблюдения) [29]. Тем не менее, в исследовании отмечалась высокая степень контаминации групп – большое число пациентов в контрольной группе выполняло ПСА-скрининг, в то время как многие пациенты в группе скрининга не следовали протоколу. При математической коррекции контаминации групп в PLCO эффективность скрининга была значимой и совпадала с аналогичными результатами европейского исследования [30]. Данных об эффективности пальцевого ректального исследования при скрининге пока нет.

Гипердиагностика при скрининге РПЖ высока и достигает 45%, нередко приводя к калечащему ле-

чению и значительному снижению КЖ, что ограничивает его популяционное внедрение. Дальнейшего изучения требуют способы формирования групп риска и формирование протоколов наблюдения за ранними формами РПЖ с целью минимизации гипердиагностики и ненужного лечения.

4.5. Скрининг рака легкого

РЛ является основной причиной смертей от онкологических заболеваний в мире. Несмотря на то, что развитие заболевания можно предотвратить, предпринимаемых попыток борьбы с эпидемией курения пока недостаточно. В России заболеваемость и смертность снижаются, но абсолютные значения остаются крайне высокими. У заболевания чрезвычайно высокая летальность, а возможности лечения ограничены, поэтому большие надежды возлагаются на скрининг.

В прошлом веке четыре основных рандомизированных исследования эффективности рентгенографии (с цитологическим исследованием мокроты или без него) не показали снижения смертности от РЛ. Крупное исследование в США (PLCO) подтвердило эти результаты [31]. Можно констатировать, что в настоящий момент на популяционном уровне в России и в мире не существует никаких доказательств эффективности рентгенографии и флюорографии органов грудной полости в снижении смертности от РЛ.

Крупное рандомизированное исследование (NLST) низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) показало 16% снижение смертности от рака легких и 6,7% снижение общей смертности в группе скрининга среди заядлых курильщиков [32]. Число участников, которых необходимо пригласить, чтобы избежать одну смерть, составило 320 курильщиков. В исследовании выявлялось значительное количество узлов легких, которые не прогрессировали при наблюдении, но в связи с этим большой доле участников понадобилось дообследование. Несколько рандомизированных исследований не показали различий между группами в отношении смертности, однако, размер выборки был небольшим. Степень гипердиагностики довольно высока и во многом зависит от способа наблюдения и определения критериев подозрительных изменений в легких при НДКТ.

Данные о снижении смертности во втором крупном исследовании (Nelson) пока не опубликованы. В нем используется другой алгоритм наблюдения за очагами, выявленными в легких (скорость увеличения объема наблюдаемых узлов). В целом, как размер, так и объем узлов могут использоваться для формирования положительных и отрицательных заключений обследования. Имеются данные, что трансторакальная биопсия позволяет снизить долю более инвазивных диагностических вмешательств [33].

Синергия НДКТ и отказа от курения в отношении снижения смертности показана при вторичном ана-

лизе данных NLST. Группа людей, которым показан скрининг, включает курильщиков старше 50 лет, при этом критерии включения с учетом анамнеза курения могут быть различными [34]. В зависимости от абсолютного риска число участников, которых необходимо обследовать в рамках программы скрининга, чтобы избежать одну смерть от рака легких, находится в диапазоне от 114 до 528 человек.

Таким образом, существуют доказательства неэффективности рентгенографии и эффективности НДКТ при скрининге РЛ у заядлых курильщиков. Внедрение эффективных скрининговых программ требует наличия высококачественных диагностических ресурсов, квалифицированных специалистов, методов оценки индивидуальных рисков и одновременного проведения программ по отказу от курения.

4.6. Скрининг опухолей других локализаций

Достоверных доказательств эффективности скрининга других локализаций пока не существует.

Рак полости рта – одна из ведущих причин смерти в некоторых странах, во многом связан с употреблением табака (чаще жевательного) и алкоголя. Существуют данные о связи данного заболевания с ВПЧ. В России отмечается повышение заболеваемости раком полости рта на фоне снижения заболеваемости другими ЗН, связанными с курением и алкоголем. Кластерное рандомизированное исследование показало снижение смертности после скрининга с помощью визуального осмотра полости рта, однако результат был статистически значимым только для участников из группы высокого риска, $RR = 0,76$ (0,60–0,97), и не был статистически значимым для всех участников – $RR = 0,88$ (0,69–1,12) [35].

Скрининг **рака печени** с помощью альфа-фетопротейна и ультразвукового исследования в группе высокого риска (гепатит В) изучался в нескольких исследованиях, однако, убедительных доказательств эффективности получено не было. Исследование в Шанхае показало 37% снижение смертности, однако, результат был пограничным с точки зрения статистической значимости, и в нескольких публикациях авторов исследования результаты отличались. Другое исследование в Китае не показало снижения смертности. Еще два исследования (Тайвань и Канада) не показали статистически значимых различий между группами [36].

Нерандомизированное исследование в регионе Китая с высокой заболеваемостью показало 33% снижение смертности от рака пищевода после одного эндоскопического исследования с использованием раствора Люголя и 10 лет наблюдения [37]. Рандомизированных исследований в отношении скрининга рака пищевода не проводилось.

Скрининг **рака желудка** с помощью рентгеноскопии с барием, эндоскопии и анализа пепсиногена

сыворотки в рандомизированных исследованиях не изучался. В Китае рандомизированное исследование эрадикации *H. Pylori* показало снижение заболеваемости раком желудка на 40% в течение 15 лет наблюдения [38]. Несколько рандомизированных исследований скрининга рака желудка планируется провести в Великобритании, Латвии, Белоруссии и России [39].

Смертность от **рака яичников** не снижалась в группе скрининга с помощью СА-125 в исследовании PLCO [40]. В Великобритании рандомизированное исследование скрининга с помощью СА-125 и ультразвукового обследования (комбинированный скрининг) показало снижение смертности, но статистическая значимость в основных группах анализа не была достигнута (только в анализе «модифицированной» смертности был отмечен статистически значимый результат), а абсолютный эффект был небольшим (2 000–2 500 женщин необходимо пригласить, чтобы предотвратить 1 смерть) [41].

Скрининг **меланомы** с помощью визуального осмотра и дерматоскопии не изучался в крупных рандомизированных исследованиях. Анализ мочи на метаболиты норэпинефрина и допамина для скрининга **нейробластом** не показал значимых результатов в когортных исследованиях в Японии, Канаде и Германии [8].

5. Заключение

Имеющиеся данные о влиянии скрининга на смертность от онкологических заболеваний обобщены в таблице 5. Скрининг рака и ранняя диагностика не всегда приводят к снижению смертности, а рандомизированных исследований недостаточно, чтобы делать выводы о его эффективности при практическом внедрении. При этом необходим постоянный мониторинг популяционных программ скрининга для подтверждения их эффективности.

На фоне повышающейся заболеваемости и смертности в России, а также представленных доказательств скрининг рака шейки матки наиболее перспективен с точки зрения популяционного внедрения. Это во многом связано с возможностью предотвращать заболевание и разнообразием методов первичной диагностики. Популяционное внедрение и контроль качества являются обязательными условиями запуска программ скрининга этой локализации. В мире имеется достаточно примеров успешного и длительного использования популяционного скрининга рака шейки матки. Его внедрение в России должно стать приоритетом противораковой борьбы в ближайшее время.

Скрининг колоректального рака также имеет преимущества в связи с возможностью первичной профилактики, но эндоскопическое исследование, как и любая другая методика, основанная на оценке

изображения, требует максимальной формализации и объективизации.

Скрининг, основанный на использовании рентгенологических методов (маммография при раке молочной железы и компьютерная томография при раке легкого), имеет достаточный потенциал, но требует не только контроля качества, но и стандартизации подходов к наблюдению за выявленными образованиями. При этом эффект от популяционного внедрения скрининга рака легкого еще необходимо изучить.

Скрининг рака предстательной железы может быть эффективен и на первом этапе просто с точки зрения исполнения, но основные проблемы, ограничивающие популяционное внедрение, связаны с гипердиагностикой и инвазивным лечением.

Убедительных доказательств эффективности скрининга опухолей других локализаций пока не получено, хотя проводятся целые серии подобных исследований, в том числе рандомизированных.

Благодарность

Авторы отмечают особую роль научных работ проф. Матти Хакама в области скрининга, послуживших основой для данного обзора.

Конфликт интересов. Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей статье.

Таблица 5.

Влияние на смертность различных методов скрининга рака

Локализация опухоли	Вид обследования	Снижение смертности в РКТ	Снижение смертности, другие исследования	Число, необходимое обследовать*	Гипердиагностика	Лечение	Внедрение
Рак шейки матки	Цитология (пап-тест)	нет данных	0–80%	1 140–2 560	75%	Малоинвазивное**	Да
	Визуальный осмотр	0–35%	нет данных	–	–	–	?
	Тестирование ВПЧ	48%	нет данных	–	–	–	Да
Рак молочной железы	Маммография	15–35%	6–20%	250–2000	2,5–25%	Инвазивное	Да
	Самообследование	0%	–	–	–	–	Нет
	Клиническое обследование	нет данных	–	–	–	–	Нет
Колоректальный рак	Скрытая кровь в кале	15–33%	нет данных	1 176	6–9%	Малоинвазивное**	Да
	Сигмоскопия	22–50%	нет данных	500	4–11%	Малоинвазивное**	Да
	Колоноскопия	нет данных	–	–	–	–	?
Рак легкого	Рентген ± цитология мокроты	0%	–	–	–	–	Нет
	Низкодозная компьютерная томография	0–16%	нет данных	320	18%	Высокоинвазивное	?
Рак простаты	ПСА	0–20%	нет данных	781	48%	Высокоинвазивное	? (Нет)***
	Пальцевое ректальное исследование	нет данных	–	–	–	–	Нет
Рак полости рта	Визуальный осмотр	0–12%	нет данных	–	–	Малоинвазивное	Нет
Рак печени	АФП/УЗИ	0–33%	нет данных	–	–	Высокоинвазивное	Нет
Рак яичников	СА-125 крови/УЗИ	0–15%	нет данных	2 000–2500	–	Высокоинвазивное	Нет
Рак желудка	Эндоскопия	нет данных	–	–	–	–	Нет
	Пепсиноген	нет данных	–	–	–	–	Нет
Рак пищевода	Эндоскопия	нет данных	–	–	–	–	Нет
Нейробластома	Маркеры мочи	нет данных	–	–	–	–	Нет
Меланома кожи	Визуальный осмотр	нет данных	–	–	–	–	Нет
	Дерматоскопия	нет данных	–	–	–	–	Нет

*Число, необходимое обследовать для предотвращения одной смерти, сильно зависит от сроков наблюдения и распространенности заболевания. В таблице приведены значения, опубликованные в использованной в статье литературе.

** Малоинвазивное лечение предопухолевых изменений при раке шейки матки и колоректальном раке.

*** Согласно текущим рекомендациям, скрининг рака предстательной железы не рекомендован, тем не менее изучаются альтернативные показания с учетом различных возрастных групп населения и последовательности выполнения теста.

Список литературы

1. Уильсон Д., Юнгнер Г. Принципы и практика обследований на заболеваемость. // Всемирная организация здравоохранения. // Медицина. – 1970.
2. Tan S.Y., van Oortmarssen G.J., de Koning H.J., Boer R., Habbema J.D. The MISCAN-Fadia continuous tumor growth model for breast cancer // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2006. – № 36. – P. 56–65.
3. Kuntz K.M., Lansdorp-Vogelaar L., Rutter C.M., Knudsen A.B., van Ballegooijen M., Savarino J.E., Feuer E.J., Zauber A.G. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression // Med Decis Making. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 530–9.
4. Ransohoff D.F., McNaughton Collins M., Fowler F.J. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback // Am J Med. – 2002. – Vol. 113, № 8. – P. 663–7.
5. Lansdorp-Vogelaar L., van Ballegooijen M., Zauber A.G., Habbema J.D., Kuipers E.J. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening // J Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, № 20. – P. 1412–22.
6. Giorgi Rossi P., Vicentini M., Sacchetti C., Di Felice E., Caroli S., Ferrari F., Mangone L., Pezzarossi A., Roncaglia F., Campari C., Sassatelli R., Saccheri R., Sereni G., Paterlini L., Zappa M. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy // Am J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110, № 9. – P. 1359–66.
7. Gordis L. Epidemiology. Philadelphia: Saunders Elsevier. – 2009.
8. Auvinen A., Hakama M. Cancer Screening: Theory and Applications // Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier. – 2014.
9. Anttila A., Pokhrel A., Kotaniemi-Talonen L., Hakama M., Malila N., Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study // Int J Cancer. – 2011. Vol. 128, № 5. – P. 1204–12.
10. Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data // BMJ. – 2009. – Vol. 339. – P. b2968.
11. Sankaranarayanan R., Esmy P.O., Rajkumar R., Muwonge R., Swaminathan R., Shanthakumari S., Fayette J.M., Cherian J. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9585. – P. 398–406.
12. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., Jayant K., Muwonge R., Budukh A.M., Hingmire S., Malvi S.G., Thorat R., Kothari A., Chinoy R., Kelkar R., Kane S., Desai S., Keskar V.R., Rajeshwarkar R., Panse N., Dinshaw K.A. HPV screening for cervical cancer in rural India // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360, № 14. – P. 1385–94.
13. Ronco G., Dillner J., Elfström K.M., Tunesi S., Snijders P.J., Arbyn M., Kitchener H., Segnan N., Gilham C., Giorgi-Rossi P., Berkhof J., Peto J., Meijer C.J.; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // Lancet. – 2014. – Vol. 383, № 9916. – P. 524–32.
14. Hakama M., Pokhrel A., Malila N., Hakulinen T. Sensitivity, effect and overdiagnosis in screening for cancers with detectable pre-invasive phase // Int J Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 928–35.
15. Benedet J.L., Anderson G.H., Matisic J.P. A comprehensive program for cervical cancer detection and management // Am J Obstet Gynecol. – 1992. Vol. 166, № 4. – P. 1254–9.
16. Boomsma L., van Lidth de Jeude C.P. Number needed to screen: a tool for assessment of prevention programs // Ned Tijdschr Geneesk. – 2000. – Vol. 144, № 49. – P. 2345–8. (in Dutch).
17. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis // Lancet. – Vol. 367, № 9509. – P. 489–98.
18. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J.M., Havrilesky L.J., Grimm L.J., Gbate S., Davidson B., Montgomery R.C., Crowley M.J., McCrory D.C., Kendrick A., Sanders G.D. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review // JAMA. – 2015. – Vol. 314, № 15. – P. 1615–34.
19. Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Moiseenko V.M., Protsenko S.A., Kharikova R.S., Seleznev I.K., Popova R.T., Migmanova N.Sh., Orlov A.A., Barash N.Iu., Ivanova O.A., Ivanov V.G. Results of a prospective randomized investigation (Russia (St. Petersburg)) / WHO (to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer) // Voprosi Onkologii. – 2003. – Vol. 49, № 4. – P. 434–41. (in Russian).
20. Gao D.L., Thomas D.B., Ray R.M., Wang W.W., Allison C.J., Chen F.L., Porter P., Hu Y.W., Zhao G.L., Pan L.D., Li W.J., Wu C.Y., Coriaty Z., Evans I., Lin M.G., Stalsberg H., Self S.G. Randomized trial of breast self-examination in 266,064 women in Shanghai // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2005. – Vol. 27, № 6. – P. 350–4. (in Chinese).
21. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, № 6. – P. 1541–9.
22. Faivre J., Dancourt V., Lejeune C., Tazi M.A., Lamour J., Gerard D., Dassonville F., Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 7. – P. 1674–80.
23. Shaikat A., Mongin S.J., Geisser M.S., Lederle F.A., Bond J.H., Mandel J.S., Church T.R. Long-term mortality after screening for colorectal cancer // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369, № 12. – P. 1106–14.
24. Pitkaniemi J., Seppä K., Hakama M., Malminiemi O., Palva T., Vuoristo M.S., Järvinen H., Paimela H., Pikkarainen P., Anttila A., Elovainio L., Hakulinen T., Karjalainen S., Pylkkänen L., Rautalabti M., Sarkeala T., Vertio H., Malila N. Ef-

fectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. e000034.

25. Holme Ø., Bretthauer M., Fretheim A., Odgaard-Jensen J., Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 9. – P. CD009259.

26. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsb E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, № 15. – P. 1415–1424.

27. Labrie F., Candas B., Cusan L., Gomez J.L., Bélanger A., Brousseau G., Chevrete E., Lévesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial // *Prostate.* – 2004. Vol. 59, № 3. – P. 311–8.

28. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Zappa M., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Mänttinen L., Lilja H., Denis L.J., Recker F., Paez A., Bangma C.H., Carlsson S., Puliti D., Villers A., Rebillard X., Hakama M., Stenman U.H., Kujala P., Taari K., Aus G., Huber A., van der Kwast T.H., van Schaik R.H., de Koning H.J., Moss S.M., Auvinen A.; ESRPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, № 9959. – P. 2027–35.

29. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, Buys S.S., Chia D., Church T.R., Fouad M.N., Gelmann E.P., Kvale P.A., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'Brien B., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hayes R.B., Kramer B.S., Izmirlian G., Miller A.B., Pinsky P.F., Prorok P.C., Gobagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360, №13. – P. 1310–9.

30. Palma A., Lounsbury D.W., Schlecht N.F., Agalliu I. A System Dynamics Model of Serum Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer // *Am J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 183, № 3. – P. 227–36.

31. Manser R., Lethaby A., Irving L.B., Stone C., Byrnes G., Abramson M.J., Campbell D. Screening for lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 6. – P. CD001991.

32. Pinsky P.F., Church T.R., Izmirlian G., Kramer B.S. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, № 22. – P. 3976–83.

33. Menezes R.J., Roberts H.C., Paul N.S., McGregor M., Chung T.B., Patsios D., Weisbrod G., Herman S., Pereira A., McGregor A., Dong Z., Sitartchouk I., Boerner S., Tsao M.S., Kesavjee S., Shepherd F.A. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience // *Lung Cancer.* – 2010. – Vol. 67, № 2. – P. 177–83.

34. Tanner N.T., Kanodra N.M., Gebregziabher M., Payne E., Halbert C.H., Warren G.W., Egede L.E., Silvestri G. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 5. – P. 534–41.

35. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thara S., Muwonge R., Thomas G., Anju G., Mathew B. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India // *Oral Oncol.* – 2013. – Vol. 49, № 4. – P. 314–21.

36. Wun Y.T., Dickinson J.A. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – № 2. – P. CD002799.

37. Wei W.Q., Chen Z.F., He Y.T., Feng H., Hou J., Lin D.M., Li X.Q., Guo C.L., Li S.S., Wang G.Q., Dong Z.W., Abnet C.C., Qiao Y.L. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 17. – P. 1951–7.

38. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Feng R.E., Lai K.C., Hu W.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Fong D.Y., Ho J., Ching C.K., Chen J.S.; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 2. – P. 187–94.

39. Leja M., You W., Camargo M.C., Saito H. Implementation of gastric cancer screening - the global experience // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 1093–106.

40. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S., Black A., Buys S.S., Partridge E., Gobagan J., Berg C.D., Prorok P.C. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up // *Gynecol Oncol.* – 2016. – Vol. 143, № 2. – P. 270–275.

41. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Kalsi J.K., Amso N.N., Apostolidou S., Benjamin E., Cruickshank D., Crump D.N., Davies S.K., Dawnay A., Dobbs S., Fletcher G., Ford J., Godfrey K., Gunu R., Habib M., Hallett R., Herod J., Jenkins H., Karpinskyj C., Leeson S., Lewis S.J., Liston W.R., Lopes A., Mould T., Murdoch J., Oram D., Rabideau D.J., Reynolds K., Scott I., Seif M.W., Sharma A., Singh N., Taylor J., Warburton F., Widschwendter M., Williamson K., Woolas R., Fallowfield L., McGuire A.J., Campbell S., Parmar M., Skates S.J. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 945–56.

References

1. Uil'son D., Jungner G. Principles and Practice of morbidity surveys. // World Health Organization. // Medicine 1970. (in Russia).

2. Tan S.Y., van Oortmarssen G.J., de Koning H.J., Boer R., Habbema J.D. The MISCAN-Fadia continuous tumor growth model for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2006; (36): 56-65.
3. Kuntz K.M., Lansdorp-Vogelaar I., Rutter C.M., Knudsen A.B., van Ballegooijen M., Savarino J.E., Feuer E.J., Zauber A.G. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making.* 2011 Jul-Aug; 31(4):530-9. doi: 10.1177/0272989X11408730. PMID: 21673186.
4. Ransohoff D.F., McNaughton Collins M., Fowler F.J. Why is prostate cancer screening so common when the evidence is so uncertain? A system without negative feedback. *Am J Med.* 2002 Dec 1; 113(8): 663-7. PMID: 12505117.
5. Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Zauber A.G., Habbema J.D., Kuipers E.J. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Oct 21; 101(20): 1412-22. doi: 10.1093/jnci/djp319. PMID: 19779203.
6. Giorgi Rossi P., Vicentini M., Sacchetti C., Di Felice E., Caroli S., Ferrari F., Mangone L., Pezzarossi A., Roncaglia F., Campari C., Sassatelli R., Sacchero R., Sereni G., Paterlini L., Zappa M. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol.* 2015 Sep; 110(9): 1359-66. doi: 10.1038/ajg.2015.240. PMID: 26303133.
7. Gordis L. *Epidemiology.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
8. Auvinen A., Hakama M. *Cancer Screening: Theory and Applications // Reference Module in Biomedical Sciences.* Elsevier, 2014.
9. Anttila A., Pokhrel A., Kotaniemi-Talonen L., Hakama M., Malila N., Nieminen P. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer.* 2011 Mar 1; 128(5): 1204-12. doi: 10.1002/ijc.25677. Epub 2010 Nov 12. PMID: 20848590.
10. Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009 Jul 28; 339: b2968. doi: 10.1136/bmj.b2968. PMID: 19638651.
11. Sankaranarayanan R., Esmy P.O., Rajkumar R., Muwonge R., Swaminathan R., Shanthakumari S., Fayette J.M., Cherian J. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2007 Aug 4; 370(9585): 398-406.
12. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., Jayant K., Muwonge R., Budukh A.M., Hingmire S., Malvi S.G., Thorat R., Kothari A., Chinoy R., Kelkar R., Kane S., Desai S., Keskar V.R., Rajeshwarkar R., Panse N., Dinsbaw K.A. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2; 360(14): 1385-94. doi: 10.1056/NEJMoa0808516. PMID: 19339719.
13. Ronco G., Dillner J., Elfström K.M., Tunesi S., Snijders P.J., Arbyn M., Kitchener H., Segnan N., Gilbam C., Giorgi-Rossi P., Berkhof J., Peto J., Meijer C.J.; International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014 Feb 8; 383(9916): 524-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7. PMID: 24192252.
14. Hakama M., Pokhrel A., Malila N., Hakulinen T. Sensitivity, effect and overdiagnosis in screening for cancers with detectable pre-invasive phase. *Int J Cancer.* 2015 Feb 15; 136(4): 928-35. doi: 10.1002/ijc.29053. PMID: 24975995.
15. Benedet J.L., Anderson G.H., Matisic J.P. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr; 166(4): 1254-9.
16. Boomsma L., van Lidth de Jeude C.P. Number needed to screen: a tool for assessment of prevention programs. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000 Dec 2; 144(49): 2345-8. (in Dutch).
17. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11; 367(9509): 489-98.
18. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J.M., Havrilesky L.J., Grimm L.J., Ghate S., Davidson B., Montgomery R.C., Crowley M.J., McCrory D.C., Kendrick A., Sanders G.D. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Oct 20; 314(15): 1615-34. doi: 10.1001/jama.2015.13183. PMID: 26501537.
19. Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Moiseenko V.M., Protsenko S.A., Kharikova R.S., Seleznev I.K., Popova R.T., Migmanova N.Sh., Orlov A.A., Barash N.Iu., Ivanova O.A., Ivanov V.G. Results of a prospective randomized investigation (Russia (St. Petersburg)) / WHO (to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer). // *Voprosi Onkologii* 2003; 49(4): 434-41. (in Russian).
20. Gao D.L., Thomas D.B., Ray R.M., Wang W.W., Allison C.J., Chen F.L., Porter P., Hu Y.W., Zhao G.L., Pan L.D., Li W.J., Wu C.Y., Coriaty Z., Evans I., Lin M.G., Stalsberg H., Self S.G. Randomized trial of breast self-examination in 266,064 women in Shanghai. // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2005 Jun; 27(6): 350-4. (in Chinese).
21. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., Towler B., Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun; 103(6): 1541-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x. PMID: 18479499.
22. Faivre J., Dancourt V., Lejeune C., Tazi M.A., Lamour J., Gerard D., Dassonville F., Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004 Jun; 126(7): 1674-80.
23. Shaukat A., Mongin S.J., Geisser M.S., Lederle F.A., Bond J.H., Mandel J.S., Church T.R. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19; 369(12): 1106-14. doi: 10.1056/NEJMoa1300720. PMID: 24047060.
24. Pitkaniemi J., Seppä K., Hakama M., Malmiemi O., Palva T., Vuoristo M.S., Järvinen H., Paimela H., Pikkarainen P., Anttila A., Elovainio L., Hakulinen T., Karjalainen S., Pylkkänen L., Rautalahti M., Sarkeala T., Vertio H., Malila N.

Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015 Jun 8; 2(1): e000034. doi: 10.1136/bmjgast-2015-000034. eCollection 2015. PMID: 26462283.

25. Holme Ø., Bretthauer M., Frettholm A., Odgaard-Jensen J., Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 1; (9): CD009259. doi: 10.1002/14651858.CD009259.pub2. PMID: 24085634.

26. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., Mason M., Metcalfe C., Holding P., Davis M., Peters T.J., Turner E.L., Martin R.M., Oxley J., Robinson M., Staffurth J., Walsh E., Bollina P., Catto J., Doble A., Doherty A., Gillatt D., Kockelbergh R., Kynaston H., Paul A., Powell P., Prescott S., Rosario D.J., Rowe E., Neal D.E.; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13; 375(15): 1415-1424.

27. Labrie F., Candas B., Cusan L., Gomez J.L., Bélanger A., Brousseau G., Chevrete E., Lévesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate.* 2004 May 15; 59(3): 311-8.

28. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L., Zappa M., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Mänttinen L., Lilja H., Denis L.J., Recker F., Paez A., Bangma C.H., Carlsson S., Puliti D., Villers A., Rebillard X., Hakama M., Stenman U.H., Kujala P., Taari K., Aus G., Huber A., van der Kwast T.H., van Schaik R.H., de Koning H.J., Moss S.M., Auvinen A.; ESRPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6; 384(9959): 2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. PMID: 25108889.

29. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, Buys S.S., Chia D., Church T.R., Fouad M.N., Gelmann E.P., Kvale P.A., Reding D.J., Weissfeld J.L., Yokochi L.A., O'Brien B., Clapp J.D., Rathmell J.M., Riley T.L., Hayes R.B., Kramer B.S., Izmirlian G., Miller A.B., Pinsky P.F., Prorok P.C., Gohagan J.K., Berg C.D.; PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26; 360(13): 1310-9. doi: 10.1056/NEJMoa0810696.

30. Palma A., Lounsbury D.W., Schlecht N.F., Agalliu I. A System Dynamics Model of Serum Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer. *Am J Epidemiol.* 2016 Feb 1; 183(3): 227-36. doi: 10.1093/aje/kwv262. PMID: 26702631.

31. Manser R., Lethaby A., Irving L.B., Stone C., Byrnes G., Abramson M.J., Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 21; (6): CD001991. doi: 10.1002/14651858.CD001991.pub3. PMID: 23794187.

32. Pinsky P.F., Church T.R., Izmirlian G., Kramer B.S. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013 Nov 15; 119(22): 3976-83. doi: 10.1002/cncr.28326. PMID: 24037918.

33. Menezes R.J., Roberts H.C., Paul N.S., McGregor M., Chung T.B., Patsios D., Weisbrod G., Herman S., Pereira A., McGregor A., Dong Z., Sitarichouk I., Boerner S., Tsao M.S., Keshavjee S., Shepherd F.A. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer.* 2010 Feb; 67(2): 177-83. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.03.030. PMID: 19427055.

34. Tanner N.T., Kanodra N.M., Gebregziabher M., Payne E., Halbert C.H., Warren G.W., Egede L.E., Silvestri G. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 1; 193(5): 534-41. doi: 10.1164/rccm.201507-1420OC. PMID: 26502000.

35. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thara S., Muwonge R., Thomas G., Anju G., Mathew B. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol.* 2013 Apr; 49(4): 314-21. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.11.004. PMID: 23265945.

36. Wun Y.T., Dickinson J.A. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (2): CD002799.

37. Wei W.Q., Chen Z.F., He Y.T., Feng H., Hou J., Lin D.M., Li X.Q., Guo C.L., Li S.S., Wang G.Q., Dong Z.W., Abnet C.C., Qiao Y.L. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10; 33(17): 1951-7. doi: 10.1200/JCO.2014.58.0423. PMID: 25940715.

38. Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M., Chen J.S., Zheng T.T., Feng R.E., Lai K.C., Hu W.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Fong D.Y., Ho J., Ching C.K., Chen J.S.; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jan 14; 291(2): 187-94.

39. Leja M., You W., Camargo M.C., Saito H. Implementation of gastric cancer screening - the global experience. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Dec; 28(6): 1093-106. doi: 10.1016/j.bpg.2014.09.005. PMID: 25439074.

40. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S., Black A., Buys S.S., Partridge E., Gohagan J., Berg C.D., Prorok P.C. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 years follow-up. *Gynecol Oncol.* 2016 Nov; 143(2): 270-275. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.334. PMID: 27615399.

41. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Kalsi J.K., Amso N.N., Apostolidou S., Benjamin E., Cruickshank D., Crump D.N., Davies S.K., Dawar N.A., Dobbs S., Fletcher G., Ford J., Godfrey K., Gunu R., Habib M., Hallett R., Herod J., Jenkins H., Karpinsky C., Leeson S., Lewis S.J., Liston W.R., Lopes A., Mould T., Murdoch J., Oram D., Rabideau D.J., Reynolds K., Scott I., Seif M.W., Sharma A., Singh N., Taylor J., Warburton F., Widschwendter M., Williamson K., Woolas R., Fallowfield L., McGuire A.J., Campbell S., Parmar M., Skates S.J. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 5; 387(10022): 945-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. PMID: 26707054.