

А.А. Ковалев, к.м.н., заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Скрининг в онкологии

Основными характеристиками отечественной онкологии являются высокая заболеваемость населения, большой удельный вес больных, у которых опухоль диагностирована на поздних стадиях, и низкий охват пациентов радикальным лечением. Санитарно-просветительная работа, воспитание онкологической настороженности врача общей лечебной сети и профилактические осмотры (обязательный атрибут профилактической медицины) до сих пор реальной пользы практическому здравоохранению и обществу не принесли. Выявление рака на ранних стадиях в Украине является скорее исключением, чем правилом.

Национальная программа противораковой борьбы в Украине, принятая Верховной Радой в конце декабря 2009 г., предусматривает активизацию мероприятий по ранней диагностике злокачественных опухолей, поскольку это направление в клинической онкологии действительно является наиболее перспективным и поэтому приоритетным. Подтверждением целесообразности такой политики в здравоохранении является опыт стран с развитой медициной, которые существенно улучшили результаты лечения онкологических больных за счет организации целой системы превентивных мероприятий, из которых главная роль отводится скринингу.

Наша справка

Слово «скрининг» переводится как «просеивание». По одному из определений экспертов ВОЗ, скрининг позволяет отделить «возможно больных людей от возможно здоровых».

Скрининг в онкологии – это регулярное, с заданной периодичностью обследование определенной группы людей, относящихся к группам риска, в результате чего предполагается выявить предопухолевую патологию (предпочтительно) или опухоль на доклинической стадии (т. е. до тех пор, пока заболевшие сами начнут обращаться за медицинской помощью с определенными жалобами). Предполагается также, что при положительных результатах скрининга будет проведено лечение «предрака» или с высокой степенью эффективности лечение «раннего» рака.

Таким образом, скрининговые мероприятия направлены не на одного пациента, а на группы риска или на всю популяцию региона в целом. Следует подчеркнуть, что целью скрининга является не выявление предопухолевой патологии или злокачественной опухоли на ранней стадии – конечной целью скрининга является снижение и заболеваемости, и смертности от злокачественных новообразований на популяционном уровне.

Несмотря на то что этот термин достаточно часто встречается как в специальной медицинской литературе, так и в научно-популярных периодических изданиях, посвященных проблемам онкологии, в понятие «скрининговые мероприятия» часто вкладывают неправильный смысл, путая скрининг с профилактическими осмотрами и массовой диспансеризацией.

Профилактические осмотры

Ежегодные осмотры здоровых людей с профилактическими целями предложил английский хирург Ногасе Добел в г. Лондоне (1861) (personal biologic examinations) для раннего выявления туберкулеза легких.

Массовая диспансеризация впервые была проведена в первые годы советской власти в г. Москве. Врачи осматривали десятки тысяч работников, записывая результаты осмотров в тетради. Идея бригадных профилактических осмотров принадлежала первому наркому здравоохранения Н.А. Семашко. Кампания, проходившая под лозунгом, что «потом нужно будет меньше лекарств», своих целей не достигла.

Наиболее последовательные медицинские мероприятия в виде профилактических

осмотров были начаты в США (20-е гг. прошлого столетия) по рекомендации Американской медицинской ассоциации. Эти «профосмотры» продолжались в стране вплоть до 70-х годов XX века и были отменены из-за отсутствия научных доказательств их эффективности. Уже тогда медицинской общественности стало ясно, что с профилактической целью, например, не следует аускультировать, выполнять ЭКГ и общий анализ крови. Обследование пациента лучше проводить при его контактах с врачом во время обращения, а не в результате обязательных ежегодных профилактических осмотров. Были учтены также экономические аспекты регулярных «профосмотров», свидетельствовавшие явно не в пользу бюджета здравоохранения. Таким образом, в отличие от населения, которое в целом с энтузиазмом относилось к идее профилактической медицины, практические врачи со скепсисом воспринимали санитарное движение, рассматривая его как примитивный вариант попытки раннего выявления скрытого заболевания.

Скрининг

Идея профилактической медицины, имеющая особенно большое значение в онкологии, постепенно была переосмыслена и реализована на принципиально другом, уже научном уровне. Ранняя профилактическая диагностика рака впервые была предложена в США (1918), но только в 1975 г. P.S. Frame и S.J. Carlsen первыми предложили научно обоснованный подход к проведению скрининга.

Сегодня медицинское сообщество признало, что ранняя, даже «сверхранняя» диагностика рака, а также высокий процент излеченных онкологических пациентов в Европе, США и Японии – результат масштабных многолетних скрининговых программ.

В обращении Американского общества клинической онкологии (ASCO) к нации было сказано следующее: «Важно донести до врачей и всего населения тот факт, что ранняя диагностика и профилактика рака давно стали реальностью. Широкое внедрение скрининговых методик могло бы снизить заболеваемость на 60-70% и смертность от рака на 80%. Основным направлением в профилактике рака должен стать более полный охват населения скрининговыми программами».

К сожалению, современные рекомендации по проведению скрининга определяются не только медицинскими, но и политическими, юридическими и экономическими интересами. Периодически в системах здравоохранения разных стран предпринимаются спекулятивные и популистские попытки начать реализацию идеи скрининга для различных локализаций рака на национальном уровне. Это представляется далеко не всегда целесообразным и, главное, неосуществимым. При планировании мероприятий скрининга следует учитывать так называемые критерии полезности Вильсона-Джаннера (Wilson-Jungner):

1. Болезнь, на которую нацелена программа, должна быть действительно важной проблемой, угрожающей здоровью, жизни, экономическими и социальными затратами (в случае онкологических заболеваний этот пункт не вызывает сомнений).

2. Развитие этапов болезни должно быть хорошо изученным.

3. У болезни должна быть выявляемая ранняя стадия.

4. Лечение болезни на ранней стадии должно быть более эффективно, чем лечение на поздних стадиях.

5. Должен быть доступен диагностический тест для выявления ранней стадии болезни.

6. Тест для выявления ранней стадии должен быть приемлемым.

7. Должны быть определены интервалы между повторными обследованиями.

8. Должны быть обеспечены дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, потребность в которых может возникнуть в результате скрининга (например, при положительном скрининговом тесте).

9. Физический и психологический вред для обследуемых должен быть меньше, чем польза от программы скрининга.

10. Стоимость программы в отношении к ее полезности должна быть не выше, чем у прочих медицинских программ.

Несоответствие хотя бы одному критерию делает внедрение программы скрининга неоправданным и сомнительным предприятием.

Теоретическое обоснование идеи скрининга в онкологии

Идея проведения скрининга в онкологии основана на том, что злокачественная опухоль имеет длительный доклинический период развития и не возникает внезапно в здоровых тканях. Прежде чем «появиться» в том или ином органе, опухоль проходит несколько этапов – от практически незаметных изменений в клетках до диспластических, но все еще доброкачественных процессов в тканях, которые можно выявить клинически. Эта стадия развития опухоли («асимптоматическое окно») продолжается несколько лет. Так, для развития рака толстой кишки, который проходит стадию доброкачественного аденоматозного полипа, требуется 10-15 лет (модель канцерогенеза E.R. Fearon, B. Vogelstein), от атрофического гастрита, контаминированного *Helicobacter pylori*, до рака желудка – 10-15 лет (модель канцерогенеза названа каскадом Correa). Для развития рака молочной железы из атипичной доброкачественной дисплазии требуется 15 лет, для развития рака шейки матки может потребоваться до 20 лет, для развития рака легкого – 15-20 лет и т. д.

Следует согласиться, что этого времени более чем достаточно для того, чтобы провести необходимые диагностические и профилактические мероприятия и предупредить развитие рака. В некоторых европейских государствах с развитой системой здравоохранения уже давно считают, что **рак основных локализаций является полностью предотвратимым заболеванием!**

Справедливости ради следует привести некоторые теоретические аргументы, которые якобы свидетельствуют о бесполезности проведения скрининга в онкологии. Эти аргументы основываются на последних гипотезах канцерогенеза, смоделированных с помощью математических компьютерных программ. Традиционная гипотеза представлена так называемой «линейной» концепцией канцерогенеза, при которой одна

иницированная клетка (или клон клеток) последовательно проходит стадию промощения неинвазивного рака и только потом – стадию инвазивной опухоли, непосредственно угрожающей жизни больного. Получены данные (правда, пока еще теоретические), что злокачественная опухоль может развиваться и альтернативным путем (гипотеза «параллельного развития»), при котором отдельная популяция злокачественных клеток, происходящих из «стволовых клеток опухоли», минует стадию неинвазивного рака и приобретает способность к инвазии и метастазированию задолго до того момента, когда опухоль может быть выявлена клинически. При таком сценарии развития опухоли проведение скрининга действительно теряет смысл.

Впрочем, опровержением этой точки зрения являются несомненные достижения систем здравоохранения США и Великобритании в виде снижения заболеваемости и смертности от рака молочной железы, четко наметившиеся в течение последних 5 лет. Подобные статистические тенденции специалисты связывают в основном с результатами многолетних скрининговых программ, которые интенсивно проводились на популяционном уровне в этих странах за последние 15-20 лет. Если бы была верна концепция развития рака молочной железы как изначально системного заболевания, маммографический скрининг, выявляющий cancer in situ, вряд ли оказался бы столь эффективным.

Одним из критериев полезности шкалы Wilson-Jungner, делающих скрининг онкологических заболеваний оправданным мероприятием, является утверждение, что результаты лечения рака на доклинических стадиях значительно превосходят таковые, если опухоль уже стала симптомной. Отчасти это утверждение верно, отчасти – нет. С клинической точки зрения рак может быть «ранним», однако с биологической – это уже «продвинутой» опухоль, клетки которой в результате своей «естественной истории» успели накопить онкогенные мутации и приобрести метастатический потенциал.

Что касается эффективности терапии рака ранних стадий, то существуют различные, порой противоположные точки зрения. Например, до последнего времени считалось, что проведение скрининга рака легкого нецелесообразно, поскольку результаты лечения на доклинической и ранних клинических стадиях примерно одинаковы и раннее обнаружение опухоли не повлияет на выживаемость больных. Использование в качестве скрининговых тестов спиральной компьютерной томографии и некоторых новых молекулярных сывороточных маркеров опухолевого роста, по-видимому, изменит в ближайшее время общепринятую точку зрения в пользу проведения скрининга при раке легкого.

Еще один пример двойственности взглядов на проблему скрининга демонстрирует первичный рак печени. В азиатских странах, где уровень заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой особенно высок, скрининг рекомендован у мужчин в 40-летнем возрасте, у женщин – в 50-летнем, а у африканцев скрининг рака печени начинают в возрасте 20 (!) лет. С другой стороны, Национальный институт рака США



А.А. Ковалев

вообще не рекомендует проводить скрининг первичного рака печени, поскольку в Европе и США он встречается гораздо реже, чем в Китае и Южной Африке, а мероприятия скрининга не влияют на уменьшение показателей общей смертности от заболевания на популяционном уровне. Принято считать, что поиск заболеваний в популяциях с низкой их распространенностью — мероприятие не выгодное ни с клинической, ни с экономической точки зрения.

По всей видимости, из сказанного можно сделать вывод, что в различных странах должны существовать национальные программы скрининга как для всего населения, так и для ограниченных групп риска. Следует учитывать также разницу между потребностями и возможностями систем здравоохранения различных стран, а также готовность медицинских специалистов принимать участие в этих программах.

Скрининговый тест

Одной из центральных (но не основных!) проблем скрининговой онкологической программы является проблема диагностического теста. Тесты, которые используются в клинике с целью уточняющей диагностики или для определения стадии опухоли и при проведении профилактических диагностических мероприятий у здорового добровольного участника скрининга, несомненно, должны быть различными.

Скрининговые тесты должны обладать следующими характеристиками:

- высокими чувствительностью, специфичностью, точностью;
- безопасностью (неинвазивностью);
- простотой реализации;
- приемлемостью для больного и врача;
- низкими вероятностью ложноположительного (ложноотрицательного) результата и стоимостью.

Поскольку рак представляет группу заболеваний (не менее 200), отличающихся различными органоспецифичными механизмами развития доклинической стадии, скрининговые диагностические тесты для каждой локализации опухоли будут иметь свои отличия. С медицинской и организационной точек зрения качество скрининговых тестов должно соответствовать наивысшим стандартам. Если в течение какого-то периода этого не удается добиться, программа скрининга должна быть изменена или, если это невозможно, прекращена.

Сегодня возможности скрининговых программ в онкологии расширились за счет молекулярно-генетических неинвазивных сывороточных тестов, основанных на использовании современных технологий визуализации опухолевой клетки или ее фрагментов. Это исследования на уровне генома, протеома, транскрипции (PCR-RT, секвенирование и т. д.).

Не умаляя значения традиционных скрининговых тестов, следует все же признать тот факт, что копрологический тест на определение гемоглобина в фекалиях при выявлении аденомы или раннего рака ободочной кишки во всем мире уже заменен на сывороточный тест ColoPrint или на Fecal DNA Testing PreGen-Plus, оба из которых являются чрезвычайно чувствительными и специфичными, поскольку позволяют описать генную сигнатуру субклинической опухоли. Так панель PreGen-Plus содержит 23 молекулярных маркера колоректального рака (21 маркер мутаций APC, K-ras и p53, 1 маркер микросателлитной нестабильности BAT-26, а также Long DNA-маркер, DIA).

Для скрининга рака желудка используется не фиброгастродоскопия, как ошибочно продолжают считать некоторые врачи, а так называемая «гастропанель» — набор сывороточных тестов для определения в периферической крови концентрации пепсиногена I, II (маркеры атрофического гастрита) и Helicobacter pylori (играет ключевую роль в каскаде CagA). Эндоскопия же является уточняющим методом диагностики

и используется во всем мире в виде конфокальной эндомикроскопии.

Для раннего выявления рака мочевого пузыря осадок мочи изучают не в световом микроскопе, а с помощью иммуофлюоресцентного теста или молекулярно-генетического метода FISH-диагностики, что позволяет «опередить» рак на 6-10 мес.

На мировом медицинском рынке существует огромное количество коммерческих тестов для проведения скрининговых исследований в онкологии. Конечно, сегодня эти тесты еще не применяются в повседневной клинической практике онкологических учреждений Украины, но их внедрение — дело ближайшего будущего.

Скрининговый центр

Для внедрения программы массового скрининга населения на национальном региональном уровне или в группах риска недостаточно иметь один или несколько современных диагностических скрининг-тестов. Протокол популяционного скрининга и скрининг-тест не являются тождественными понятиями. Уместно вспомнить, что первая маммография была выполнена еще в 1911 г., а государственные программы скрининга рака молочной железы в некоторых странах были начаты только в 60-х годах XX ст., когда общество и система здравоохранения осознали выгоду научно обоснованных профилактических мероприятий в медицине.

Скрининговые программы должны иметь не только эффективный и безопасный инструмент диагностики, но также, что очень важно, концепцию и идеологию.

Традиционно местом проведения профилактических осмотров или диспансеризации населения были государственные медицинские учреждения (поликлиники) или медсанчасти крупных промышленных предприятий. Профилактическая работа отвлекала врачей от их прямых обязанностей, вследствие чего часто проводилась неохотно, формально и малоэффективно. Ситуация не изменилась и по сей день. Сегодня в Украине не определено, какое же лечебное учреждение должно реализовывать программу популяционного скрининга и кто должен финансировать эти программы (Министерство здравоохранения, страховые компании или сам пациент).

Опыт автора статьи свидетельствует о том, что ни одно лечебное учреждение Запорожской области (включая поликлиники и городские больницы) не было готово и не соглашалось начать программу онкологического скрининга хотя бы в отношении одной локализации рака. Областной онкологический диспансер по определению не может и не должен заниматься скринингом. Исключение составляют городские женские консультации, которым удалось реализовать идею скрининга рака шейки матки на действительно высоком уровне.

Логично предположить, что для реализации программы массового скрининга должна быть создана соответствующая структура с организацией двухуровневой диагностической вертикали, конечной точкой которой должно быть специализированное онкологическое лечебное учреждение. Речь идет о создании территориальных скрининговых центров — административно независимых лечебных учреждений с совершенно определенными целями и задачами.

В 2010 г. такая структура была создана в г. Запорожье. По инициативе кафедры онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования скрининговый центр был организован на лечебно-диагностической базе одной из частных медицинских компаний, имеющей все возможности для проведения современных диагностических программ в онкологии, в том числе и на молекулярном уровне.

Перед началом пилотного исследования были проанализированы данные регистрационного канцер-регистра и намечены

приоритетные направления программы. В Запорожской области на диспансерном учете состоит более 40 тыс. онкологических пациентов. Ежегодно рак диагностируют более чем у 6 тыс. человек. Наиболее часто выявляют рак легкого и рак толстой кишки; из года в год имеется тенденция к увеличению частоты рака желудка. Большую проблему представляют также онкоурологические, онкогинекологические заболевания, рак молочной железы. Именно эти локализации стали первым объектом скрининга во вновь созданном центре.

При инициации программы мы учитывали тот факт, что скрининг не может являться успешным без взаимодействия служб профилактики и лечения (в нашем случае скрининговый центр взаимодействует с основным онкологическим учреждением области — областным диспансером). Очевидно, что программы скрининга не следует начинать до тех пор, пока инфраструктура лечебного учреждения не будет готова справляться с дополнительной нагрузкой и технологии противоопухолевого лечения не будут достаточно развиты. Организация скрининговой программы в г. Запорожье интегрирована в структуру здравоохранения области, хотя и развивается как самостоятельная коммерческая служба.

Организаторы скринингового центра понимали, что государственная служба здравоохранения Украины может испытывать периодические трудности с бюджетным финансированием (что наблюдается и в странах с развитой системой здравоохранения). Это в первую очередь скажется на финансировании профилактических направлений медицины, тем более, что результат в виде снижения заболеваемости и смертности может быть получен не ранее, чем через 10-15 лет. Поскольку несистематическое, спонтанное и прерывистое проведение программ скрининга вообще не оправдано (скрининг — это непрерывный процесс) и к тому же требует предельно высоких расходов, что обязательно в будущем приведет к сворачиванию программы, был выбран именно этот экономический вариант развития центра (частные инвестиции в социально направленный проект). Это позволит постоянно осуществлять контроль над оптимальным использованием выделенных ресурсов для каждой программы скрининга и получить со временем ожидаемый максимальный результат. В будущем планируется проведение анализа результатов скрининга независимыми экспертами в области здравоохранения.

Лица, организующие скрининг (главный онколог области и директор скринингового центра), несут ответственность за его проведение в течение всей программы.

Мероприятиям по активизации программы скрининга в Запорожской области предшествовала пропаганда в средствах массовой информации. Информированию и адаптации сознания населения региона, популяризации целей и задач скрининга уделяется постоянное и большое внимание.

Роли пациента при активизации программы скрининга придается первостепенное значение. Процедура скринингового обследования выполняется на основании официального информированного согласия; мероприятия скрининга не нарушают рабочий график пациента (если он находится в трудоспособном возрасте); пациенту обеспечен комфорт во время обследования; весь процесс организован так, чтобы результаты ему сообщались оперативно и лично. В перспективе — создание базы данных вовлеченного в скрининг населения и организация персонального приглашения каждому пациенту.

Решение об участии в скрининге должно приниматься добровольно. Недопустимо использовать давление на человека в целях принудить его пройти любую из процедур.

Никакие мероприятия по активизации скрининга не будут эффективными, если

человек не захочет в нем участвовать. Участие населения в программах скрининга определяется персональными (например, отношением, мотивацией или недоверием) и ситуативными (временем ожидания, комфортом или эффективностью организации) факторами.

Причинами отказа от участия в скрининге чаще всего бывает страх возможной боли, смущение, неизвестность, недостаточное понимание необходимости обследования, страх негативного результата, недостаточное освещение целей скрининга в прессе.

Всегда часть людей не пользуется своим правом. На приглашение откликаются добровольцы, которые более образованы, более последовательны в выполнении врачебных рекомендаций, имеют выше доход, реже курят и злоупотребляют алкоголем.

Специалисты центра должны знать и о возможных негативных сторонах скрининга для пациентов, участвующих в нем. Так, структура центра исключает возможность дискриминации участников (неучастников) программы и социальное давление на потенциальных участников скрининга. Тем не менее при реализации программы нужно быть готовым к решению психологических проблем пациентов в связи с ложноположительными (ложноотрицательными) результатами обследования, обеспечить доступ, в случае необходимости, к быстрому и эффективному лечению в специализированном онкологическом учреждении.

Уже сейчас видно, что возникла необходимость более глубокого обучения студентов медицинских вузов эпидемиологическим методам в онкологии и применению этих знаний при оценке результатов скрининга. Врачи общелечебной сети также должны быть знакомы с принципами организации скрининга. Эти вопросы активно обсуждаются в программах последипломного образования и повышения квалификации врачей на кафедре онкологии ЗМАПО.

Организация скринингового центра и начало реализации программы популяционного скрининга в г. Запорожье являются необходимыми профилактическими мероприятиями, осуществляемыми в рамках национальной программы противораковой борьбы. Подобная стратегия является общепринятой для большинства стран с развитой системой здравоохранения. В Украине опыт проведения скрининга отсутствует не только на популяционном уровне, но даже на уровне групп риска, и поэтому первые шаги в реализации идеи скрининга даются непросто. Стало ясно, что самое сложное в программе скрининга — это не столько освоение новых молекулярных технологий сывороточных скрининг-тестов, сколько организация и обеспечение стабильности выполнения программы.

Тем не менее организация регулярных масштабных профилактических программ может со временем стать эффективным мероприятием с точки зрения ранней диагностики рака, улучшить результаты лечения онкологических пациентов, а в идеале в будущем позволит уменьшить онкологическую заболеваемость и смертность в регионе.

И все же автор уверен, что эпидемиологические и скрининговые исследования в онкологии должны быть государственными и широкомасштабными, а по некоторым направлениям развиваться на уровне международного сотрудничества. Государство должно содействовать проведению подобных исследований и инициировать развитие новых программ. Решение на государственном уровне о проведении популяционного скрининга и выделении материальных ресурсов для него должно основываться на анализе эффективности пилотных исследований, результаты которых в полной мере могут выявить все недостатки и преимущества той или иной региональной скрининговой программы.